



МЕДИЦИНА

СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 1 (82), 2019

Медицина сьогодні і завтра

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *Л.В. Степаненко*
Комп'ютерне верстання *Н.І. Дубська*

Адреса редакції та видавця:

61022, Харків, пр. Науки, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net
msz@kntmu.kharkov.ua
<https://msz.kntmu.edu.ua>

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 3 від 21.03.19)

Підписано до друку 22.03.19
Ум. друк. арк. 5,63
Обл.-вид. арк. 7,13
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 20-33922.

Надруковано в редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.А. Капустник

Заступники головного редактора:

*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнев,
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),
О.М. Біловол (Харків), П.В. Волошин (Харків),
М.П. Воронцов (Харків), О.Я. Гречанина (Харків),
В.М. Ждан (Полтава), О.М. Ковальова (Харків),
М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),
П.Г. Кравчун (Харків), О.Є. Лоскутов (Дніпро),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
В.В. Ніконов (Харків), В.О. Ольховський (Харків),
М.І. Пилипенко (Харків), М.Г. Проданчук (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

Видання індексується в Google Scholar

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Гаврилов А.Ю., Полякова В.В., Лесная А.С.</i> <i>Использование адено- и герпес-вирусов</i> <i>в терапии пациентов с онкологическими</i> <i>заболеваниями</i>	<i>Gavrilov A.Yu., Polyakova V.V., Lesnaya A.C.</i> <i>The use of adenoviruses and herpes viruses</i> <i>in therapy of patients with oncological diseases</i>
	4
<i>Мар'єнко Н.І., Степаненко О.Ю.</i> Фрактальний аналіз як морфометричний метод у морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур	<i>Maryenko N.I., Stepanenko O.Yu.</i> Fractal analysis as a morphometric method in morpho- logy: a pixel dilatation technique in the study of digital images of anatomical structures
	8
<i>Черелюк Н.І., Курінна О.Г.</i> Кишкова мікро- біота та неалкогольна жирова хвороба печінки: нові аспекти та невирішені питання	<i>Chereliuk N.I., Kurinna O.G.</i> Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: new aspects and unresolved issues
	16
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Пивовар С.М.</i> Модель несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих	<i>Pyvovar S.M.</i> The model of heart failure adverse course with account of the thyroid status of patients
	23
<i>Рябуха В.В.</i> Хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та кардіоваскулярним ризиком, як мішень для терапевтичних втручань. Частина 2	<i>Riabukha V.V.</i> Chronic inflammation associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and cardio- vascular risk as a target for therapeutic interventions. Part 2
	30
<i>Fadieienko G.D., Nikiforova Ya.V.</i> Metabolic role of visceral adipose tissue and main methods of its diagnosis at the present stage	<i>Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В.</i> Метаболічна роль вісцеральної жирової тканини та основні методи її діагностики на сучасному етапі
	37
<i>Shalimova A., Isayeva A., Vovchenko M., Rieznik L., Buriakovska O., Emelyanova N.</i> <i>Eating behavioral reactions of patients with</i> <i>chronic non-communicable diseases and its</i> <i>correction</i>	<i>Шалімова А.С., Ісаєва Г.С., Вовченко М.М., Рєзнік Л.А., Буряковська О.О., Ємельянова Н.Ю.</i> <i>Харчові поведінкові реакції пацієнтів із</i> <i>хронічними неінфекційними захворюваннями</i> <i>та їхня корекція</i>
	42
ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ	PSYCHIATRY, NARCOLOGY AND MEDICAL PSYCHOLOGY
<i>Іщук В.В.</i> Особливості патернів копінгу при психоендокринному синдромі на тлі дисфункцій щитоподібної залози	<i>Ischuk V.V.</i> Features of copying patterns in psychoendocrine syndrome against the background of thyroid dysfunctions
	48

Камінська А.О., Агішева Н.К. Особливості стану психоемоційної сфери референтних родичів хворих із ендogenous психічними розладами як детермінанта типу суб'єктивного ставлення до пацієнта

Kaminska A., Agisheva N. Features of the psycho-emotional sphere state in family caregivers of patients with endogenous mental disorders as a determinant of subjective attitude towards the patient

54

Сосін І.К., Гапонов К.Д., Гончарова О.Ю. Прогнозування тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю у хворих залежно від рівня психосоціального стресу і стану гепатобіліарної системи у світлі концепції інтегрованої діагностики й терапії наркопатології

Sosin I.K., Gaponov K.D., Goncharova O.Yu. Prognostication of the difficulties of disorders due to alcohol consumption in patients, according to their psychosocial stress level and the state of the hepatobiliary system in the light of the concept of integrated diagnosis and narcopathology therapy

64

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

EMERGENCY MEDICINE, ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE THERAPY

Дубівська С.С. Динаміка результатів тесту за шкалою MMSE на тлі нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції

Dubivska S.S. The dynamics of the test results on the MMSE scale against the background of neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunction

81

СТОМАТОЛОГІЯ

STOMATOLOGY

Неспрядько В.П., Терехов С.С. Вплив ретракції на мікроциркуляторне русло у тканинах крайового пародонта перед отриманням відбитка для незнімних конструкцій

Nespradko V.P., Terekhov S.S. Influence of retraction on the microvasculature in the marginal periodontium tissues before obtaining impression for fixed structures

87

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.01>
УДК 616-08-039.73

А.Ю. Гаврилов, В.В. Полякова, А.С. Лесная

Харьковский национальный медицинский университет

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АДЕНО- И ГЕРПЕС-ВИРУСОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Представлены механизмы патогенеза и теоретические основы взаимодействия онколитических вирусов с опухолевыми клетками. Проанализированы данные литературы, касающиеся наиболее актуальных направлений в лечении лиц с онкологическими заболеваниями. Рассмотрена возможность применения в ходе лечения перспективных онколитических вирусов, таких как адено- и герпес-вирусы, и выработана оптимальная концепция комбинированной терапии онкобольных.

Ключевые слова: *онколитические вирусы, аденовирусы, герпес-вирусы, иммунотерапия.*

Введение

Онколитические вирусы (ОВ) – это вирусные агенты, которые размножаются преимущественно в неопластических клетках и эндотелии, вызывая иммунный ответ в организме. Модифицированные ОВ – это патогенные в норме для человека вирусы с трансформированным аппаратом клеточной инвазии и блока противовирусной защиты или повышенной селективностью к клеткам с определенными мембранными рецепторами, в связи с чем они проявляют патогенность в опухолевых клетках с дефектами защиты.

Целью нашего исследования является изучение возможности применения ОВ в составе комбинированной терапии онкобольных с учётом особенностей механизма взаимодействия вирусов с клетками организма.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов исследований, направленных на изучение влияния виротерапевтических препаратов в комбинации с принятыми международным сообществом химиотерапевтическими препаратами на общую выживаемость пациентов.

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим наиболее актуальные, по данным литературы, на сегодня ОВ: модифицированный герпес-вирус T-VEC, одобренный в качестве препарата для лечения больных на поздних стадиях меланомы, и аденовирус H101, одобренный для лечения пациентов с распространёнными опухолями головы, шеи и пищевода.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) – это первый препарат группы ОВ с доказанной эффективностью в III фазе клинических испытаний, одобренный для использования в Европе и США. Его применение достоверно увеличило общую выживаемость по сравнению с внутриопухолевым введением гранулоцитомоноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [1]. Вирус построен на базе вируса простого герпеса-1 с мутацией в двух генах: делеция альфа-47 и гамма-34.5 с инсерцией в локус последнего гена человеческого ГМ-КСФ. Гамма-34.5 отвечает за возможность вируса инактивировать блок синтеза белка клеткой при её инвазии вирусом и, таким образом, поддерживать свою реплика-

цию в заражённой клетке. Делеция этого гена делает невозможным размножение вируса в нормальной клетке. В неопластической клетке нарушен механизм блока синтеза белка, поэтому мутантный по гамма-34.5 вирус всё ещё может в ней реплицироваться. Ген альфа-47 служит ингибитором белка-транспортёра, участвующего в механизме антиген-презентации и экспрессии major histocompatibility complex (МНС) класса I на поверхности клетки, в частности, это делает пораженные клетки невидимыми для CD8⁺-Т-клеток. Выключение гена усиливает экспрессию МНС класса I в клетках опухоли и противоопухолевый иммунный ответ [2, 3]. Кроме того, выключение альфа-47 усиливает экспрессию соседнего US11 гена, а тот, в свою очередь, – репликацию вируса в клетках. Таким образом, комплексная теоретическая модель действия T-VEC вируса может быть представлена следующим образом. В месте внутриопухолевого введения вируса он проникает внутрь клеток, преимущественно раковых, экспрессирующих в избытке молекулы, к которым вирус имеет натуральный тропизм (такие как нектин-1 и нектин-2), при проникновении в нормальные клетки репликации не происходит. В ходе репликации некоторые белки вируса связываются с транспортёром, ассоциированным с антигенным процессингом, в эндоплазматическом ретикулуме, так как вирусный белок, блокирующий в «дикой природе» это событие, отсутствует у вируса с делецией альфа-47. Затем эти вирусные антигены объединяются с МНС класса I и выходят на поверхность клетки. Это активирует CD8⁺-Т-клетки в вирусоспецифичные CD8⁺-Т-клетки, которые запускают механизмы клеточной смерти и привлекают клетки воспаления, выделяя интерферон-гамма. Экспрессия вирусом ГМ-КСФ призывает дендритные клетки и макрофаги в опухоль и запускает их созревание. Лизис раковой клетки из-за репликации вируса в ней сам по себе является достижением циторедукции. Освобождённые из лизированной клетки стимулы: молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями, и патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, а также опухоль-ассоциированные антигены – на фоне активированного в иммунологическом плане микроокружения становятся стимулом для дендритных клеток, чтобы запустить адаптивный иммунный

ответ. Активированный противоопухолевый иммунитет атакует как первичную опухоль, в которую был введён вирус, так и метастатические очаги [4]. В Европе показаниями к применению T-VEC является наличие неоперабельной меланомы у взрослых. В опытах показана эффективность вируса и при других видах неоплазм, но меланома была выбрана в связи с доступностью очагов для внутриопухолевого введения и известной активностью иммунной системы при данном виде рака.

В качестве онколитических агентов из группы аденовирусов используют вирусы 5-го серотипа. Наиболее известный представитель онколитических аденовирусов – H101, который разрешен для использования в Китае. Генетическая модификация аденовирусов, направленная на избирательность действия на опухолевые клетки, заключается в изменении процессов проникновения вируса в клетку и репликации его после инвазии. Генетическая модификация для снижения тропности аденовируса к нормальным клеткам заключается в делеции последовательности участка гена RGD. Повышение тропности же вируса к опухолевым клеткам достигается путём модификации капсидных белков, которые бы связывались с определенными рецепторами, имеющимися только на поверхности раковой клетки. Лучшее всего себя показала модификация, заключающаяся в инсерции RGD-4C [5]. Механизм клеточной гибели при заражении H101 заключается в иммунной клеточной смерти, а имеющийся антиаденовирусный иммунитет играет роль в предупреждении диссеминации вируса в нормальные органы и обеспечивает безопасность виро-терапии. Для лимитирования цитолитического свойства аденовирусов используют индукцию делеции участка гена E1A, ответственного за ингибирование гена p53, либо внедрение промотора-регулятора экспрессии гена E1A.

Применение комбинации T-VEC с ипилимумабом для лечения пациентов с меланомой IIIb–IV стадии в ходе клинических испытаний продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности с частотой побочных эффектов, обусловленных химиотерапией, 29,3 %, которые чаще всего были связаны с применением ипилимумаба. Адекватный ответ был достигнут у 39 % пациентов из группы комбинированной терапии и только

у 18 % пациентов, применяющих ипилимумаб в виде монотерапии. Побочные эффекты при терапии Talimogene laherparepvec сравнительно редки. Среди наиболее частых побочных эффектов отмечают пирексию, озноб, гриппоподобные симптомы, общую слабость и утомляемость и реакции в месте инъекции. Из серьёзных побочных эффектов отмечают целлюлит в месте введения, частота которого составляет около 2 % [6]. Монотерапия H101 является недостаточно эффективной, предположительно, из-за сложностей в преодолении вирусом барьеров, образованных микроокружением солидных опухолей [3, 7]. В связи с этим в последнее время исследуют возможности различных видов комбинированной терапии. К примеру, использование комбинации трансартериальной хемоземболизации с внутриартериальным введением H101 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой привело к 40 % 3-летней выживаемости, тогда как при одной хемоземболизации – 22 % [8, 9].

References

1. Johnson D.B., Puzanov I., Kelley M.C. (2015). Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy*, vol.7 (6), pp. 611–619.
2. Hawkins L.K., Lemoine N.R., Kirn D. (2002). Oncolytic biotherapy: a novel therapeutic platform. *Lancet Oncol.*, vol. 3 (1), pp. 17–26.
3. Du T., Han Z., Zhou G., Roizman B. (2015). Patterns of accumulation of miRNAs encoded by herpes simplex virus during productive infection, latency, and on reactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 112, pp. E49–55.
4. Androlewicz M.J., Cresswell P. (1994). Human transporters associated with antigen processing possess a promiscuous peptide-binding site. *Immunity*, vol. 1 (1), pp. 7–14.
5. Yamamoto M., Curiel D.T. (2010). Current issues and future directions of oncolytic adenoviruses. *Mol. Ther.*, vol. 18, pp. 243–250.
6. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 19, pp. 1893–1907.
7. Toth K., Wold W.S. (2010). Increasing the efficacy of oncolytic adenovirus vectors. *Viruses*, vol. 2, pp. 1844–1866, DOI: 10.3390/v2091844.5/.
8. Hemminki A., Oksanen M., Merisalo-Soikkeli M. (2013). Oncolytic virotherapy trials – letter. *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, pp. 4541–4542.
9. Pol J., Bloy N., Obrist F., Eggermont A., Galon J., Cremer I. et al. (2014). Trial Watch: Oncolytic viruses for cancer therapy. *Oncoimmunology*, vol. 3, e28694.

А.Ю. Гаврилов, В.В. Полякова, А.С. Лесна

ВИКОРИСТАННЯ АДЕНО- Й ГЕРПЕС-ВІРУСІВ У ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Подано механізми патогенезу й теоретичні основи взаємодії онколітичних вірусів з пухлинними клітинами. Проаналізовано дані літератури щодо найбільш актуальних напрямів у лікуванні осіб з онкологічними захворюваннями. Розглянуто можливість застосування в ході лікування перспективних онколітичних вірусів, таких як адено- й герпес-віруси, і вироблено оптимальну концепцію комбінованої терапії онкохворих.

Ключові слова: онколітичні віруси, аденовіруси, герпес-віруси, імунотерапія.

A. Yu. Gavrilov, V.V. Polyakova, A.C. Lesnaya

THE USE OF ADENOVIRUSES AND HERPES VIRUSES IN THERAPY OF PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

The pathogenesis mechanisms and theoretical foundations of the interaction of oncolytic viruses with tumor cells are presented. The literature data concerning the most relevant trends in the treatment of people with cancer are analyzed. The possibility of using promising oncolytic viruses, such as adenoviruses and herpes viruses, was considered during treatment, and the optimal concept of combined therapy for cancer patients was developed.

Keywords: *oncolytic viruses, adenoviruses, herpes viruses, immunotherapy.*

Надійшла 11.02.19

Відомості про авторів

Гаврилов Андрій Юрійович – асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел. +38(097)445-12-01.

E-mail: happylung@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8644-6887>.

Полякова Вероніка Вячеславівна – студентка V курсу, II медичний факультет Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61003, м. Харків, пр. Московський, буд. 27, кв. 118.

Тел. +38(063)773-77-11.

E-mail: poliavvmed@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8570-5584>.

Лесна Аліна Станіславівна – студентка V курсу, II медичний факультет Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61174, м. Харків, пр. Перемоги, 51/10.

Тел.: +38(095)687-09-63.

E-mail: lesnaalina@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.02>
УДК 611.817.1:57.086:517:530.191

Н.І. Мар'єнко, О.Ю. Степаненко

Харківський національний медичний університет

ФРАКТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЯК МОРФОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД У МОРФОЛОГІЇ: СПОСІБ ДИЛАТАЦІЇ ПІКСЕЛІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ЦИФРОВИХ ЗОБРАЖЕНЬ АНАТОМІЧНИХ СТРУКТУР

Розроблено метод дилатації пікселів для розрахунку фрактального індексу мозочка людини за даними магнітно-резонансної томографії. Для дослідження використовують фрагмент цифрового зображення (томограми) мозочка. Зображення калібрують, його фрагмент копіюють у програму Adobe Photoshop CS5, де створюють окреме цифрове зображення з розмірами та роздільною здатністю 2^n пікселів на дюйм, де n – кількість етапів підрахунку фрактального індексу. Зображення контрастують і поетапно підраховують фоніві, «порожні» та «заповнені» пікселі, що містять фрагменти досліджуваної структури. На кожному етапі вчетверо збільшують розмір одного пікселя i , таким чином, удвічі зменшують роздільну здатність зображення (із 64 пікселів на дюйм до 32, 16, 8, 4 та 2 пікселів на дюйм). За кількістю пікселів, що містять фрагменти досліджуваної структури, і розмірами пікселя відносно загальної площі зображення (box size) обчислюють фрактальний індекс мозочка.

Ключові слова: головний мозок, мозочок, фрактальний аналіз, фрактальний індекс, дилатація пікселів.

Вступ

Морфометрія наразі є обов'язковою частиною майже всіх морфологічних досліджень. Однак багато структур організму людини і тварин мають складнішу просторову організацію, яку неможливо оцінити традиційними морфометричними методами. Це – об'єкти з розгалуженою структурою. Їх уважають *квазифрактальними*, які за властивостями наближені до фракталів. *Фракталом* є структура, для якої характерні *самоподібність* і *самоповторюваність* на різних рівнях організації: частини структури повністю або частково повторюють цю структуру в цілому [1, 2]. Для оцінювання складності просторової організації квазифрактальних структур, ступеня їхньої розгалуженості, отже, ступеня заповнення простору цією структурою й використовують

фрактальний аналіз. Показником, що визначається при цьому методі морфометрії, є *фрактальний індекс*. Цей показник варіює від 1 до 2. Фрактальний аналіз застосовують для дослідження білої і сірої речовини головного мозку, нейронів, судинної мережі [3–7] та інших структур.

У сучасних медико-біологічних дослідженнях використовують різні способи фрактального аналізу, серед яких найпростішими й найбільш зручними в застосуванні є способи *підрахунку комірок* (box counting) та *дилатації пікселів* (pixel dilatation) [3–8].

До квазифрактальних структур належать мозочок людини, його розгалужені біла речовина й кора. Кількість робіт, що стосуються фрактального аналізу мозочка, є невеликою. Досліджено тривимірну фрактальну розмір-

© Н.І. Мар'єнко, О.Ю. Степаненко, 2019

ність скелетованої білої речовини мозочка модифікованим методом дилатації пікселів [8], визначено тривимірний фрактальний індекс білої та сірої речовини мозочка [9]. Крім того, існують дослідження томограм мозочка в нормі та за синдрому Арнольда–Кіарі методом підрахунку комірок [10, 11].

У нашому попередньому дослідженні було розроблено авторську модифікацію методу підрахунку комірок (box counting) та адаптовано її застосування для визначення фрактального індексу білої речовини мозочка під час секційних досліджень [12]. Проведено фрактальний аналіз білої речовини черв'яка й півкуль мозочка [13]. Метод підрахунку комірок може бути застосований для фрактального аналізу томограм мозочка, проте рутинність цього методу й невисока роздільна здатність цифрових зображень томограм мозочка спонукали нас до розробки нової модифікації фрактального аналізу способом дилатації пікселів.

Мета даного дослідження – розробка оригінальної модифікації способу *дилатації пікселів* для розрахунку фрактального індексу мозочка людини за даними морфометрії магнітно-резонансних томограм.

Матеріал і методи

Як об'єкт дослідження нами був обраний мозочок людини, біла речовина якого має фрактальні властивості [8–13]. Для розробки методики використані магнітно-резонансні томограми головного мозку, отримані за допомогою магнітно-резонансного томографа Siemens Magnetom Concerto (ФРГ) зі значенням магнітної індукції 1,5 Тл у режимах T1 і T2. Для дослідження використані серединні сагітальні томографічні зрізи головного мозку, що містять зріз черв'яка мозочка.

Методика складається з таких етапів. У програмі для перегляду томограм Syngo Fast View калібрують зображення та визначають ділянку для подальшого дослідження (рис. 1, а1, б1). Ділянка повинна мати форму квадрата; досліджувана структура – повністю розміщуватись у площі квадрата та вписуватись у його сторони.

У програмі *Adobe Photoshop CS5* заздалегідь створюють окреме цифрове зображення (рамку) розміром 1×1 дюйм (1 дюйм²) із кольоровим режимом у *градаціях сірого*, у яку копіюють фрагмент зображення, що містить

досліджувану структуру. *Усі подальші етапи роботи з цифровим зображенням проводять у програмі Adobe Photoshop.*

Отримане зображення зберігають із роздільною здатністю 64 пікселі на дюйм, отже, розміри цього зображення в пікселях (64×64 пікселі) тотожні роздільній здатності зображення (64 пікселі на дюйм).

Для подальшого аналізу потрібно видалити структури, які не будуть досліджувати, залишивши на зображенні тільки досліджувану структуру і фон. Для цього всі інші об'єкти забарвлюють у колір фону (чорний – у режимі T1, білий – у режимі T2), залишаючи без змін ділянку, яка містить досліджувану структуру (рис. 1, а3, б3).

Наступний етап фрактального аналізу – автоматизований підрахунок пікселів, що містять досліджувану структуру. Для його проведення необхідно максимально відокремити досліджувану структуру від фону. Зображення з *півтонового* перетворюють у *бінарне* – таке, що містить пікселі лише чорного (зі значенням яскравості 0) і білого (із яскравістю 255) кольорів. Контрастування проводять за допомогою інструмента «Поріг» програми *Adobe Photoshop CS5*: усі пікселі у градаціях сірого, темніші від заданого порогового значення, забарвлюються в чорний колір, світліші – у білий (рис. 1, а3, б3). Після контрастування в режимі T1 пікселі, що відповідають ділянці досліджуваної структури, забарвлюються білим кольором, фон – чорним; у режимі T2, навпаки, досліджувана структура чорного кольору, а фон – білого. Для дослідження томограм у режимах T1 і T2 оптимальним пороговим значенням є емпіричне значення яскравості 100, яке дозволяє визначити зовнішній контур часточок мозочка й міжчасточкові щілини, тобто контрастована ділянка відповідає тканині мозочка в цілому.

Подальшим етапом розрахунку фрактального індексу є *власне морфометричне дослідження* (рис. 2). За допомогою інструмента «Гістограма» підраховують пікселі: визначають загальну кількість пікселів (P) та кількість білих, «порожніх» пікселів (P₀), що мають значення яскравості 255. Потім визначають кількість *заповнених* пікселів (P₁), що містять досліджувану структуру, як *різницю загальної кількості пікселів та порожніх пікселів* (P₁ = P – P₀).

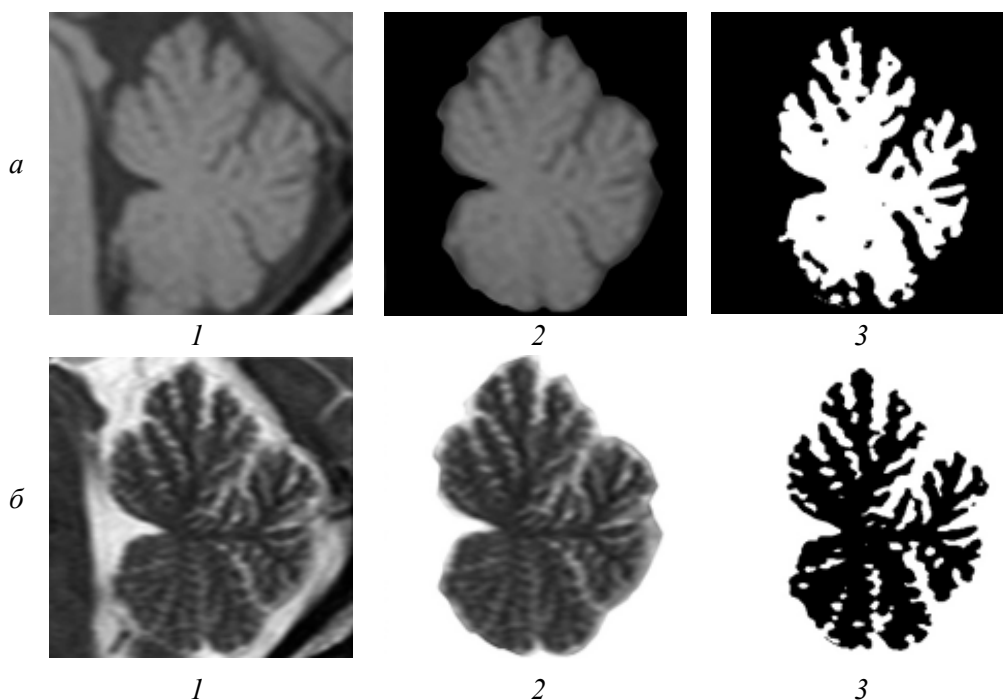


Рис. 1. Етапи підготовки цифрового зображення (МР-томограми мозочка людини в режимах T1 (а) і T2 (б)) для морфометричного дослідження: 1 – вихідне зображення мозочка; 2 – виділений серединний сагітальний зріз мозочка; 3 – контрастування *arbor vitae*, поріг 100

Дослідження виконують поетапно. На *першому етапі* проводять підрахунок фонових (білих) та заповнених (чорних) пікселів на вихідному зображенні, що містить 64×64 пікселі (рис. 2, а).

На *другому етапі* морфометричного дослідження *розмір кожного пікселя збільшують учетверо*, зменшуючи вдвічі роздільну здатність зображення (із 64 до 32 пікселів на дюйм). При цьому кількість пікселів зменшується вчетверо (із 64×64 до 32×32), зображення «розмивається», а площа зображення, яку охоплює один піксель, відповідно, зростає в чотири рази, *тобто відбувається розширення (дилатація) пікселів*.

Унаслідок цього кожен піксель на даному етапі має значення яскравості, що є середнім чотирьох пікселів, які охоплювали цю ділянку зображення на попередньому етапі (будемо вважати такі пікселі «розширеними», або дилатованими): білими залишаються лише ті дилатовані пікселі, які відповідають чотирьом білим, фоновим пікселям із попереднього етапу; чорними – дилатовані пікселі, які відповідають чотирьом чорним пікселям із попереднього етапу, які містили фрагменти досліджуваної структури. При цьому деякі дилатовані пікселі, які зараз охоплюють як ділянки з до-

сліджуваною структурою, так і фонові ділянки (отже, на попередньому етапі містили й білі, і чорні пікселі), забарвлюються в різні відтінки сірого, оскільки мають середнє значення яскравості пікселів вихідного зображення. Такі сірі пікселі вважають *заповненими*.

На *третьому та подальших етапах* процедуру обробки зображення повторюють. Розміри зображення в пікселях становлять 16×16 , 8×8 , 4×4 та 2×2 пікселі, а роздільна здатність – 16, 8, 4 та 2 пікселі на дюйм відповідно. Дані заносять у таблицю (табл. 1).

Якщо на останніх етапах підрахунку вже немає «порожніх» пікселів (як на п'ятому й шостому етапах даного дослідження, рис. 2), результати підрахунку цих етапів до подальшого аналізу не включають.

Крім того, для підрахунку фрактального індексу визначають показник *box size* – відношення сторони пікселя до сторони квадрата всього зображення. *Box size* встановлюють залежно від роздільної здатності зображення: на першому етапі він дорівнює $1/64$, на другому – $1/32$, на подальших етапах – $1/16$, $1/8$, $1/4$ та $1/2$ відповідно.

Після цього обчислюють два показники: натуральний логарифм числа, зворотного *box size* ($\ln(1/\text{box size})$), та натуральний логарифм

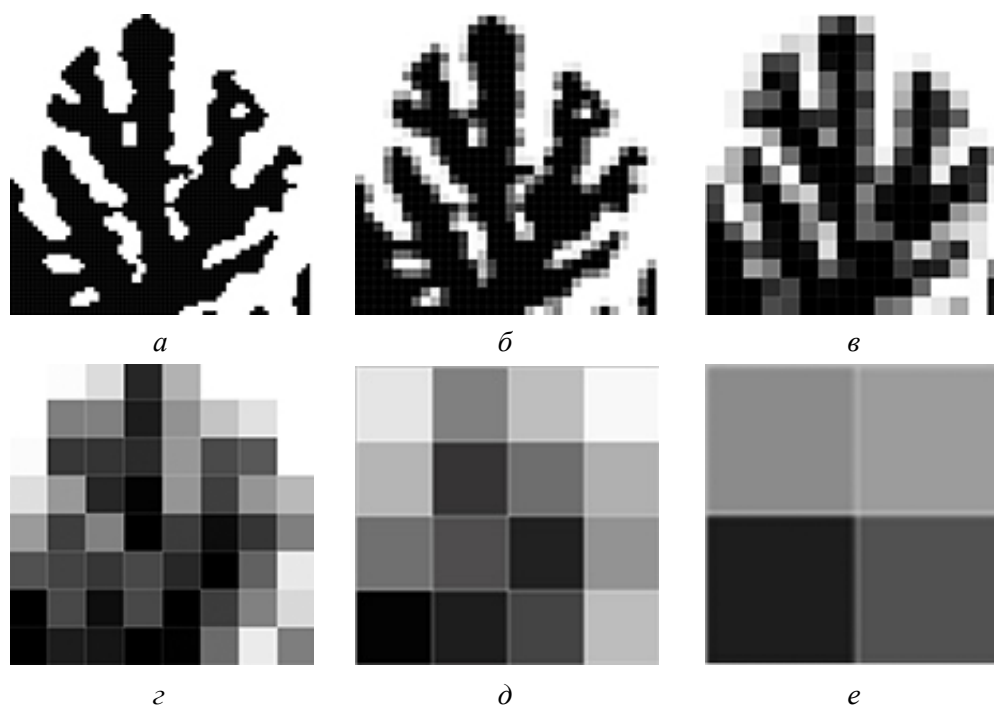


Рис. 2. Етапи морфометрії за фрактального аналізу способом дилатації пікселів: а – box size = 64; б – box size = 32; в – box size = 16; г – box size = 8; д – box size = 4; е – box size = 2

Таблиця 1. Морфометричні дані підрахунку фрактального індексу мозочка способом дилатації пікселів

Етап дослідження	Розмір зображення, пікселів	Роздільна здатність, пікселів на дюйм	Кількість пікселів		
			загальна, P	порожніх, P ₀	заповнених, P ₁
1-й	64×64	64	4096	2079	2017
2-й	32×32	32	1024	344	680
3-й	16×16	26	256	56	200
4-й	8×8	8	64	7	57
5-й	4×4	4	16	0	16
6-й	2×2	2	4	0	4

числа, що відповідає кількості заповнених пікселів ($\ln(P_1)$) (табл. 2).

Визначають лінійну залежність $\ln(P)$ від $\ln(1/\text{box size})$ за рівнянням лінійної регресії: фрактальний індекс дорівнює коефіцієнту нахилу прямої регресії відносно осі абсцис (рис. 3).

Результати та їх обговорення

Рівняння лінійної регресії на рис. 3 має вигляд $y = 1,7201x + 0,503$, отже, фрактальний індекс мозочка з прикладу дорівнює 1,7201. Наведений у роботі алгоритм дозволяє роз-

раховувати фрактальний індекс, використовуючи власні модулі програм обробки цифрових зображень. Крім програми Syngo Fast View можуть бути використані й інші програми для перегляду й калібрування томограм. Для подальшого аналізу зображень ми використовували програму Adobe Photoshop CS5, але крім неї можуть бути використані й інші графічні редактори з параметрами, рівноцінними програмі Adobe Photoshop CS5, або такими, що їх перевершують.

Таблиця 2. Математичні й морфометричні дані для розрахунку фрактального індексу

Етап дослідження	Box size	Кількість заповнених пікселів, P ₁	$\ln(1/\text{box size})$	$\ln(P_1)$
1-й	1/64	2017	4,16	7,61
2-й	1/32	680	3,47	6,52
3-й	1/16	200	2,77	5,30
4-й	1/8	57	2,08	4,04

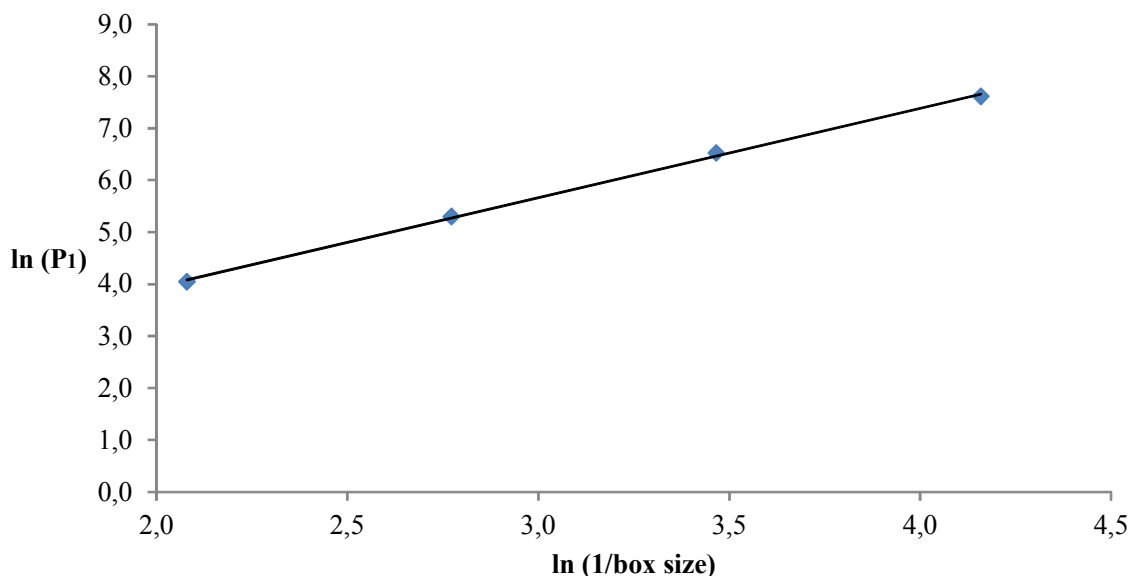


Рис. 3. Графік лінійної залежності при підрахунку фрактального індексу білої речовини мозочка

Розміри цифрового зображення, що досліджується, визначають розмірами досліджуваної структури на вихідному зображенні, *при цьому кількість пікселів кожної сторони квадрата має бути 2^n* . У даній формулі показник степеня n визначає кількість морфометричних етапів підрахунку фрактального індексу (табл. 1): чим більше пікселів має зображення, тим більше етапів включатиме фрактальний аналіз. За нашими даними, для дослідження окремих часточок і ділянок мозочка на томограмах (як і для більшості гістологічних і мікроанатомічних структур) оптимальним розміром квадрата зображення є 64×64 пікселі, що передбачає шість етапів ($64=2^6$) морфометричного дослідження. Оптимальним розміром квадрата для дослідження серединного сагітального зрізу мозочка в цілому є 128×128 пікселів, що потребує проведення семи ($128=2^7$) етапів дослідження. Кількість етапів морфометрії обмежується роздільною здатністю вихідного зображення, оскільки саме вона визначає кількість пікселів квадрата дослідження, яка зі свого боку зумовлює стартову роздільну здатність зображення у програмі Adobe Photoshop. При дослідженні серединного сагітального зрізу мозочка в цілому встановлюється стартова роздільна здатність 64 або 128 пікселів на дюйм; при дослідженні окремих часточок мозочка – 64 пікселі на дюйм.

Роздільна здатність вихідного зображення суттєво впливає на точність результату: чим вона більша, тим меншу площу досліджуваної структури охоплюватиме один піксель, отже, тим вищою буде точність отриманих результатів, оскільки зображення більш контрастне.

Для спрощення підрахунку доцільно, щоб розміри сторони квадрата цифрового зображення у програмі Adobe Photoshop у пікселях та роздільна здатність були тотожними. Це можливо, якщо метричні розміри сторони квадрата цифрового зображення (рамки) 1×1 дюйм.

Науковою роботою, що включає застосування способу дилатації пікселів для фрактального аналізу МРТ мозочка, найбільш близькою за методологією до нашого дослідження, є [8], у якій J.Z. Liu та ін. встановлювали тривимірний фрактальний індекс. Для його визначення було використано корональні зрізи МРТ мозочка, що мали досить низьку роздільну здатність ($1 \text{ піксель} = 1 \text{ мм}^2$). Спочатку поетапно розширювали розміри пікселів. Потім для кожного з етапів проводили скелетонування мозочка: створювали лінії, що відповідають напрямку основних гілок мозочка. Обчислювали кількість пікселів скелетованих ліній та за формулою визначали фрактальний індекс, який у мозочка становив $2,57 \pm 0,01$.

Методика підрахунку фрактального індексу, описана у [8], має досить суттєві від-

мінності від запропонованої нами та інші підходи до фрактального аналізу мозочка як фрактальної структури.

По-перше, істотну роль в оцінюванні морфологічних особливостей мозочка відіграє площина зрізу, використана для аналізу. Звивини й борозни мозочка, а також пластинки білої речовини, що лежать в основі часточок мозочка, спрямовані в напрямку від однієї півкулі до другої. Ці структури на поперечному перерізі утворюють «дерево життя» мозочка. У зв'язку з цим будову даних структур доцільно досліджувати саме на поперечному перерізі – у площині, перпендикулярній напрямку звивин мозочка, а саме: серединній сагітальній та паралельних їй парасагітальних. У роботі J.Z. Liu та ін. використані томограми мозочка в корональних площинах, які є неінформативними.

По-друге, у роботі J.Z. Liu та ін. використано *скелетонування*: визначено лінії, що відповідають напрямку основних гілок, потім підраховано пікселі, що відповідають цим лініям. Таким чином, підраховували фрактальний індекс осьових ліній гілок білої речовини. У нашому дослідженні використовується контрастування для відділення досліджуваної структури від фону, що дозволяє дослідити тканину мозочка в цілому, а також окремо визначити фрактальний індекс сірої та білої речовини, ураховуючи найменші гілки та листки мозочка, що мають істотний вплив на фрактальний індекс мозочка, а їхні зміни можуть свідчити про особливості морфофункціонального стану мозочка.

По-третє, у дослідженні J.Z. Liu та ін. спочатку проводять дилатацію пікселів, а потім – скелетонування зображення та підрахунок пікселів. Це зумовлює зменшення площі, яку займає досліджувана структура, під час дилатації пікселів, що своєю чергою призводить до завищення фрактального індексу. Уважаємо за необхідне виділення досліджуваної

структури (її контрастування) до дилатації пікселів для чіткого диференціювання фонів (порожніх) та заповнених пікселів на кожному етапі.

У дослідженні J.Z. Liu та ін. [8] роздільна здатність зображень була досить низькою (1 піксель = 1 мм²), що не є достатнім для дослідження мікроанатомічних структур мозочка (листочків, малих гілочок білої речовини), розміри яких часто не перевищують 1 мм.

На точність фрактального аналізу суттєво впливає роздільна здатність вихідного зображення (чим вища роздільна здатність, тим вища точність підрахунку), яка своєю чергою зумовлена значенням магнітної індукції магнітно-резонансного томографа. Чим вище це значення, тим вища якість цифрового зображення томограми, тим краще візуалізуються структури мозочка. Для застосування фрактального аналізу необхідне використання магнітно-резонансного томографа зі значенням магнітної індукції не менш за 1,5 Тл та роздільною здатністю отриманого цифрового зображення не менш ніж 72 пікселі на дюйм.

Висновок

Фрактальний аналіз способом дилатації пікселів може бути використаний для морфометричного дослідження магнітно-резонансних томограм головного мозку. Застосування фрактального аналізу дозволяє провести об'єктивне оцінювання морфофункціонального стану мозочка, що може бути використане для діагностики різних захворювань мозочка й інших структур центральної нервової системи. Значення фрактального індексу тканини мозочка в цілому в режимах T1 і T2 магнітно-резонансної томографії статистично значуще не відрізняються одне від одного, тому для дослідження можуть бути використані дані обох режимів магнітно-резонансної томографії. Різниця отриманих нами даних і даних інших дослідників обумовлена різницею методологічних підходів.

Список літератури

1. Mandelbrot B. B. Fractals: form, chance and dimension / B. B. Mandelbrot. – San Francisco : W. H. Freeman, 1977. – 365 p.
2. Mandelbrot B. B. The fractal geometry of nature / B. B. Mandelbrot. – N.Y. : W. H. Freeman&Co, 1983. – 468 p.
3. Farahibozorg S. Age- and sex-related variations in the brain white matter fractal dimension throughout adulthood: an MRI study / S. Farahibozorg, S. M. Hashemi-Golpayegani, J. Ashburner // Clin. Neuroradiol. – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 19–32. – DOI : 10.1007/s00062-013-0273-3.

4. Automatic localization of cerebral cortical malformations using fractal analysis / A. De Luca, F. Arrigoni, R. Romaniello [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 61 (16). – P. 6025–6040. – DOI : 10.1088/0031-9155/61/16/6025.
5. Fractal analysis of MRI data for the characterization of patients with schizophrenia and bipolar disorder / L. Squarcina, A. De Luca, M. Bellani [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 60 (4). – P. 1697–1716. – DOI : 10.1088/0031-9155/60/4/1697.
6. Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience / I. Zaletel, D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // *J. Neurosci. Methods.* – 2015. – Vol. 242. – P. 93–96.
7. Ristanovic D. Fractal analysis of dendrite morphology using modified box-counting method / D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // *Neurosci. Res.* – 2014. – Vol. 84. – P. 64–67. – DOI : 10.1016/j.neures.2014.04.005.
8. Liu J. Z. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging / J. Z. Liu, L. D. Zhang, G. H. Yue // *Biophys. J.* – 2003. – Vol. 85 (6). – P. 4041–4046.
9. Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C) / Y. T. Wu, K. K. Shyu, C. W. Jao [et al.] // *Neuroimage.* – 2010. – Vol. 49 (1). – P. 539–551. – DOI : 10.1016/j.neuroimage.2009.07.042.
10. Fractal analysis of MR images in patients with Chiari malformation: The importance of preprocessing / E. Akar, S. Kara, H. Akdemir, A. Kiris // *Biomedical Signal Processing and Control.* – 2017. – № 31. – P. 63–70.
11. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari malformation type I / E. Akar, S. Kara, H. Akdemir, A. Kiris // *Computers in Biology and Medicine.* – 2015. – № 64. – P. 179–186.
12. Степаненко А. Ю. Фрактальный анализ как метод морфометрического исследования белого вещества мозжечка человека / А. Ю. Степаненко, Н. И. Марьенко // *Світ медицини та біології.* – 2016. – № 4 (58). – С. 127–130.
13. Степаненко А. Ю. Фрактальный анализ белого вещества мозжечка человека / А. Ю. Степаненко, Н. И. Марьенко // *Світ медицини та біології.* – 2017. – № 3 (61). – С. 145–149.

References

1. Mandelbrot B.B. (1977). *Fractals – form, chance and dimension*. San Francisco: W.H. Freeman, 365 p.
2. Mandelbrot B.B. (1983). *The fractal geometry of nature*. N.Y.: W.H. Freeman&Co, 468 p.
3. Farahibozorg S., Hashemi-Golpayegani S.M., Ashburner J. (2015). Age- and sex-related variations in the brain white matter fractal dimension throughout adulthood: an MRI study. *Clin. Neuroradiol.*, vol. 25 (1), pp. 19–32, DOI: 10.1007/s00062-013-0273-3.
4. De Luca A., Arrigoni F., Romaniello R., Triulzi F.M., Peruzzo D., Bertoldo A. (2016). Automatic localization of cerebral cortical malformations using fractal analysis. *Phys. Med. Biol.*, vol. 61 (16), pp. 6025–6040, DOI: 10.1088/0031-9155/61/16/6025.
5. Squarcina L., De Luca A., Bellani M., Brambilla P., Turkheimer F.E., Bertoldo A. (2015). Fractal analysis of MRI data for the characterization of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Phys. Med. Biol.*, vol. 60 (4), pp. 1697–1716, DOI: 10.1088/0031-9155/60/4/1697.
6. Zaletel I., Ristanovic D., Stefanovic B.D., Puskas N. (2015). Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience. *J. Neurosci. Methods*, vol. 242, pp. 93–96.
7. Ristanovic D., Stefanovic B.D., Puskas N. (2014). Fractal analysis of dendrite morphology using modified box-counting method. *Neurosci. Res.*, vol. 84, pp. 64–67, DOI: 10.1016/j.neures.2014.04.005.
8. Liu J.Z., Zhang L.D., Yue G.H. (2003). Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. *Biophys. J.*, vol. 85 (6), pp. 4041–4046.
9. Wu Y.T., Shyu K.K., Jao C.W., Wang Z.Y., Soong B.W., Wu H.M., Wang P.S. (2010). Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C). *Neuroimage*, vol. 49 (1), pp. 539–551, DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.042.
10. Akar E., Kara S., Akdemir H., Kiris A. (2017). Fractal analysis of MR images in patients with Chiari malformation: The importance of preprocessing. *Biomedical Signal Processing and Control*, № 31, pp. 63–70.
11. Akar E., Kara S., Akdemir H., Kiris A. (2015). Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Computers in Biology and Medicine*, № 64, pp. 179–186.

12. Stepanenko A.Yu., Maryenko N.I. (2016). Fraktalnyi analiz kak metod morfometricheskoho issledovaniia beloho veshchestva mozzhechka cheloveka [Fractal analysis as a method of morphometric study of the white matter of the cerebellum of a person]. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, № 4 (58), pp. 127–130 [in Russian].

13. Stepanenko A.Yu., Maryenko N.I. (2017). Fraktalnyi analiz beloho veshchestva mozzhechka cheloveka [Fractal analysis of the human cerebellar white matter]. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, № 3 (61), pp. 145–149 [in Russian].

Н.И. Марьенко, А.Ю. Степаненко

**ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАК МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД В МОРФОЛОГИИ:
СПОСОБ ДИЛАТАЦИИ ПИКСЕЛЕЙ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ
АНАТОМИЧЕСКИХ СТРУКТУР**

Разработан метод дилатации пикселей для расчета фрактального индекса мозжечка человека по данным магнитно-резонансной томографии. Для исследования используют фрагмент цифрового изображения (томограммы) мозжечка. Изображение калибруют, его фрагмент копируют в программу Adobe Photoshop CS5, где создают отдельное цифровое изображение с размерами и разрешением 2^n пикселей на дюйм, где n – количество этапов подсчета фрактального индекса. Изображение контрастируют и поэтапно подсчитывают фоновые, «пустые» и «заполненные» пиксели, содержащие фрагменты исследуемой структуры. На каждом этапе в четыре раза увеличивают размер одного пикселя и, таким образом, вдвое уменьшают разрешение изображения (с 64 пикселей на дюйм до 32, 16, 8, 4 и 2 пикселей на дюйм). По количеству пикселей, содержащих фрагменты исследуемой структуры, и размерам пикселя относительно общей площади изображения (box size) вычисляют фрактальный индекс мозжечка.

Ключевые слова: головной мозг, мозжечок, фрактальный анализ, фрактальный индекс, дилатация пикселей.

N.I. Maryenko, O.Yu. Stepanenko

**FRactal analysis as a morphometric method in morphology: a pixel dilatation
technique in the study of digital images of anatomical structures**

A pixel dilatation method for the calculation of fractal index of the human cerebellum was developed according to magnetic resonance imaging. A fragment of a digital image (tomogram) of the cerebellum is used for the study. The images are calibrated and fragments are copied into the program Adobe Photoshop CS5, where a single digital image is created; the size and resolution (pixels per inch) are calculated according to the formula 2^n , where n is the number of steps of the fractal dimension calculating. The image is contrasted and the background, blank, and filled pixels containing the fragments of the structure under study are counted step by step. The size of pixels is dilated at each stage and thus the image resolution is decreased (from 64 pixels per inch to 32, 16, 8, 4 and 2 pixels per inch). Taking into account the number of pixels containing fragments of the studied structure, and pixel sizes relative to the total image area (box size), the fractal dimension of the cerebellum is calculated.

Keywords: brain, cerebellum, fractal analysis, fractal dimension, pixel dilatation.

Надійшла 25.02.19

Відомості про авторів

Мар'єнко Наталія Іванівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(095)140-50-88.

E-mail: maryenko.n@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-7039>.

Степаненко Олександр Юрійович – доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(067)377-18-44.

E-mail: stepanenko@3g.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-0857>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.03>

УДК 616.36-003.826-06:616.34-008.87

Н.І. Черелюк, О.Г. Курінна

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

КИШКОВА МІКРОБІОТА ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: НОВІ АСПЕКТИ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ

Подано огляд літератури щодо актуальних питань вивчення кишкової мікробіоти за неалкогольної жирової хвороби печінки. Розглянуто нові аспекти даної проблеми та означено невіршені питання. Установлено, що незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених визначенню механізмів розвитку жирової дистрофії печінки та її прогресуванню, остаточної патогенетичні ланки неалкогольної жирової хвороби печінки залишаються невизначеними та на додаток до відомої теорії «множинних ударів» порушення мікробного складу вмісту кишечника також розглядають як механізм, що призводить до розвитку даної патології. Результати досліджень свідчать про наявність потенційного зв'язку між бактеріальним складом кишкового вмісту та формуванням окремих форм неалкогольної жирової хвороби печінки через вплив на метаболізм нутрієнтів, метаболічних показників, імунологічних та інших механізмів.

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, механізми розвитку.*

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є складним метаболічним захворюванням, для якого притаманна глибинна взаємодія між генетичними чинниками й факторами зовнішнього середовища [1]. Формування НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці більш ніж 5 %, за даними гістологічного дослідження або візуалізуючих методів дослідження, та має тенденцію до прогресування від доброякісного стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2, 3]. Останніми роками НАЖХП зайняла провідну позицію серед найбільш поширених захворювань печінки, яка в загальній популяції діагностується від 10 до 40 %, а серед хворих із супутнім ожирінням досягає 80 % [4, 5].

Значущість НАЖХП зумовлена важливими соціальними й економічними наслідками даної нозології [6]. У США НАЖХП спостерігається у більш ніж 64 млн людей із щорічними прямими медичними витратами близько 103 млрд доларів (1613 доларів США на пацієнта). У країнах Європи (Німеччина, Франція, Італія та Велика Британія) налічується до 52 млн осіб із НАЖХП, на медичне обслуговування яких щорічно виділяється приблизно 35 млрд євро (від 354 до 1163 євро на пацієнта) [6]. Найвищий рівень фінансування охорони здоров'я спостерігається в групі пацієнтів у віці 45–65 років, що суттєво збільшується при додаванні витрат на соціальні потреби [6].

Крім того, за результатами великого шведського ретроспективного дослідження, у якому брали участь пацієнти з гістологічно

© Н.І. Черелюк, О.Г. Курінна, 2019

підтвердженою НАЖХП, отримано уявлення про довгостроковий прогноз і наслідки даного захворювання з періодом спостереження до 40 років [7]. Було продемонстровано, що пацієнти з НАЖХП мали підвищений ризик захворюваності і смертності внаслідок патології печінки (у 12 % пацієнтів спостерігався розвиток компенсованого або декомпенсованого цирозу печінки, печінкової недостатності та ГЦК) [7].

За даними статистичних досліджень, НАЖХП є одним з етіологічних чинників ГЦК, яка займає шосте місце серед онкологічних захворювань у світі. Фактором розвитку ГЦК є цироз печінки, однак останні дані свідчать про те, що ГЦК може розвиватись і на тлі НАЖХП, не асоційованої з цирозом, і тісно пов'язана з наявністю метаболічного синдрому [8]. Гепатоцелюлярна карцинома, асоційована з НАЖХП / НАСГ, має особливості перебігу: її частіш за все діагностують у осіб похилого віку та на пізніх стадіях захворювання печінки; її перебіг менш агресивний, ніж перебіг ГЦК, яка спостерігається на тлі ураження вірусами гепатитів, що згодом призводить до частих помилок на етапі скринінгу та при ранній діагностиці [9]. Ураховуючи постійне зростання показників поширеності ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та метаболічного синдрому по всьому світі, включно зі США та Європою, на думку експертів НАЖХП / НАСГ займе лідируюче місце серед причин ГЦК. Сьогодні НАЖХП / НАСГ є другим за частотою показанням до трансплантації печінки в США, кількість пацієнтів із НАЖХП / НАСГ, які знаходяться в списку очікування трансплантації, із 2004 по 2013 рік збільшилась на 170 %. Таким чином, у найближчому майбутньому захворювання печінки на термінальній стадії, зумовлені НАЖХП / НАСГ, стануть найбільш поширеними причинами для проведення трансплантації [10]. І, що найважливіше, у зв'язку зі зростанням захворюваності на ожиріння, метаболічний синдром та НАЖХП слід очікувати велику кількість хворих на жирову дистрофію печінки серед донорів і меншу доступність високоякісних органів, потенційно придатних для трансплантації печінки. Отже, НАЖХП впливає як на загальну захворюваність і смертність, так і на захворюваність, зумовлену окремими факторами: серцево-судинною патологією й цук-

ровим діабетом 2-го типу, захворюваннями печінки, зокрема на їхніх термінальних стадіях. Даний факт підвищує потребу в трансплантації, при цьому знижуючи можливості отримання здорового матеріалу [9].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених визначенню механізмів розвитку жирової дистрофії печінки та її прогресуванню, остаточні патогенетичні ланки НАЖХП залишаються невизначеними та на додаток до відомої теорії «множинних ударів» порушення мікробного вмісту кишечника також розглядають як механізм, що спричинює розвиток НАЖХП [11, 12]. Таким чином, формування НАЖХП відбувається внаслідок складної взаємодії між чинниками генетичної схильності, факторами навколишнього середовища, резистентністю до інсуліну та змінами в кишковій мікробіоті [13]. Взаємодія цих факторів призводить до порушень метаболізму ліпідів і надлишкового накопичення ліпідів у гепатоцитах – розвитку жирової дистрофії печінки. Крім того, кишечна мікробіота бере участь у регулюванні балансу між про- або протизапальними сигналами, тим самим модулюючи процеси запалення, які можуть призвести до прогресування жирової дистрофії печінки й розвитку НАСГ.

Таким чином, залишається нагальна потреба в повному глибинному й комплексному розумінні патогенетичних механізмів розвитку та прогресуванні НАЖХП, зокрема ролі кишкової мікробіоти в їхній реалізації, що може сприяти вдосконаленню діагностичних методів, стратифікації пацієнтів та ідентифікації нових терапевтичних цілей.

Як відомо, мікроорганізми, що колонізують кишечник, беруть активну участь у перетравлюванні їжі і сприяють абсорбції поживних речовин до кровообігу [14], взаємодії з імунною системою слизової оболонки, розпізнаванню антигенів, рекрутингу, проліферації та функціонуванню клітин-ефекторів і можуть впливати на організм господаря навіть на віддалених ділянках за допомогою модуляції мігруючих імунних клітин і через метаболіти, що надходять із кишечника до системної циркуляції, де вони можуть впливати на інші тканини. Бактеріальні компоненти й метаболіти, які перетинають епітеліальний бар'єр, потрапляють до кровообігу і можуть мати системний біоактивний ефект.

Даний факт було продемонстровано на прикладі метаболізму L-карнітину, що міститься в червоному м'ясі, кишковими мікроорганізмами й печінкою до триметиламін-N-оксиду (ТМАО), який зі свого боку спричинює розвиток атеросклерозу. Як продемонстрували результати дослідження R.A. Koeth, склад кишкової мікробіоти вегетаріанців і веганців зумовлює більш низький синтез ТМАО, ніж такий всеїдних осіб, раціон яких містив відповідну кількість L-карнітину [15]. Таким чином, як і у випадку з ТМАО, особливості кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти можуть зумовлювати зміни реалізації сигнальних шляхів організму господаря за допомогою мікробних метаболітів через зміни концентрації та складу бактеріальних молекул, що ідентифікують рецептори розпізнавання, зміни в чисельності та складі пула антигенів, доступного для функціонування імунної системи, а також через зміни концентрації і складу бактеріальних метаболітів, що системно надходять до організму господаря [16, 17].

Найбільш виражений ефект даних молекул, які надходять до кровообігу та зокрема в порталний кровотік, реалізується в печінці, оскільки він є першим органом метаболізму даних речовин.

Визначенню ролі кишкової мікробіоти в розвитку і прогресуванні НАЖХП присвячено багато досліджень і навіть експериментальні моделі. Зокрема, трансплантація фекального вмісту від мишей, у яких експериментально було сформовано гіперглікемію натще та гіперінсулінемію, здоровим тваринам призвела до розвитку в мишей-реципієнтів НАЖХП [11]. За використання профайлінгу 16S рДНК фекалій мишей з експериментально індукованою НАЖХП у порівнянні з контролем виявлено переважання бактерій *Lachnospiraceae bacterium 609* та *Barnesiella intestini hominis*, тоді як кількість *Bacteroides vulgatus* була зниженою [11]. Також у кореляційному аналізі асоційованих із НАЖХП параметрів, зокрема гістологічних ознак, із кількісним складом кишкової мікробіоти встановлено зв'язок між *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus taiwanensis* із площею ліпідних крапель у печінці [11].

У людей про зв'язок між формуванням НАЖХП та порушенням складу кишкової мікробіоти свідчить збільшення поширеності

синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із НАЖХП [18]. Крім того, було висловлено припущення, що зміни мікробного складу кишкового вмісту у хворих на НАЖХП можуть бути асоційованими з різними стадіями захворювання. Насправді, склад кишкової мікробіоти в пацієнтів із НАСГ відрізняється від такого у хворих на доброякісний стеатоз або з розвитком ГЦК: у хворих на НАСГ зменшується кількість *Bacteroidetes* [19]. Ці дані суперечать результатам більш пізнього дослідження, у якому продемонстровано, що в пацієнтів із НАЖХП та нормальною масою зменшувалось співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes* при порівнянні з таким у здорових добровольців, хоча це може бути пояснено впливом індексу маси тіла. Більш того, результати цього дослідження показали, що в пацієнтів із НАЖХП підвищується поширеність грамнегативних бактерій і зменшується бактеріальне різноманіття на рівні філотипів [20].

Крім того, у ряді досліджень продемонстровано зв'язок розвитку НАЖХП із підвищенням кількості таких видів, як *Proteobacteria*, *Enterobacteria*, *Escherichia* [21] та *Bacteroides* [22], при формуванні НАСГ. При дослідженні кишкової мікробіоти дітей із НАЖХП встановлено більшу кількість *Gamma*proteobacteria та *Prevotella*, ніж у дітей, які страждають на ожиріння, але не мають ознак НАЖХП [23]. Також при прогресуванні НАЖХП спостерігалось збільшення кількості *Proteobacteria* на тлі зниження *Firmicutes*. Даний факт свідчить про те, що стан кишкової мікробіоти не може бути стабільним під час прогресування захворювання [24].

У недавніх проведених дослідженнях виявлено високу поширеність НАЖХП в осіб, інфікованих *H. pylori*, що свідчить про потенційний взаємозв'язок між наявністю цієї бактерії та розвитком жирової дистрофії печінки [25].

Водночас останніми роками було отримано дані щодо наявності специфічних бактерій із потенційною здатністю попереджати розвиток ожиріння та НАЖХП. Однією з них є грамнегативна бактерія, здатна до деструкції муцину, *Akkermansia muciniphila*. У експериментальних моделях на мишах і в дослідженнях у людей з надлишковою масою та цукровим діабетом 2-го типу вміст *Akkermansia muciniphila* позитивно корелював із більш

сприятливими метаболічними показниками [26, 27].

Цікаві результати отримано в дослідженні, у якому хворим на НАЖХП призначали харчування зі зниженим вмістом холіну протягом 6 тижнів. Подібна дієта привела до змін кишкової мікробіоти, які характеризувались позитивною кореляцією вмісту жиру в печінці з кількістю *Gammaproteobacteria* та негативною – із *Erysipelotrichia* [28]. Сприятлива динаміка перебігу НАЖХП і НАСГ, що спостерігається під час лікування неабсорбованими антибіотиками, також може підтримувати теорію щодо потенційної ролі кишкової мікробіоти в патогенезі даних захворювань. Короткочасне лікування неабсорбованим антибіотиком рифаксиміном хворих на НАЖХП і НАСГ було асоційоване з поліпшенням функції печінки [29]. Відповідно, тривале лікування хворих на цироз печінки антибіотиками протягом 6 місяців приводило до зменшення синдрому надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та корелювало з поліпшенням функціонального стану печінки [30].

Узагальнюючи дані факти, ми можемо стверджувати, що існує потенційний зв'язок між бактеріальним складом кишкового вмісту та окремими таксонами НАЖХП: неалкогольним стеатозом або НАСГ. Однак ці дослідження обмежені відсутністю відтворюваності

між когортами, наявністю механістичного пояснення розвитку порушень мікробного складу вмісту кишечника та його впливу на розвиток і прогресування НАЖХП. До того ж у більшості досліджень аналіз мікробіоти проводиться в фекаліях хворих, бактеріальний склад яких відрізняється від такого в більш проксимальних ділянках кишечника [31].

Ба більше, складності дослідження ролі кишкової мікробіоти в формуванні і прогресуванні НАЖХП зумовлені тим, що в більшості випадків спостерігається коморбідний перебіг НАЖХП, ожиріння та інших захворювань, що потребує прояснення в дослідженнях із більш детальним дизайном. При цьому у хворих на НАЖХП часто мають місце невідповідні харчові звички та інші особливості образу життя, зокрема підвищений рівень стресу та зниження фізичної активності, що ускладнює розмежування впливу дієти й супутніх метаболічних змін на перебіг захворювання печінки від наслідків, зумовлених зміненою кишковою мікробіотою.

У зв'язку з цим залишається гостра потреба у проведенні подальших досліджень, спрямованих на прояснення ролі кишкової мікробіоти в розвитку НАЖХП та розкриття конкретних механізмів, через які кишкова мікробіота може реалізовувати вплив на організм людини.

References

1. He X., Ji G., Jia W., Li H. (2016). Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanism and application of metabolomics. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, pp. 300, DOI 10.3390/ijms17030300.
2. EASL-EASD-EASO (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, vol. 64 (6), pp. 1388–1402, DOI 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, vol. 64 (1), pp. 73–84, DOI 10.1002/hep.28431.
4. Schwenger K.J.P., Fischer S.E., Jackson T.D., Okrainec A., Allard J.P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese individuals undergoing bariatric surgery: prevalence and effect of the pre-bariatric very low calorie diet. *Obes. Surg.*, vol. 28 (4), pp. 1109–1116, DOI 10.1007/s11695-017-2980-3.
5. Milic S., Lulic D., Stimac D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, pp. 9330–9337, DOI 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
6. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y. et al. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, vol. 64 (5), pp. 1577–1586, DOI 10.1002/hep.28785.
7. Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stal P., Hultcrantz R., Kechagias S. (2017). Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J. Hepatol.*, vol. 67 (6), pp. 1265–1273, DOI 10.1016/j.jhep.2017.07.027.

8. Oliveira C.P., Stefano J.T., Carrilho F.J. (2017). Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatobiliary Surg. and Nutr.*, vol. 6, pp. 350–352, DOI 10.21037/hbsn.2017.06.06.
9. Mikolasevic I., Filipic-Kanizaj T., Mijic M., Jakopcic I., Milic S., Hrstic I. et al. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – Where do we stand? *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, pp. 1491–1506, DOI 10.3748/wjg.v24.i14.1491.
10. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, vol. 148 (3), pp. 547–555, DOI 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
11. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C. et al. (2013). Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, vol. 62, pp. 1787–1794, DOI 10.1136/gutjnl-2012-303816.
12. Diehl A.M., Day C. (2017). Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, pp. 2063–2072, DOI 10.1056/NEJMra1503519.
13. Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. (2017). Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*, vol. 65, pp. 350–362, DOI 10.1002/hep.28709.
14. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, vol. 341 (6150), pp. 1241214, DOI 10.1126/science.1241214.
15. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.*, vol. 19, pp. 576–585, DOI 10.1038/nm.3145.
16. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïss C.A., Elinav E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 17, pp. 219–232, DOI 10.1038/nri.2017.7.
17. Sharon G., Garg N., Debelius J., Knight R., Dorrestein P.C., Mazmanian S.K. (2014). Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell. Metab.*, vol. 20, pp. 719–730, DOI 10.1016/j.cmet.2014.10.016.
18. Miele L., Marrone G., Lauritano C., Cefalo C., Gasbarrini A., Day C., Grieco A. (2013). Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19 (29), pp. 5314–5324.
19. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E. et al. (2013). Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, vol. 58, pp. 120–127, DOI 10.1002/hep.26319.
20. Wang B., Jiang X., Cao M., Ge J., Bao Q., Tang L. et al. (2016). Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, vol. 6, pp. 32002, DOI 10.1038/srep32002.
21. Zhu L., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D., Gill S.R. (2013). Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, vol. 57, pp. 601–609, DOI 10.1002/hep.26093.
22. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F. et al. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, vol. 63 (3), pp. 764–775, DOI 10.1002/hep.28356.
23. Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B., Reo N.V. (2015). Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol. Ecol.*, vol. 91 (2), pp. 1–9, DOI 10.1093/femsec/fiu002.
24. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A. et al. (2017). Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.*, vol. 25 (5), pp. 1054–1062, e1055, DOI 10.1016/j.cmet.2017.04.001.

25. Tang D.M., Kumar S. (2017). The association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 19 (2), pp. 5, DOI 10.1007/s11894-017-0545-1.
26. Dao M.C., Everard A., Aron-Wisnewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O. et al. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, vol. 65, pp. 426–436, DOI 10.1136/gutjnl-2014-308778.
27. Plovier H., Everard A., Druart C., Depommier C., Van Hul M., Geurts L. et al. (2017). A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat. Med.*, vol. 23, pp. 107–113, DOI 10.1038/nm.4236.
28. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. (2011). Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*, vol. 140 (3), pp. 976–986, DOI 10.1053/j.gastro.2010.11.049.
29. Gangarapu V., Ince A.T., Baysal B., Kayar Y., Kilic U., Gok O. et al. (2015). Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, pp. 840–845, DOI 10.1097/meg.0000000000000348.
30. Madrid A.M., Hurtado C., Venegas M., Cumsille F., Defilippi C. (2001). Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96 (4), pp. 1251–1255, DOI 10.1111/j.1572-0241.2001.03636.x.
31. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashardes S. et al. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, vol. 174 (6), pp. 1388–1405, e1321, DOI 10.1016/j.cell.2018.08.041.

Н.И. Черелюк, Е.Г. Куринная

**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:
НОВЫЕ АСПЕКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ**

Представлен обзор литературы, касающейся актуальных вопросов кишечной микробиоты при неалкогольной жировой болезни печени. Рассмотрены новые аспекты данной проблемы и обозначены нерешенные вопросы. Установлено, что несмотря на большое количество исследований, посвященных определению механизмов развития жировой дистрофии печени и ее прогрессированию, окончательные патогенетические звенья неалкогольной жировой болезни печени остаются неопределенными и в дополнение к известной теории «множественных ударов» нарушения микробного состава содержимого кишечника также рассматривают в качестве механизма, который приводит к развитию данной патологии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии потенциальной связи между бактериальным составом кишечного содержимого и формированием отдельных форм неалкогольной жировой болезни печени через влияние на метаболизм нутриентов, метаболические показатели, иммунологические и другие механизмы.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота, механизмы развития.

N.I. Chereliuk, O.G. Kurinna

**GUT MICROBIOTA AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE:
NEW ASPECTS AND UNRESOLVED ISSUES**

A review of the literature on topical issues of intestinal microbiota for non-alcoholic fatty liver disease has been conducted. New aspects of this problem are considered and unresolved issues are identified. It was determined, that despite the large number of studies devoted to clarifying the mechanisms of fatty liver development and progression, the precise pathogenetic links of nonalcoholic fatty liver disease are still uncertain, and in addition to the well-known theory of «multiple hits», disorders of gut microbial composition are also considered as a mechanism contributing development of this pathology. The results of number studies indicate the presence of a potential relation between the gut bacterial composition and the nonalcoholic fatty liver disease formation through the influence on the metabolism of nutrients, metabolic parameters, immunological and other mechanisms.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiome, development mechanisms.

Надійшла 12.03.19

Відомості про авторів

Черелюк Наталія Ігорівна – молодший науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(098)861-42-51.

E-mail: nat.chereliyk@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-6529>.

Курінна Олена Григорівна – науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)373-90-73, +38(050)935-35-73.

E-mail: olena_kurinna@yahoo.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9853>.

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.04>

УДК 616.441-002:616.12-008.46.001.572

С.М. Пивовар

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

МОДЕЛЬ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З УРАХУВАННЯМ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ

Обстежено 157 пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) – перенесеним інфарктом міокарда, у яких визначали предиктори несприятливого перебігу захворювання залежно від тиреоїдного статусу. При госпіталізації проведено стандартизоване оцінювання стану, визначено показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, клінічного й біохімічного аналізів крові, рівні гормонів щитоподібної залози. Установлено, що ризик повторної госпіталізації хворих на СН із приводу декомпенсації захворювання зростає за перевищення оптимальної точки поділу для сироваткового рівня вільного трийодтироніну $\leq 2,07$ пмоль/л. Відносний ризик повторної госпіталізації хворих із СН протягом 2 років при рівні вільного трийодтироніну $\leq 2,07$ пмоль/л становить 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$). За допомогою автоматичного регресійного аналізу побудовано модель повторної госпіталізації пацієнтів із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання протягом 2 років. До неї ввійшли такі показники: маса тіла, рівень вільного трийодтироніну, наявність нетоксичного зобу, рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності й загального холестерину, відносний вміст гранулоцитів у крові, концентрація вільного тироксину. За даними ROC-аналізу, ризик розвитку повторної госпіталізації хворих із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при перевищенні оптимальної точки поділу для значення рівня регресійної моделі $\geq 1,321$ ум. од. У зв'язку з тим що зниження сироваткового рівня трийодтироніну впливає на перебіг СН, можна припустити доцільним використання його значення $\leq 2,07$ пмоль/л як предиктора несприятливого перебігу захворювання.

Ключові слова: *серцева недостатність, трийодтиронін, тироксин, перебіг захворювання, регресійна модель.*

Вступ

Концепція щодо важливої ролі дисфункції щитоподібної залози у прогресуванні серцевої недостатності (СН) підтримується даними п'яти клінічних досліджень [1–5]. У останніх продемонстровано, що зниження рівня трийодтироніну (T_3) за нормальних рівнів тироксину (T_4) та тиреотропного гормону (ТТГ) є не похідним інших, більш потужних параметрів, таких, наприклад, як фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ), а незалежним прогностичним маркером. У епоху економічної

ефективності й високих технологій варто шукати доступні й недорогі інструменти, що можуть полегшити діагностику та / або прийняття тактичного рішення. Такими маркерами можуть бути сироваткові рівні T_3 , T_4 та ТТГ. Їх визначають у рутинній клінічній практиці та легко інтерпретують на відміну від більшості відомих біогуморальних факторів [6].

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

© С.М. Пивовар, 2019

Матеріал і методи

До дослідження включено 157 хворих із СН (36 жінок і 121 чоловіка) європеїдної раси (основна група). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, верифікований діагноз СН I–IV функціональних класів за NYHA. Критерії виключення такі: не підписання інформованої згоди; гемодинамічно значущі клапанні вади серця; СН іншої за післяінфарктний кардіосклероз етіології; замісна гормональна терапія L-тироксिन; тиреосупресивна терапія; клінічний чи субклінічний гіпотиреоз; тиреотоксикоз; запальні захворювання; інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

До контрольної групи ввійшли 17 здорових осіб європеїдної раси, порівнянних за віком і співвідношенням статі з пацієнтами основної групи.

Діагностування СН і лікування хворих проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [7]. Пацієнти при госпіталізації пройшли стандартизоване оцінювання, що полягало в детальному вивченні історії хвороби (супутніх захворювань та терапії), фізикальному огляді, клінічному та біохімічному аналізах крові, електрокардіограмі (12 відведень).

Допплер-ехокардіоскопічне дослідження проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи VIVID-3 (General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний та кінцево-систолический розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, діаметр лівого передсердя, правого шлуночка та інші показники. Розраховували кінцево-діастолічний і кінцево-систолический об'єми ЛШ, фракцію викиду ЛШ, індекс лівого передсердя, масу міокарда ЛШ та її індекс.

Дослідження зразків крові проводили в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень із морфологією. Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ, діапазон норми – 0,3–4,0 мМО/л), вільного T_3 ($T_{3в}$, діапазон норми – 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного T_4 ($T_{4в}$, діапазон норми – 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів «ТТГ–ІФА», «в T_4 –ІФА» та «в T_3 –ІФА» (компанія «Хема», Україна). Рівень реверсивного трийодтироніну ($T_{3г}$, діапазон норми – 90–350 пг/мл) визначали

за допомогою реактиву «ELISA kit» (компанія «Elabscience®», Китай).

Період спостереження за хворими становив 2 роки. Протягом цього періоду оцінювали перебіг СН, урахували розвиток пароксизмів фібриляції передсердь, частоту госпіталізацій із приводу декомпенсації захворювання.

Аналіз нормальності розподілу показників проводили за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. З урахуванням тих обставин, що всі дані не підпорядковувались закону нормального розподілу, дані подано у вигляді медіани й інтерквартильного діапазону. Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію Манна–Уїтні. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (із поправкою Йейтса при числі ознак меншому за 10). Для визначення прогностичного рівня $T_{3в}$ виконано ROC-аналіз. Проводили парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних показників. Розраховували відносний ризик із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Для визначення зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз Спірмана (із урахуванням виду розподілу рівня $T_{3г}$). З метою побудови моделі ризику госпіталізації проводили автоматичний регресійний аналіз. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проведено за допомогою пакетів програм IBM® SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4 (free version).

Результати дослідження

Під час проведення ROC-аналізу встановлено, що ризик розвитку повторної госпіталізації хворих на СН із приводу декомпенсації захворювання зростає за перевищення оптимальної точки поділу для сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л (площа під кривою – 0,670; 95 % ДІ – 0,564–0,776; чутливість – 67,44 %; специфічність – 71,05 %; $p = 0,0017$). За даними статистичного аналізу, відносний ризик повторної госпіталізації хворих із СН протягом 2 років при рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л становить 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$).

У пацієнтів контрольної групи частота зустрічальності рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л достовірно не відрізнялась від такої при СН і дорівнювала 17,6 % (3 із 17 хворих) проти 17,8 % (28 із 157 хворих).

Сумарно група хворих із СН не відрізнялась від контрольної групи за рівнями ТТГ, $T_{4в}$ та $T_{3в}$ (табл. 1). У той самий час у пацієнтів із СН рівень $T_{3г}$ був нижче (280,65 [213,00–285,85] пг/мл), ніж у обстежених контрольної групи (411,09 [335,73–445,66] пг/мл), на 31,7 % ($p < 0,001$).

Хворі на СН із повторною госпіталізацією протягом 2 років порівняно з пацієнтами зі сприятливим перебігом патології мали нижчі рівні $T_{3в}$ (1,90 [1,57–2,30] пмоль/л проти 3,44 [2,86–3,75] пмоль/л) – на 44,7 % ($p = 0,001$) та $T_{3г}$ (239,10 [173,37–361,11] пг/мл проти 293,67 [219,19–365,65] пг/мл) – на 18,6 % ($p = 0,038$), табл. 2. За рівнями $T_{4в}$ та ТТГ групи хворих не розрізнялись.

Таблиця 1. Сироваткові концентрації тиреоїдних гормонів і ТТГ у хворих із СН порівняно з показниками осіб контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=17)	Хворі з СН (n=157)	p
ТТГ, мМО/л	1,54 [0,82–2,074]	1,81 [1,13–2,85]	>0,05
$T_{3в}$, пмоль/л	3,01 [1,90–3,68]	3,28 [2,51–3,73]	>0,05
$T_{4в}$, пмоль/л	11,90 [7,56–13,93]	12,12 [8,90–14,63]	>0,05
$T_{3г}$, пг/мл	411,09 [335,73–445,66]	280,65 [213,00–285,85]	<0,001

Таблиця 2. Сироваткові концентрації тиреоїдних гормонів і ТТГ у хворих із СН

Показник	Групи хворих із СН (n=157)		p
	без повторної госпіталізації (n=114)	із повторною госпіталізацією (n=43)	
ТТГ, мМО/л	1,88 [1,22–2,79]	1,51 [1,02–2,97]	>0,05
$T_{4в}$, пмоль/л	11,96 [8,58–14,61]	12,59 [9,86–15,30]	>0,05
$T_{3в}$, пмоль/л	3,44 [2,86–3,75]	1,90 [1,57–2,30]	=0,001
$T_{3г}$, пг/мл	293,67 [219,19–365,65]	239,10 [173,37–361,11]	=0,038

За допомогою автоматичного регресійного аналізу була побудована модель повторної госпіталізації пацієнтів із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання протягом 2 років. Статистичною програмою з усіх 44 показників було відібрано 8 змінних для моделі: маса тіла ($\alpha = 0,009$; $p = 0,0001$), рівень $T_{3в}$ ($\alpha = -0,122$; $p = 0,0001$), наявність нетоксичного зобу ($\alpha = 0,340$;

$p = 0,001$), рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($\alpha = 0,116$; $p = 0,002$), рівень загального холестерину ($\alpha = -0,072$; $p = 0,002$), відносний вміст гранулоцитів у крові ($\alpha = -0,007$; $p = 0,017$), концентрація $T_{4в}$ ($\alpha = 0,013$; $p = 0,026$) (табл. 3).

Таким чином, ризик повторної госпіталізації протягом 2 років у хворих із СН можна описати таким рівнянням:

$$\begin{aligned} \text{Ризик госпіталізації (2 роки)} = & 4,540 + \\ & 0,009 \times \text{маса тіла} - 0,122 \times T_{3в} + 0,340 \\ & (\text{нетоксичний зоб}) - 0,018 \times \text{зріст} + 0,116 \\ & \times \text{ХС ЛПНЩ} - 0,072 \times \text{ХС} - 0,007 \times \\ & \text{гранулоцити крові} + 0,013 \times T_{4в}. \end{aligned}$$

Ризик розвитку повторної госпіталізації хворих із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання, згідно з даними ROC-аналізу, зростає за перевищення оптимальної точки поділу для значення рівня регресійної моделі $\geq 1,321$ ум. од. (площа під кривою – 0,714; 95 % ДІ – 0,600–0,773; чутливість – 93,78 %; специфічність – 40,45 %; $p = 0,0001$).

Таблиця 3. Параметри автоматичної регресійної моделі повторної госпіталізації пацієнтів із СН

Показник	α	95 % ДІ для α		F	p
		нижній	верхній		
Маса тіла	0,009	0,005	0,013	18,382	=0,0001
$T_{3в}$	-0,122	-0,185	-0,059	14,530	=0,0001
Нетоксичний зоб	0,340	0,530	0,150	12,422	=0,001
Зріст	-0,018	-0,029	-0,008	11,712	=0,001
ХС ЛПНЩ	0,116	0,042	0,190	9,449	=0,002
Загальний ХС	-0,072	-0,119	-0,026	9,419	=0,002
Гранулоцити	-0,007	-0,012	-0,001	5,765	=0,017
$T_{4в}$	0,013	0,002	0,024	5,006	=0,026

Статистична характеристика моделі: $F = 10,549$; $p < 0,0001$; $C = 4,540$

Із сироватковою концентрацією $T_{3в}$ мають негативну кореляційну залежність рівень лімфоцитів крові ($r=-0,209$; $p=0,015$), функціональний клас стенокардії напруження ($r=-0,259$; $p=0,001$), наявність коронарної інтервенції в анамнезі ($r=-0,283$; $p=0,0001$), імовірність повторної госпіталізації протягом 2 років ($r=-0,262$; $p=0,001$); позитивну – рівень креатиніну крові ($r=0,181$; $p=0,040$).

Обговорення результатів досліджень

Оптимальні концентрації гормонів щитоподібної залози необхідні для нормального функціонування серцево-судинної системи; їхній надлишок або дефіцит справляють дезінтегруючу дію. Трийодтиронін чинить позитивну інотропну й хронотропну дії на міокард, регулюючи транскрипцію міозит-специфічних генів [8], безпосередньо впливає на гладеньку мускулатуру судин, сприяючи дилатації артерій і зниженню периферичної судинної резистентності.

Зниження сироваткової концентрації T_3 та паралельне підвищення вмісту $T_{3г}$ є загальним результатом багатьох захворювань, наприклад, травм, голоду та післяопераційного стану. Ці зміни функції осі «гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза» називаються синдромом «низького» трийодтироніну. Передбачається, що даний стан може бути адаптивним компенсаторним механізмом для збереження споживання енергії та величина зміни концентрації T_3 варіює залежно від тяжкості захворювання [9].

У [10–12] критерієм визначення синдрому «низького» трийодтироніну є нижня межа норми $T_{3в}$ ($\leq 2,5$ пмоль/л) за нормальних рівнів $T_{4в}$ і ТТГ. У нашому дослідженні виявлено, що більш значущим для хворих із СН є рівень $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л.

Синдром «низького» трийодтироніну – найпоширеніша зміна метаболізму гормонів щитоподібної залози за СН, що зустрічається приблизно у третини пацієнтів [13]. У нашому дослідженні частота зниження сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л у хворих із СН при госпіталізації становить 17,2 %.

Список літератури

1. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure / M. A. Hamilton, L. W. Stevenson, M. Luu, J. A. Walden // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 16 (1). – P. 91–95.
2. Relation between free triiodothyronine / free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy / G. Kozdag, D. Ural, A. Vural [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – Vol. 7 (1). – P. 113–118.

Після інфаркту міокарда, кардіохірургічних інтервенцій та при зупинці серця, а також при СН знижується концентрація T_3 у сироватці крові. При хронічних захворюваннях, таких як СН, низька концентрація T_3 може викликати негативні наслідки. Навіть пацієнти з СН I функціонального класу і на стадії компенсації мають деякі ранні прояви синдрому «низького» трийодтироніну [13]. Відомо [14], що в пацієнтів із СН даний синдром асоціюється з поганою функцією ЛШ, тахіаритмією та підвищенням смертності.

Висновки

1. У зв'язку з тим що зниження сироваткового рівня трийодтироніну впливає на перебіг серцевої недостатності, можна вважати доцільним використання його значення $\leq 2,07$ пмоль/л як предиктора несприятливого перебігу захворювання.

2. У регресійну модель повторної госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю входять такі показники: маса, концентрації тироксину і трийодтироніну в сироватці крові, наявність нетоксичного зобу, зріст, рівні загального холестерину й холестерину ліпопротеїдів низької щільності та відносний вміст гранулоцитів крові.

3. Ризик розвитку повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю з приводу декомпенсації захворювання зростає за перевищення значення рівня регресійної моделі $\geq 1,321$ ум. од. (чутливість – 93,78 % та специфічність – 40,45 %, $p=0,0001$).

Перспективність дослідження

Обмеженість дослідження невеликою кількістю хворих і малим періодом спостереження зменшує силу статистичних даних. Результати подальших досліджень, імовірно, дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів із несприятливим перебігом серцевої недостатності й оптимізувати індивідуальну терапевтичну програму.

Участь авторів: Пивовар С.М. – концепція й дизайн дослідження, збирання, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

3. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure / C. Opasich, F. Pacini, N. Ambrosino [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17 (12). – P. 1860–1866.
4. Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure / C. Passino, A. Pingitore, P. Landi [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 35–40. – DOI : 10.1016/j.cardfail.2008.08.008.
5. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure / A. Pingitore, P. Landi, M. C. Taddei [et al.] // *Am. J. Med.* – Vol. 118. – P. 132–136. – DOI : 10.1016/j.amjmed.2004.07.052.
6. Рудик Ю. С. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы / Ю. С. Рудик, С. Н. Пивовар, О. М. Билецкая // *Український терапевтичний журнал.* – 2013. – № 3. – С. 95–102.
7. 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 / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200. – DOI : 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Usefulness of serum triiodothyronine (T3) to predict outcomes in patients hospitalized with acute heart failure / G. D. Rothberger, S. Gadhvi, N. Michelakis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 119 (4). – P. 599–603. – DOI : 10.1016/j.
9. Low fT3 is associated with diminished health-related quality of life in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent: a longitudinal observational study / C. Xue, L. Bian, Y. S. Xie [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (55). – P. 94580–94590. – DOI : 10.18632/oncotarget.21811.
10. Danzi S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43. – P. 517–528. – DOI : 10.1089/105072502760143836.
11. Gerdes A. M. Thyroid hormone and cardioprotection / A. M. Gerdes, K. Ojamaa // *Compr. Physiol.* – 2016. – Vol. 6 (3). – P. 1199–1219. – DOI : 10.1002/cphy.c150012.
12. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure / Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 3 (3). – P. 168–176. – DOI : 10.1002/ehf2.12084.
13. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma / R. Gao, J.-H. Liang, L. Wang [et al.] // *British Journal of Haematology.* – 2017. – Vol. 177 (1). – P. 95–105. – DOI : 10.1111/bjh.14528.
14. Shanoudy H. Early manifestations of «sick euthyroid» syndrome in patients with compensated chronic heart failure / H. Shanoudy, A. Soliman, S. Moe // *J. Card. Fail.* – 2001. – Vol. 7 (2). – P. 146–152. – DOI : 10.1054/jcaf.2001.24665.

References

1. Hamilton M.A., Stevenson L.W., Luu M., Walden J.A. (1990). Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 16 (1), pp. 91–95.
2. Kozdag G., Ural D., Vural A., Agacdiken A., Kahraman G., Sahin T. et al. (2005). Relation between free triiodothyronine / free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 7 (1), pp. 113–118.
3. Opasich C., Pacini F., Ambrosino N., Riccardi P.G., Febo O., Ferrari R. et al. (1996). Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, vol. 17 (12), pp. 1860–1866.
4. Passino C., Pingitore A., Landi P., Fontana M., Zyw L., Clerico A. et al. (2009). Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure. *J. Card. Fail.*, vol. 15 (1), pp. 35–40, DOI 10.1016/j.cardfail.2008.08.008.
5. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C., Ripoli A., L'Abbate A., Iervasi G. (2005). Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am. J. Med.*, vol. 118, pp. 132–136, DOI 10.1016/j.amjmed.2004.07.052.
6. Rudik Yu.S., Pivovarov S.N., Biletskaia O.M. (2013). Kardioprotektivnyie mekhanizmy hormonov shchitovidnoi zhelezy [Cardioprotective mechanisms of thyroid hormones]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal – Ukrainian Therapeutic Journal*, № 3, pp. 95–102 [in Russian].

7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. (2016). 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. *European Heart J.*, vol. 37 (27), pp. 2129–2200, DOI 10.1093/eurheartj/ehw128.

8. Rothberger G.D., Gadhvi S., Michelakis N., Kumar A., Calixte R., Shapiro L.E. (2017). Usefulness of serum triiodothyronine (T3) to predict outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.*, vol. 119 (4), pp. 599–603, DOI 10.1016/j.

9. Xue C., Bian L., Xie Y.S., Yin Z.F., Xu Z.J., Chen Q.Z. et al. (2017). Low fT3 is associated with diminished health-related quality of life in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent: a longitudinal observational study. *Oncotarget*, vol. 8 (55), pp. 94580–94590, DOI 10.18632/oncotarget.21811.

10. Danzi S., Klein I. (2014). Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 43, pp. 517–528, DOI 10.1089/105072502760143836.

11. Gerdes A.M., Ojamaa K. (2016). Thyroid hormone and cardioprotection. *Compr. Physiol.*, vol. 6 (3), pp. 1199–1219, DOI 10.1002/cphy.c150012.

12. Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Akira Funada, Makoto Amaki, Hiroyuki Takahama et al. (2016). Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.*, vol. 3 (3), pp. 168–176, DOI 10.1002/ehf2.12084.

13. Gao R., Liang J.-H., Wang L., Zhu H.Y., Wu W., Wu J.Z. et al. (2017). Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, vol. 177 (1), pp. 95–105, DOI 10.1111/bjh.14528.

14. Shanoudy H., Soliman A., Moe S. (2001). Early manifestations of «sick euthyroid» syndrome in patients with compensated chronic heart failure. *J. Card. Fail.*, vol. 7 (2), pp. 146–152, DOI 10.1054/jcaf.2001.24665.

С.Н. Пивовар

МОДЕЛЬ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЧЕТОМ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ

Обследовано 157 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) – перенесенным инфарктом миокарда, у которых определяли предикторы неблагоприятного течения заболевания в зависимости от тиреоидного статуса. При госпитализации проведена стандартизированная оценка состояния, определены показатели внутрисердечной гемодинамики, клинического и биохимического анализов крови, уровни гормонов щитовидной железы. Установлено, что риск повторной госпитализации больных СН по поводу декомпенсации заболевания возрастает при превышении оптимальной точки разделения для сывороточного уровня свободного трийодтиронина $\leq 2,07$ пмоль/л. Относительный риск повторной госпитализации больных с СН в течение 2 лет при уровне свободного трийодтиронина $\leq 2,07$ пмоль/л составляет 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$). С помощью автоматического регрессионного анализа построена модель повторной госпитализации пациентов с СН по поводу декомпенсации заболевания в течение 2 лет. В нее вошли следующие показатели: масса тела, уровень свободного трийодтиронина, наличие нетоксического зоба, уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, относительное содержание гранулоцитов в крови, концентрация свободного тироксина. По данным ROC-анализа, риск развития повторной госпитализации больных с СН по поводу декомпенсации заболевания возрастает при превышении оптимальной точки разделения для значения уравнения регрессионной модели $\geq 1,321$ усл. ед. В связи с тем что снижение сывороточного уровня трийодтиронина влияет на течение СН, можно предположить целесообразным использование его значения $\leq 2,07$ пмоль/л как предиктора неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трийодтиронин, тироксин, течение заболевания, регрессионная модель.

S.M. Pyvovar

THE MODEL OF HEART FAILURE ADVERSE COURSE WITH ACCOUNT OF THE THYROID STATUS OF PATIENTS

We examined 157 patients with heart failure (HF) – myocardial infarction, in which predictors of an unfavorable course of the disease were determined depending on thyroid status. During hospitalization, a standardized assessment of the condition was carried out, indicators of intracardiac hemodynamics, clinical and biochemical blood tests, and levels of thyroid hormones were determined. It was established that the risk of re-hospitalization of patients with heart failure due to decompensation of the disease increases when the optimal separation point is exceeded for serum free triiodothyronine level $\leq 2,07$ pmol/l. The relative risk of re-hospitalization of patients with heart failure within 2 years at a level of free triiodothyronine $\leq 2,07$ pmol/l is 2,224 [1,333–3,630] ($p < 0,05$). Using automatic regression analysis, a model for re-hospitalization of patients with heart failure due to decompensation of the disease for 2 years was built. It included the following indicators: body weight, the level of free triiodothyronine, the presence of non-toxic goiter, cholesterol levels of low density lipoproteins and total cholesterol, the relative content of granulocytes in the blood, the concentration of free thyroxine. According to the ROC analysis, the risk of re-hospitalization of patients with heart failure due to decompensation of the disease increases when the optimal separation point is exceeded for the value of the regression model equation $\geq 1,321$ conv. units. Due to the fact that a decrease in the serum level of triiodothyronine affects the course of HF, we can assume that it is advisable to use its value $\leq 2,07$ pmol/l as a predictor of the adverse course of the disease.

Keywords: *heart failure, triiodothyronine, thyroxin, course of the disease, regression model.*

Надійшла 15.03.19

Відомості про автора

Пивовар Сергій Миколайович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)373-90-90.

E-mail: sn_p@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9991-8027>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.05>

УДК 616-002-036.12:616-056.52:616.379-008.64:616.1

В.В. Рябуха

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

ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ, АСОЦІЙОВАНЕ З ОЖИРІННЯМ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ, ЯК МІШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ. ЧАСТИНА 2

Огляд літератури присвячено актуальній дослідницькій проблемі – хронічному запаленню, асоційованому з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та кардіоваскулярним ризиком. Оскільки запалення виступає в ролі патологічного медіатора за цих коморбідних станів, робляться спроби вплинути на хронічний запальний процес за допомогою лікарських засобів для зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Це пов'язано з патогенетичними сигнальними механізмами, що ініціюють і підтримують запалення, а також залучають його в розвиток інсулінорезистентності й атерогенез. Розглянуто способи фармакологічного втручання з безпосереднім впливом на запалення (саліцилати, низькодозове застосування метотрексату, біологічні препарати з протизапальною дією) та інші лікувальні заходи з протизапальним ефектом (антилейкотрієнова терапія) у контексті їхнього впливу на кардіометаболічний ризик.

Ключові слова: кардіометаболічні розлади, запалення, лікарські засоби.

Хронічне запалення, пов'язане з ожирінням, спричинює розвиток багатьох метаболічних захворювань, таких як цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки та атеросклероз. У зв'язку з цим терапевтичні засоби, які прямо або опосередковано впливають на цей стан, перебувають на передньому краї досліджень ожиріння. У першій частині цього огляду було розглянуто зміни способу життя, статини та цукрознижуючі препарати з протизапальними властивостями [1]. **Мета даної роботи** – розглянути терапевтичні стратегії з безпосереднім впливом на запалення.

3. Фармакологічні втручання

3.1. Саліцилати

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), як відомо, незворотно пригнічує циклооксигеназу

тромбоцитів та ендотеліальних клітин, знижуючи, таким чином, утворення тромбоксану A_2 , а в разі застосування великих доз – і простагліну. Низькі добові дози аспірину використовують для запобігання тромбоутворенню в заходах первинної і вторинної профілактики кардіоваскулярних подій. Протизапальні й метаболічні ефекти саліцилатів відрізняються від дії інших представників класу нестероїдних протизапальних засобів. Високі добові дози саліцилатів застосовують у лікуванні хворих за суглобового болю завдяки пригніченню нуклеарних транскрипційних факторів ІКК β і NF- κ b. Першу спробу використання саліцилатів для зниження глікемії при лікуванні хворих на цукровий діабет було зроблено ще в 1876 році. Понад 10 років тому в сучасних дослідженнях використано димер саліцилатів –

© В.В. Рябуха, 2019

салсалат, який відноситься до сімейства проліків. Установлено, що ця лікарська речовина знижує рівні глюкози і тригліцеридів натще, підвищує вміст у крові адипонектину та покращує утилізацію глюкози тканинами під час проведення еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу або з ожирінням без діабету. При вивченні протизапальної дії салсалату встановлено його здатність знижувати вміст лейкоцитів периферичної крові й майже не змінювати концентрацію С-реактивного білка. Толерантність до салсалату була задовільною, але в окремих осіб спостерігалось підвищення сироваткового вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності і транзиторне збільшення рівнів сечового альбуміну. І хоча салсалат ефективно знижує концентрацію глюкози в крові, його вплив на атерогенез залишається незрозумілим. Салсалат знижує активність транскрипційного нуклеарного фактора NF-kb ендотеліальних клітин і покращує функцію ендотелію вже через 4 дні використання в осіб з надлишковою масою тіла. Однак при дозі 3,5 г/добу вплив на ендотелій-залежну вазодилатацію був відсутнім, а доза 4,5 г/добу опинилася інтолерантною. Залишається нез'ясованим, чи є відсутність вазодилатації плечової артерії дозозалежною, чи може з якихось причин не зберігатись короткотерміновий початковий вазодилатуючий ефект або вазодилатації перешкоджає сумарний вплив додаткових факторів [2].

Цікавими є результати вивчення впливу салсалату на прогресування некальцинованих атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях. Сто дев'яносто осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням із документованою ішемічною хворобою серця і статинотерапією було рандомно розподілено на групу хворих, що отримували салсалат (3,5 г/добу), і групу плацебо та проведено мультидетекторну комп'ютерну томографію коронарних артерій через 30 місяців лікування. Прогресування атеросклерозу в некальцинованих бляшках коронарних артерій хворих обох груп за таким показником, як об'єм бляшки, не виявлено. Однак із позицій ефективної багатофакторної профілактики вагомим результатом було те, що в групі плацебо не спостерігалось прогресування коронарного атеросклерозу [3].

Щодо молекулярного механізму дії саліцилатів, то останні пригнічують β -одиницю IK-kb кінази і власне нуклеарний транскрипційний фактор NF-kb, не зв'язуючись безпосередньо з IKK β або іншими компонентами NF-kb комплексу. Відомо, що саліцилати активують АМФ-індуковану протеїнкіназу (АМФПК), сполучаючись з її β 1-субодиницею, яка відповідає за покращання метаболічних показників. Припускається, що певний позитивний внесок у покращання метаболічного профілю робить зменшення кліренсу інсуліну [4]. Активація АМФПК чітко супроводжується пригніченням транскрипційного нуклеарного фактора NF-kb, хоча тонкі молекулярні механізми приєднання АМФПК до IKK та NF-kb досі не встановлено. Оскільки саліцилати активують АМФПК, не обов'язково вважати пригнічення нуклеарного фактора NF-kb відповідальним за покращання метаболічного статусу пацієнта [5].

3.2. Низькодозове застосування метотрексату

Метотрексат широко використовується в невеликих добових дозах у лікуванні хворих на ревматичні і псоріатичні артрити та інші патологічні стани. Крім того, у клінічних дослідженнях вивчають його вплив на метаболічні показники за цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Доклінічну обґрунтованість такого підходу доведено за результатами експериментальних досліджень у галузі клітинної біології та *in vivo*. Установлено, що метотрексат пригнічує активність ферменту, що перетворює клітинний аміноімідазол кокарбоксамідорибонуклеат (АІКРН) у 5-аміноімідазол-4-карбоксамід-1- β -D-рибофуранозил-5'-монофосфат. Дана обставина призводить до внутрішньоклітинного накопичення АІКРН, наслідками якого можуть бути локальне вивільнення аденозину, активація аденозинового сигнального механізму або клітинна автономна активація АМФПК. Потенційне покращання кардіометаболічного статусу, індуковане активацією аденозинового рецептора, може опосередковуватись зниженням адгезії лейкоцитів на судинному ендотелії внаслідок пригнічення активності селектину й інтегрину через зменшення продукції радикалів кисню або інших негативних чинників стимульованими нейтрофілами чи активованими макро-

фагами. На моделях експериментальних тварин виявлено здатність аденозину стимулювати регенерацію панкреатичних β -клітин. З другого боку, внутрішньоклітинне накопичення АКРН безпосередньо активує АМФПК. За цим механізмом метотрексат стимулює поглинання глюкози й окиснення ліпідів скелетними м'язами, що призводить до зниження рівня глікемії й ліпідемії у гризунів з експериментально відтвореним цукровим діабетом 2-го типу. У кроликів з аліментарною гіперхолестеринемією продемонстровано здатність метотрексату пригнічувати атерогенез. Активація АМФПК безпосередньо чинить протизапальну дію і супроводжується пригніченням нуклеарного транскрипційного фактора NF-kb [6]. У одному з малих когортних досліджень отримано дані, які свідчать про зниження глікемії під впливом метотрексату [7]. Триває дослідження the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, метою якого є оцінити безпечність й ефективність метотрексату як лікарського засобу з цільовим впливом на запалення для зниження частоти несприятливих великих кардіоваскулярних подій у пацієнтів із метаболічним синдромом і документованою ішемічною хворобою серця. Крім того, у цьому дослідженні передбачається оцінити вплив низькодозового застосування метотрексату на показники метаболічного профілю пацієнтів.

3.3. Біологічні препарати з протизапальною дією

3.3.1. Інгібітори ФНП- α

Участь ФНП- α в патофізіології інсулінорезистентності встановлено в експериментальних дослідженнях і не підтверджено в клінічних. Однак застосування антагоністів ФНП- α в лікуванні пацієнтів із ревматоїдним і псоріатичним артритом, хворобою Крона асоціюється зі зниженням глікемії й частоти випадків діабету. Оскільки ці дослідження не були рандомізованими і в більшості не були проспективними, тлумачення їх слід проводити з обережністю. Дослідження з антагоністами ФНП- α в осіб з кардіометаболічними розладами (КМР) були малочисельними й негравалими. За протизапальних ефектів покращання чутливості тканин до інсуліну або зниження глікемії не виявлялось унаслідок недостатньої тривалості дослідження або спроможності виявити ці зміни. Лише в 6-місячному дослідженні пригнічення ФНП- α супроводжу-

валося зниженням глікемії натще й підвищенням концентрації адипонектину в крові в осіб із ожирінням без цукрового діабету [5].

3.3.2. Антагоністи ІЛ-1 β

Існують 11 представників сімейства ІЛ-1, однак до КМР найбільш причетним є ІЛ-1 β сигнальний механізм, який реалізується через ІЛ-1 рецептор 1-го типу (ІЛ-1R1), а пригнічення ІЛ-1 сигнального механізму відбувається завдяки впливу ендogenous антагоніста ІЛ-1Ra, який тільки конкурентно сполучається, а не активує ІЛ-1R1. Активація транскрипційного нуклеарного фактора NF-kb через ІЛ-1R1 рецептор опосередковується MyD88 і запускає каскад медіаторів і процесів, зокрема iNOS, ендотелін-1, ендотеліальну гладеньком'язову проліферацію, активацію макрофагів і молекул адгезії, продукцію хемокінів і цитокінів. Багато з цих складових робить внесок у виникнення цукрового діабету й атеротромбозу. Як і у випадку з ФНП- α , аліментарний механізм ініціює гіперпродукцію ІЛ-1 β у відповідь на активацію нуклеарного транскрипційного фактора NF-kb. Продукція активного ІЛ-1 β залучає додаткові ланки, зокрема конверсію білка-попередника ІЛ-1 β в ІЛ-1 β за участі ферменту каспази-1 через активовану інфламасому NLRP3. При хронічному запаленні підвищена секреція ІЛ-1 β активованими клітинами призводить до дисбалансу ендogenous антагоніста ІЛ-1Ra [8].

У доклінічних і клінічних дослідженнях підтверджено потенційну роль ІЛ-1 β у патогенезі цукрового 2-го типу. Покращання глікемічного контролю й секреторної функції β -клітин підшлункової залози в поєднанні зі зниженням маркерів системного запалення продемонстрували 70 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, яких рандомно розподілили на групу з щоденним прийманням упродовж 13 тижнів антагоніста ІЛ-1R1 (препарат «Анакінра») і групу плацебо. Після припинення приймання анакінри спостереження сліпим методом тривало 39 тижнів, протягом яких зберігалось покращання секреторної функції β -клітин підшлункової залози в поєднанні зі зниженням маркерів системного запалення, що дозволило визнати ці ефекти тривалими. Зроблено припущення, що анакінра перериває замкнуте коло аутоіндукції в циклі утворення ІЛ-1 і навіть покращує секреторну функцію β -клітин підшлункової залози за предіабету, а отже, може зовсім запобігти

виникненню нових випадків цукрового діабету 2-го типу чи суттєво віддалити таке виникнення [9]. Окрім анакінри за цукрового діабету 2-го типу досліджували людські антитіла до ІЛ-1 β . В одному з досліджень після введення одnorазової дози гевокізумабу знижувався рівень Hb_{A1c} на 0,9 % протягом 3 місяців [10]. Аналогічно 12-тижневій ін'єкції антитіл до ІЛ-1 β (препарат LY2189102) сприяли зниженню рівня Hb_{A1c} на 0,4 %, рівнів запальних біомаркерів у крові, рівнів постпрандіальної глікемії та глікемії натще в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Як і в дослідженні з анакінрою, ефект впливу антагоністів рецепторів ІЛ-1R1 на вуглеводний обмін є довготривалим (зниження Hb_{A1c} на 0,6 % зберігається впродовж 24 тижнів) [11].

Сьогодні пригнічення активності ІЛ-1 β вважають раціональним підходом до лікувальних втручань за серцево-судинних захворювань атеросклеротичного походження. Так, у доклінічних дослідженнях установлено, що тривалий вплив ІЛ-1 β на судинний ендотелій спричинює формування атеросклеротичних бляшок, у той час як за втрати активності ІЛ-1 β зменшується кількість атеросклеротичних пошкоджень у судинному руслі. Атерома людини містить ІЛ-1 β матричну рибонуклеїнову кислоту й протеїнкаспазу-1. Він перетворює про-ІЛ-1 β в активну форму, що гіперсекретується в атеросклеротичній бляшці. Ще одним компонентом людської атероми є кришталі холестерину, які активують NLRP3 інфламасому, а отже, і каспазу-1, що призводить до тригерної продукції ІЛ-1 β і прозапальної відповіді. В одному з досліджень продемонстровано протизапальну дію препарату «Канакінумаб», який містить моноклональні антитіла до ІЛ-1 β (знизив вміст у крові С-реактивного білка і ІЛ-6), та його здатність позитивно впливати на коагуляцію (знижував сироватковий вміст фібриногену) у хворих на цукровий діабет 2-го типу з високим кардіоваскулярним ризиком. Спостереження за пацієнтами впродовж 4 місяців після завершення введення препарату не виявило будь-яких змін рівнів Hb_{A1c}, глюкози та інсуліну [12]. У більшому дослідженні The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study, спланованому для вивчення ефектів канакінумабу як на частоту кардіоваскулярних подій, так і на глікемію показано, що канакінумаб був ефективним засобом запобігання несприятли-

вим серцевим подіям протягом у середньому 3,7 року завдяки зниженню рівня високочутливого С-реактивного білка в залежності дозавідповідь, однак не сприяв зменшенню кількості випадків діабету [12]. З публікацією результатів цього дослідження у клініцистів з'явилися переконливі докази того, що пряме націлювання на запалення корисно для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань і ця перевага не залежить від рівня холестерину. Даний факт є нагадуванням про те, що для осіб із залишковим запальним ризиком з'являються нові терапевтичні можливості, які визначаються стійко підвищеними рівнями високочутливого С-реактивного білка, незважаючи на адекватне зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності [12].

4. Інші протизапальні терапевтичні підходи за КМР

Щодо інших підходів, спрямованих на усунення запалення як патогенетичного чинника за серцево-судинних захворювань атеросклеротичного походження, то сьогодні їх інтенсивно досліджують. Установлено, що збільшення кількості макрофагів й інших імунних клітин у жировій тканині, яке супроводжує розвиток ожиріння у гризунів і людини, може бути причетним до локального запалення або системної інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням. Зменшення лейкоцитарної інфільтрації адипоцитів послаблює запальну реакцію і потенціально покращує чутливість жирової тканини до інсуліну. Сьогодні хемоатрактанти, зокрема лейкотрієни (за структурою ліпіди) та хемокіни (за структурою поліпептиди), являють собою додаткову ціль для протизапальних втручань за КМР.

Лейкотрієни (ЛТ) являють собою високопотужні хемоатрактанти, які утворюються в ділянках пошкодження й запалення, де скупчуються нейтрофіли або інші мієлоїдні клітини. Біосинтез ЛТ відбувається через конверсію арахідонової кислоти. Спочатку під впливом 5-ліпооксигенази (5-ЛО) і 5-ліпооксигеназактивуючого протеїну (5-ЛОАП) утворюється ЛТА₄. Потім під впливом ЛТА₄-гідролази він перетворюється у високоактивний ЛТВ₄ або за участі ЛТС₄-синтази утворюються цистеїнові ЛТС₄ та D₄. Лейкотрієн В₄ сполучається із сигнальним рецептором 1-го типу для лейкотрієнів В (ВЛТ₁), а цистеїнові ЛТС₄ та ЛТД₄ – із цистеїновими лейко-

трієновими рецепторами 1-го і 2-го підтипів. Сьогодні тривають дослідження по вивченню впливу антагоністів ферментів, що залучаються в біосинтез ЛТ (5-ЛО, 5-ЛОАП, ЛТА4-гідроксилаза), а також антагоністів рецепторів ВЛТ1 на наслідки КМР.

Аналогічно розрив взаємодії цитокінів із відповідними рецепторами може опинитись корисним в усуненні індукованих ожирінням інсулінорезистентності та запалення, однак такому підходу суттєво перешкоджає надлишок хемокінів і хемокінових рецепторів. У експериментальних дослідженнях із відтвореними КМР вивчали вплив розриву взаємодії цитокіна CCL2 з відповідним рецептором CCR2 на скупчення моноцитів у ділянках запалення. Про результати клінічних досліджень з антагоністами CCR2 повідомлень немає. Терапевтичний цільовий підхід із пригніченням циклооксигенази-2, що досліджували в експерименті на щурах, яких годували фруктозою, може бути корисним у зменшенні запалення в жировій тканині та покращанні її чутливості до інсуліну. Однак у клінічній практиці застосування інгібіторів циклооксигенази-2, як відомо, асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику, що може бути вагомим обмеженням для такого підходу. Новітніми терапевтичними підходами до впливу на запалення при КМР є оцінювання ефективності протизапальних дієт [13, 14] та модуляція індивідуальної мікробіоти [15].

Висновки

Зумовлене ожирінням хронічне запалення асоціюється з цукровим діабетом 2-го типу й

серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу. За цих коморбідних станів воно виступає в ролі патологічного медіатора. Результати постійно зростаючої кількості експериментальних і клінічних досліджень підтверджують запальну гіпотезу, але в клінічних дослідженнях пошук терапевтичних втручань у запалення як мішень для лікування або профілактики кардіометаболічних розладів досі триває. Існує багато патогенетичних сигнальних механізмів, які ініціюють і підтримують, залучаючи його в формування інсулінорезистентності й атерогенезу. Фармакологічні підходи до сучасного лікування хворих на цукровий діабет передбачають використання лікарських засобів, що справляють безпосередній або опосередкований протизапальний ефект, при цьому останній може робити повний внесок у покращання метаболічного статусу. І, навпаки, деякі протизапальні втручання можуть погіршувати вуглеводний обмін і кардіоваскулярне здоров'я. Сьогодні за результатами клінічних досліджень ми можемо припустити, що цільове фармакологічне втручання навіть в одну ланку запального каскаду може по-різному впливати на дисглікемію й атерогенез. Поглиблене розуміння біологічних процесів, що лежать в основі запальних реакцій, допоможе в розробці комплексу безпечних і ефективних терапевтичних втручань, здатних знизити кардіоваскулярний ризик, оскільки одного втручання може бути недостатньо для оптимального лікування пацієнтів із патологічними станами, пов'язаними з метаболічними розладами й атеросклерозом.

Список літератури

1. Рябуха В. В. Хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та кардіоваскулярним ризиком, як мішень для терапевтичних втручань. Частина 1 / В. В. Рябуха // Медицина сьогодні і завтра. – 2018. – № 4 (81). – С. 44–50.
2. Riabukha V.V. (2018). Khronichne zapalennia, asotsiiiovane z ozhyrinniam, tsukrovym diabetom 2-ho typu ta kardiovaskuliarnym ryzykom, yak mishen dlia terapevtychnykh vtruchan. Chastyna 1 [Chronic inflammation associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular risk as a target for therapeutic interventions. Part 1]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, vol. 81, № 4, pp. 44–50 [in Ukrainian].
3. Nohria A., Kinlay S., Buck J.S., Redline W., Copeland-Halperin R., Kim S., Beckman J.A. (2014). The effect of salsalate therapy on endothelial function in a broad range of subjects. *J. Amer. Heart Assoc.*, vol. 3, № 1, e000609.
3. Hauser T.H., Salastekar N., Schaefer E.J., Desai T., Fowler K.M., Weber G.M. et al. (2016). Effect of targeting inflammation with salsalate: The TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol.*, vol. 1, № 4, pp. 413–423.

4. Penesova A., Koska J., Ortega E., Bunt J.C., Bogardus C., de Courten B. (2015). Salsalate has no effect on insulin secretion but decreases insulin clearance: a randomized, placebo-controlled trial in subjects without diabetes. *Diabetes Obese Metab.*, vol. 17, № 6, pp. 608–612.
5. Goldfine A.B., Shoelson S.E. (2017). Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *J. Clin. Invest.*, vol. 127, № 1, pp. 83–93.
6. Pirkmajer S., Kulkarni C.P., Tom R.Z., Ross F.A., Hawley S.A., Hardie D.G. et al. (2015). Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes*, vol. 64, № 2, pp. 360–369.
7. Rotte M.C., de Jong P.H., den Boer E., Pluijm S.M., Ozean B., Weel A.E. et al. (2014). Effect of methotrexate use and erythrocyte methotrexate polyglutamate on glycosylated hemoglobin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, № 8, pp. 2026–2036.
8. Dinarello C.A., van der Meer J.W. (2013). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin. Immunol.*, vol. 25, № 6, pp. 469–484.
9. Van Popper P.C.M., Van Asseldonk E.V.A., Netea M.G., Tack C.J. (2013). The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves beta cell function in subjects with impaired glucose tolerance. Proceeding from 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, abstract 739.
10. Cavelti-Weder C., Babians-Bruner A., Keller C., Stahel M.A., Kurz-Levin M., Zayed H. et al. (2012). Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, vol. 35, № 8, pp. 1654–1662.
11. Sloan-Lancaster J., Abu Raddad E., Polzer J., Miller J.W., Scherer J.C., De Gactano A. et al. (2013). Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, vol. 36, № 8, pp. 2239–2246.
12. Ridker P.M., Howard C.P., Walter V., Everett B., Libbi P., Hensen J., Thuren T.; CANTOS Pilot Investigative Group. (2012). Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, vol. 126, № 23, pp. 2739–2748.
13. Graffouillere L., Deschasaux M., Mariotti F., Neufcourt L., Shippava N., Hebert J.R. et al. (2016). Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: modulation by antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 103, № 3, pp. 878–885.
14. Ruiz-Canela M., Bes-Rastrollo M., Martinez-Gonzalez M.A. (2016). The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, № 8, pii E1265, DOI 10.3390/ijms17081265.
15. Utzschneider K.M., Kratz M., Damman C.J., Hullarg M. (2016). Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, № 4, pp. 1445–1454.

В.В. Рябуха

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. ЧАСТЬ 2

Обзор литературы посвящен актуальной исследовательской проблеме – хроническому воспалению, ассоциированному с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистым риском. Поскольку воспаление выступает в роли патологического медиатора при этих коморбидных состояниях, делаются попытки повлиять на хронический воспалительный процесс с помощью лекарственных средств для снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Это связано с патогенетическими сигнальными механизмами, инициирующими и поддерживающими воспаление, а также вовлекающими его в развитие инсулинорезистентности и атерогенез. Рассмотрены способы фармакологических вмешательств с непосредственным воздействием на воспаление (салицилаты, низкодозовое применение метотрексата, биологические препараты с противовоспалительным действием) и другие лечебные мероприятия с противовоспалительным эффектом (антилейкотриеновая терапия) в контексте их влияния на кардиометаболический риск.

Ключевые слова: кардиометаболические нарушения, воспаление, лекарственные средства.

V.V. Riabukha

CHRONIC INFLAMMATION ASSOCIATED WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND CARDIOVASCULAR RISK AS A TARGET FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS. PART 2

The review is devoted to an actual research problem such as a chronic inflammation associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular risk. As far as inflammation plays a role of pathologic mediator in these comorbid states, there are several attempts to influence on a chronic inflammatory process with medications for reduction of cardiovascular atherosclerotic disease risk are being done. It is related to some pathogenic signal mechanisms initiated and supported inflammation as well as involved it to the development of insulin resistance and atherogenesis. Methods of pharmacological interventions with a directly target inflammation (salicylates, low-dose methotrexate, anti-inflammatory drugs) and other therapeutic measures with an anti-inflammatory effect (antileukotriene therapy) in the context of their effect on cardiometabolic risk are considered.

Keywords: *cardiometabolic disorders, inflammation, medications.*

Надійшла 10.12.18

Відомості про автора

Рябуха Владислав Валерійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)770-15-38.

E-mail: dr_vl@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-1845>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.06>
УДК 611-018.26:616-008.9

G.D. Fadiienko, Ya.V. Nikiforova

*Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

METABOLIC ROLE OF VISCERAL ADIPOSE TISSUE AND MAIN METHODS OF ITS DIAGNOSIS AT THE PRESENT STAGE

A review of the literature on the metabolic role of visceral adipose tissue and the main methods for its diagnosis is presented. Visceral adipose tissue is an active endocrine organ what secretes a number of biologically active substances. With an increase in the proportion of visceral adipose tissue, moderate inflammation is observed with a chronic systemic increase in the activity of adipokines. Adipokines carry out several immune or metabolic functions associated with inflammatory infiltration. Active substances such as leptin, adiponectin, resistin, etc., the source of which is visceral adipose tissue, have peripheral, central and local effects on the metabolism of glucose and lipids, glycolysis processes in the liver, etc. It is the activity of visceral adipose tissue that should be considered among the main pathophysiological development factors obesity and its potential metabolic cardiovascular and/or liver complications.

Keywords: *visceral adipose tissue, chronic systemic inflammation, insulin resistance, metabolic disorders.*

At the present stage, visceral adipose tissue (VAT) is considered as an active endocrine organ, which produces a number of biologically active substances. Visceral adipose tissue is highly sensitive to the lipolytic action of catecholamine's and is low-susceptible to the anti-lipolytic action of insulin, in contrast to subcutaneous adipose tissue, has better innervations and blood supply. With an increase in the proportion of VAT, moderate inflammation with a chronic systemic increase in the activity of adipokines, which carry several immune or metabolic functions associated with inflammatory infiltration, is observed. A number of active substances (leptin, adiponectin, resistin, etc.), the source of which is VAT, have a peripheral, central and local influence on the metabolism of glucose and lipids, liver glycolysis processes, and the like.

Visceral adipose tissue normally in metabolically healthy people does not exceed the index of 8–10 % in contrast to the indicators of hypodermic adipose tissue (normally about 90 %). While hypodermic adipose tissue serves as an energy depot, VAT performs the role of the active endocrine organ that produces a number of biologically active substances known as adipocytokines or adipokines [1]. Leptin, adiponectin, resistin, estrogens, adipokine, angiotensinogen, eicosanoids, steroids, etc., the source of which are VAT, influence on mechanisms of hunger, appetite, absorption and metabolism of glucose, lipids, processes of liver glycolysis, etc.

Visceral obesity is closely linked to an increased risk of insulin resistance, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, hypertension, non-

alcoholic fatty liver disease, and other components of the metabolic syndrome.

According to the research, with an increase in the percentage of VAT, there is even a «low grade» of inflammation, but with a chronic systemic increase in the group of molecules (adipokines), which, in addition to pro- or anti-inflammatory actions, carry out several immune or metabolic functions associated with macrophage infiltration in VAT [1–3]. These two factors provide a deeper understanding of the pathophysiology of obesity and its potential metabolic cardiovascular or hepatic complications [2, 4, 5]. A small or even moderate weight loss significantly reduces the number of circulating inflammatory markers, regulates the profile of proinflammatory adipose tissue genes and the risks associated with obesity and other metabolic diseases [6].

One of the important reasons for the accumulation of excessive VAT is a nutritional disorder. In conditions of high intake of food rich in fats and light carbohydrates, the secretion of insulin, which, in turn, activates lipogenesis and deposition of free fatty acids in the adipose tissue, is stimulated. However, there is a genetically determined limit of the ability of adipose tissue to accumulate lipids, so the excess of free fatty acids through the reverse vein begins to enter the liver (increases the synthesis of triglycerides, the accumulation of which more than 5 % of the mass of the body is treated as steatosis of the liver). The result of chronic high free fatty acids in the liver is the activation of lipid peroxide oxidation, resulting in a large amount of active forms of oxygen produced, oxidative stress that promotes the transformation of liver steatosis into steatohepatitis and these factors lead to the phosphorylation of the insulin receptor substrates. Thus, hepatic resistance to insulin is triggered, i. e., there is a peculiar vicious circle [7].

The increased intake of free fatty acids (or their precursors) to the liver may be observed with an elevated hyperlipidemia caused by excessive consumption of fats or a rapid loss of adipose tissue during fasting. The increase in their synthesis occurs due to excessive intake of glucose in the liver, which also serves as a source for the formation of triglycerides [8, 9]. It has been shown that insulin resistance is due to the accumulation of triglycerides in non-fatty tissue cells, mainly in the liver and skeletal muscle.

Decrease of the processes of withdrawal of triglycerides from the liver occurs as a result of a decrease in the synthesis of transport systems [10, 11].

Adiponectin plays an important role in lipid and glucose metabolism, which is synthesized only by adipose tissue and whose level in obese patients is lowered recent years [11]. Studies have shown that low levels of adiponectin in the blood precede the development of insulin resistance. A direct relationship was found between the level of adiponectin and the risk of developing diabetes mellitus type 2 and an atherogenic blood profile [2]. Adiponectin exhibits antiatherogenic effect by reducing platelet adhesion to the endothelium, suppressing the transformation of macrophages in foam cells, and proliferation and migration of myocytes. Adiponectin reduces the supply of VAT in the liver and stimulates their oxidation, and thus contributes to reducing liver glucose, triglycerides, low density lipoproteins. Adiponectin stimulates the oxidation of free fatty acids in muscle tissue, preventing its placement in the muscles, improves the sensitivity of muscle tissue to insulin [3, 4, 9–11].

Increasing the percentage of VAT and imbalance of immunomodulatory proteins (adipokines) is considered to be the key link in the development of cardiovascular diseases (hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction). A number of researchers are considering predicting the course of the cardiovascular diseases not the body mass index, namely the area or percentage of VAT [5, 6, 10]. The adipose tissue synthesizes angiotensin, which, under the influence of renin and angiotensin-converting enzyme, is converted into angiotensin II, which causes vasospasm and stimulates the synthesis of triglycerides [8, 9]. An increase in the percentage of high density lipoproteins is accompanied by chronic elevated synthesis of angiotensin II, which leads to increased blood pressure and development of hypertension.

Recent researches have shown that the increase in VAT area is due to the increase of the cardiovascular risk. Thus, in men, the VAT plane, exceeding the 131 cm² index, was associated with an increased risk of cardiovascular diseases [5, 6, 11]. A number of researchers have shown the effect of VAT on cardiovascular risk in patients with normal body mass due to the highest mortality risk of this group. It has been

established that in people with normal body mass and visceral obesity of the cardiovascular risk it is higher in 2,75 times, and the risk of death from all causes is 2,08, than in people with normal body weight without visceral obesity [7]. At the present stage, the visceral abdominal tissue and abdominal subcutaneous adipose tissue are considered as new biomarkers of metabolic disorders [9, 10].

Studies of the last decades have shown the need to separate the concepts of «abdominal obesity», which is diagnosed when the WHO indicators are exceeded and «visceral obesity», which is diagnosed with an increase in the number of VAT [6, 7].

Japanese and Korean researchers have published data on the possibility of evaluating the quantitative indicators of VAT by means of computer tomography and introduced their method of analysis of the coefficient of VAT / PAT. They proved that the ratio of the planes of intra-abdominal VAT to PAT is closely related to carbohydrate and fat metabolism disorders in obese people. These metabolic rates were significantly higher in the so-called «visceral» group (with VAT / PAT level not less than 0,4), compared to those in the «subcutaneous» group (with VAT / PAT level less than 0,4) [2, 7]. The same authors found in the «visceral» group the independence of carbohydrate and lipid metabolism disorders from gender, age and body mass index. In addition to the quantitative indicators of visceral fat, the quality of health affects the functional state of VAT, and the risk of metabolic disorders affects its dysfunction [1, 2].

M.C. Amato and co-authors [4] proposed a new calculation for the determination of the visceral adiposity index associated with cardiovascular risk-associated dysfunction. This gender-specific index uses both anthropometric measurements (body mass index, waist circumference) and metabolic parameters (triglycerides, high density lipoproteins), which simultaneously takes into account the distribution pattern and metabolic function of adipose tissue. The calculation of visceral adiposity index provides an opportunity to estimate individual deviations from the norm of constitutional and metabolic indicators in the patients under investigation [8]. It has been shown that unlike the previous classical markers (waist circumference, body mass index, etc.) taken alone, visceral adiposity index is independently associated with

all factors of metabolic disturbances [7]. Visceral adiposity index uses both physical and metabolic parameters which are indirect reflection of other nonclassical risk factors, such as changes in the production of adipocytokines, lipolysis, increased free fatty acids in blood plasma, which are not detected with a separate definition of body mass index, waist circumference, triglycerides, high density lipoproteins. That is why visceral adiposity index can be an integral indicator of the functioning of VAT [7, 8]. The value of visceral adiposity index > 1 was considered as the presence of dysfunction VAT.

It should be noted that as a violation of the diet can affect the percentage of VAT, and the presence of visceral obesity can change the eating behavior. Recent studies have shown that the central (abdominal) type of obesity, and not the increase in total body fat, is an important risk factor for the development of eating disorders, namely loss of control during meals. Many researchers view obesity as a result of pathological behavioral reflex: they feel saturated only when consuming the entire portion of food, regardless of its size, while decreasing portions from the usual to the required reduces the use of excess calories per day for 16–29 % [8]. In a study by L.A. Berner et al. [6] it was determined that with an increase in 1 unit of VAT volume in the abdomen, the risk of uncontrolled overeating in the future increases by 53 % [6]. This study emphasizes the close relationship between the features of eating disorders and the percentage of metabolic active VAT.

Conclusions

Thus, visceral fatty tissue is an active endocrine organ that produces a number of biologically active substances. With an increase in the proportion of VAT, moderate inflammation with a chronic systemic increase in the activity of adipokines, which carry several immune or metabolic functions associated with inflammatory infiltration, is observed. A number of active substances, the source of which is VAT, have a peripheral, central and local influence on the metabolism of glucose and lipids, liver glycolysis processes, and the like.

Exactly VAT activity should be considered among the main pathophysiological promising factors of the development of obesity and its potential metabolic cardiovascular or hepatic complications.

References

1. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 316, pp. 129–139.
2. Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Fox C.S. (2015). Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*, vol. 132 (17), pp. 1639–1647.
3. Ahonen T.M., Saltevo J.T., Kautiainen H.J., Kumpusalo E.A., Vanhala M.J. (2012). The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 22, pp. 285–291.
4. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M. et al. (2010). Visceral adiposity index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diab. Care*, vol. 33 (4), pp. 920–922.
5. Rodriguez-Hernandez H., Simental-Mendia L.E., Rodriguez-Ramirez G., Reyes-Romero M.A. (2013). Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int. J. Endocrinol.*, vol. 3, pp. 1–11.
6. Berner L.A., Arigo D., Mayer L.E., Sarwer D.B., Lowe M.R. (2015). Examination of central body fat deposition as a risk factor for loss-of-control eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102 (4), pp. 736.
7. Chen S.H., He F., Zhou H.L., Wu H.R., Xia C., Li Y.M. (2011). Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J. Digestive Diseases*, vol. 12, pp. 125–130.
8. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity Facts*, vol. 9, № 2, pp. 65–90.
9. Gariani K., Jornayvaz F. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: From bench to bedside. *Diabetes & Metabolism*, vol. 16, pp. 130–137.
10. Jung U.J., Choi M.S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 15 (4), pp. 6184–6223.
11. Musso G. (2012). Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology*, vol. 56 (3), pp. 933–942.

Г.Д. Фадеенко, Я.В. Никифорова

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Представлен обзор литературы, касающейся вопросов метаболической роли висцеральной жировой ткани и основных методов ее диагностики. Висцеральная жировая ткань – активный эндокринный орган, который секретирует ряд биологически активных веществ. При увеличении доли висцеральной жировой ткани наблюдается умеренное воспаление с хроническим системным повышением активности адипокинов. Последние осуществляют несколько иммунных или метаболических функций, связанных с воспалительной инфильтрацией. Такие активные вещества, как лептин, адипонектин, резистин и т. п., источником которых является висцеральная жировая ткань, оказывают периферическое, центральное и местное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, процессы гликолиза в печени и др. Именно активность висцеральной жировой ткани следует рассматривать среди главных патофизиологических факторов развития ожирения и его потенциальных метаболических сердечно-сосудистых и/или печеночных осложнений.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, метаболические нарушения.

Г.Д. Фадєєнко, Я.В. Нікіфорова

МЕТАБОЛІЧНА РОЛЬ ВІСЦЕРАЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Подано огляд літератури, що стосується питань метаболічної ролі вісцеральної жирової тканини та основних методів її діагностики. Вісцеральна жирова тканина – активний ендокринний орган, який виробляє низку біологічно активних речовин. При збільшенні частки вісцеральної жирової тканини спостерігається помірне запалення з хронічним системним підвищенням активності адипокінів. Ос-танні здійснюють кілька імунних або метаболічних функцій, пов’язаних із запальною інфільтрацією. Такі активні речовини, як лептин, адипонектин, резистин тощо, джерелом яких є вісцеральна жи-рова тканина, справляють периферичний, центральний та локальний вплив на метаболізм глюкози й ліпідів, процеси гліколізу в печінці тощо. Саме активність вісцеральної жирової тканини слід розгля-дати серед головних патофізіологічних чинників розвитку ожиріння та його потенційних метаболіч-них серцево-судинних та/або печінкових ускладнень.

Ключові слова: *вісцеральна жирова тканина, хронічне системне запалення, інсулінорезис-тентність, метаболічні порушення.*

Надійшла 27.02.19

Відомості про авторів

Фадєєнко Галина Дмитрівна – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)370-90-16.

E-mail: therapy@amnu.gov.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-6541>.

Нікіфорова Яна Василівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу ви-вчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(068)611-11-22.

E-mail: dr.Jana@email.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-1377>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.07>

UDC 616.1/4-036.12:612.39

*A. Shalimova, A. Isayeva, M. Vovchenko,
L. Rieznik, O. Buriakovska, N. Emelyanova*

Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

EATING BEHAVIORAL REACTIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES AND ITS CORRECTION

The peculiarities of the eating behavioral reactions of patients with chronic non-communicable diseases and the effect of group and individual therapy on them were evaluated. It was established, that with a tendency to positive changes in eating behavior, conducting both group and individual therapy for 1 year did not significantly change its indicators such as daily consumption of salt, vegetables and fruits, smoking and alcohol consumption, which confirms the complexity of the impact on the specified risk factor for the development and progression of chronic non-communicable diseases.

Keywords: *eating behavior; chronic non-communicable diseases, group therapy, individual therapy.*

Introduction

Eating behavior is a set of human behavioral actions that are an integral part of the lifestyle aimed at choosing food, the conditions and mode of eating for satisfaction of physiological, psychological and socio-economic needs [1–4].

Eating behavior is formed under the influence of family, national, psychophysiological features, socio-cultural and ethical values, features of metabolism in the body and health. It depends on the interaction of the feeling of hunger and satiety, appetite, the ratio of motivational and emotional components [5–8].

Currently, eating behavior is considered not only as a component of lifestyle aimed at satisfying physiological and psychological needs, which includes: choice, methods of cooking and eating, conditions and diet, but also as a significant additional risk factor for the development of chronic non-communicable diseases [4, 9–12]. It is believed, that the study of the features of eating behavior and the development of programs for

its modification will improve the primary and secondary prevention of chronic non-communicable diseases [4, 7].

Taking into account the role of eating behavior in the development and progression of chronic non-communicable diseases, **the aim of the study** was to assess the features of food behavioral reactions in patients with chronic non-communicable diseases and the impact on them of group and individual therapy.

Materials and methods

The study included patients with high and very high cardiovascular risk. The inclusion criteria for the study were: signed informed consent; high and very high cardiovascular risk; the desire and opportunity to continue the drug therapy that was chosen in the hospital; absence of side effects associated with medication therapy; absence of significant violations of the cognitive function; high level of adherence to medical treatment. Criteria for exclusion from the study were: oncological diseases; insulin-dependent diabetes mellitus;

© A. Shalimova, A. Isayeva, M. Vovchenko et al., 2019

thyroid dysfunction; heart failure IV functional class; depressive disorders; disturbance of the locomotor apparatus, which significantly limits the physical activity; planned surgical intervention; the impossibility for any reason to continue the medical therapy prescribed in hospital; acute inflammatory processes.

Patients were divided into groups by randomization with sealed envelopes: 75 patients undergone group training in Schools of Health and 75 patients undergone individual training. Total duration of study in groups was 1 year. Groups did not differ in age and gender ratios.

Group training consisted of 9 classes with frequency 1 time per month (duration was 1 hour). Each session consisted of 4 lectures (15 minutes each) and was devoted to one of the most common chronic non-infectious diseases: coronary artery disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, diseases of the musculoskeletal system, thyroid gland, age-associated lesions of the central nervous system. Particular attention was paid to the main risk factors of the disease and methods for their correction. Classes were conducted by a cardiologist, dietician and instructor of physical education. At the beginning of the cycle, patients were given methodical materials and an individual diary. After each lesson, patients received tasks that they performed in an individual diary.

Patients from an individual group also visited the clinic once a month. There were 9 visits in total. The cardiologist, endocrinologist, dietician, dentist and instructor of medical physical education communicated with the patient in turn (one by one). The duration of the individual consultation with each specialist was 15 minutes. Patients also received tasks that were performed in an individual diary.

Eating behavior was evaluated using a questionnaire developed by department staff. The daily consumption of kitchen salt (less than or equal to 5 g per day), vegetables and fruits (less than or equal to 500 g per day), the smoking factor (in the past and now), as well as the use of alcohol were determined. These components of eating behavior were evaluated at the beginning of the study, as well as their changes under the influence of group and individual therapy.

Results and their discussion

Evaluation of attitudes towards smoking showed that the majority of participants at the beginning of group therapy (92 % of respondents)

to the question in the questionnaire «Do you smoke?» answered «No», 2,7 % of respondents said that they smoke, and another 5,3 % smoked in the past, but left out. At the same time, the prevalence of smoking among women and men was not significant differences.

Among the participants in individual therapy, the overwhelming majority of respondents denied the fact of smoking (90,7 %), 4,0 % noted that they smoke, and another 5,3 % smoked in the past, but left out. As among the participants of group therapy, in this group there were no significant gender differences in the prevalence of smoking and the number of cigarettes that the respondents smoked during the day.

Analysis of another component of food behavioral reactions, namely, the moderate strong alcohol consumption, showed that the absolute majority of respondents from both group and individual therapy (94,7 and 92,0 % respectively) denied alcohol consumption both now and in the past. At the same time, 82 % of respondents in group therapy and 78 % of participants in individual therapy confirmed the periodic use of low-alcohol beverages (beer and dry wine).

One component of the assessment of eating behavior was the analysis of daily consumption of vegetables. It should be noted that according to the questionnaire, only 24 % of the respondents of group therapy (before the start of therapy) responded that they consumed more than 500 g of vegetables per day, whereas in most patients in the daily diet, vegetables were present in a smaller number. A similar distribution of respondents regarding the amount of vegetables in the diet was also characteristic for the group of individual therapy (only 20 % of respondents noted that they consume more than 500 g of vegetables per day). Gender analysis of the presence of vegetables in the daily ration showed that among respondents who received enough (more than 500 g of vegetables per day), the percentage of women was significantly higher than men (74 and 26 %, $p < 0,05$ in patients with group therapy and 78 and 22 %, $p < 0,05$ in the group of individual therapy).

Another component of the analysis of eating behavior was the assessment of patients' awareness of the amount of salt consumed. Among the participants in group therapy at the beginning of its implementation, only 29,3 % of respondents noted that they are aware of the

amount of salt consumed and are trying to limit their content to less than 5 g (incomplete teaspoon) in a daily ration. Similar data were noted at the beginning of individual therapy: according to the questionnaire, 33,3 % of respondents restricted the salt content in the daily ration.

Analysis of both variants of therapy showed that the number of smokers did not change either among the participants in the group therapy or among the participants in the individual therapy.

Regarding the influence of both therapies on the correction of another component of behavioral food responses (alcohol consumption), it should be noted that the number of patients who denied the use of strong alcohol after the group therapy did not increase significantly from 94,7 to 96,0 % ($p>0,05$), and the number of such patients in the group of individual therapy unreliable increased from 92,0 to 94,7 % ($p>0,05$). At the same time, in the group of patients with individual therapy, the number of people who confirmed the periodic use of low-alcohol beverages decreased (from 78 to 64 %, $p>0,05$). Among respondents in group therapy, the percentage of patients who periodically used low-alcohol beverages did not change.

Analysis of daily consumption of vegetables after treatment showed that in patients with group therapy, the number of people who daily consumes more than 500 g of vegetables per day did not increase significantly from 24,0 to 29,3 % ($p>0,05$). When conducting individual therapy, the number of people who daily eat more than 500 g of vegetables per day has increased from 20 to 28 %, but it is unreliable ($p>0,05$), as in the first variant of therapy. It should be noted that in both groups of patients, among those who increased the content of vegetables in the diet, women were predominant (72 % of participants in group therapy and 78 % of participants in individual therapy).

The assessment of the effect of the two therapeutic options on the awareness of patients about the amount of salt consumed showed that the number of patients, both group and individual therapy, limiting the amount of salt in the daily diet, tended to increase, but the difference in the rates before and after the therapy was not reliable: in patients with group therapy, the number of people who restricted the salt content to 5 g per day increased from 29,3 and 34,7 %, and in patients of individual therapy their number

increased from 33,3 to 40,0 %, $p>0,05$. It should be noted gender differences in improving the awareness of patients about the amount of salt consumed: in both therapies, women (76 % in group therapy and 84 % in individual therapy) dominated the diet for limiting daily salt intake.

Thus, despite the fact that the conduct of both group and individual therapy, did not significantly affect the change in dietary behavior of patients, but there was a tendency for its positive changes.

The insufficiency of changes in the components of eating behavior can be attributed to the fact that eating disorder relates to some of the most difficult in diagnostic and therapeutic aspects. Conducting group therapy, and even individual therapy for 1 year, was not sufficient to correct the disorder of eating behavior, as the impact on the psychological component of the formation of these disorders requires a lengthy program. Eating behavior is formed in early childhood, in the family, partly due to genetics, but to a greater extent depends on the socio-cultural environment and the material state of man [3, 6, 12]. Therefore, changes can not be sudden, and medical methods of correction of metabolic disorders are more and more relevant, even for people with low and moderate development of cardiovascular complications.

The results can also be explained by the limitations associated with the research design. The questionnaire evaluated the following components of eating behavior, such as the consumption of kitchen salt, vegetables and fruits, the factor of smoking and the use of alcohol, in the absence of information about all dietary intakes of the daily diet, the number and multiplicity of meals, the way of cooking, food habits and stress.

Conclusions

In the presence of a tendency to positive changes in eating behavior, both group and individual therapy for 1 year did not significantly change such indicators as daily consumption of kitchen salt, vegetables and fruits, smoking and alcohol consumption, which confirms the complexity of the effect on the specified risk factor development and progression of chronic non-communicable diseases.

The prospect of the study is to find ways of a comprehensive and long-term impact on the formation of a proper dietary stereotype.

References

1. Azagba S., Sharaf M.F. (2012). Eating behavior and obesity in Canada. *J. Prim. Care Comm. Health*, vol. 3 (1), pp. 57–64, PMID: 23804856.
2. Phillips C.M. (2013). Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalized nutrition. *Nutrients*, vol. 5 (1), pp. 32–57, PMID: 23306188, PMCID: PMC3571637.
3. Sung J., Lee K., Song Y.M., Lee M.K., Lee D.H. (2010). Heritability of eating behavior assessed using the DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and weight-related traits: the Healthy Twin Study. *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18 (5), pp. 1000–1005, PMID: 19876000.
4. Yumuk V. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *European J. Obesity. Obesity Facts*, vol. 8, pp. 407–412, PMID: 26641646, PMCID: PMC5644856.
5. Berner L.A., Arigo D., Mayer L.E., Sarwer D.B., Lowe M.R. (2015). Examination of central body fat deposition as a risk factor for loss-of-control eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102 (4), pp. 736, PMID: 26354534, PMCID: PMC4588740.
6. Oliveira A., Maia B., Lopes C. (2014). Determinants of inadequate fruit and vegetable consumption amongst Portuguese adults. *J. Hum. Nutr. Diet*, vol. 27 (12), pp. 194–203, PMID: 23889074.
7. Schaumberg K., Anderson D. (2016). Dietary restraint and weight loss as risk factors for eating pathology. *Eating Behaviors*, vol. 23, pp. 97–103, PMID: 27611582.
8. Tackett B.P., Petrie T.A., Anderson C.M. (2016). The frequency of weigh-ins, weight intentionality and management, and eating among female collegiate athletes. *Eating Behaviors*, vol. 23, pp. 82–85, PMID: 27579968.
9. Lee H.A., Lee W.K., Kong K.A., Chang N., Ha E.H., Hong Y.S., Park H. (2011). The effect of eating behavior on being overweight or obese during preadolescence. *J. Prev. Med. Public Health*, vol. 44 (5), pp. 226–233, PMID: 22020188, PMCID: PMC3249260.
10. Martinez-Gonzalez M.A., Corella D., Salas-Salvado J., Ros E., Covas M.I., Fiol M. et al. (2012). Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int. J. Epidemiol.*, vol. 41, pp. 377–385, PMID: 21172932.
11. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Pilote L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E.L., Eisenberg M.J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 56 (14), pp. 1113–1132, PMID: 20863953.
12. Mumu S.J., Saleh F., Ara F., Afnan F., Ali L. (2014). Non-adherence to life-style modification and its factors among type 2 diabetic patients. *Indian J. Public Health*, vol. 58 (1), pp. 40–44, PMID: 24748356.

А.С. Шалимова, А.С. Исаева, М.Н. Вовченко, Л.А. Резник, А.А. Буряковская, Н.Ю. Емельянова
ПИЩЕВЫЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ
НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Оценивали особенности пищевых поведенческих реакций пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и влияние на них групповой и индивидуальной терапии. Установлено, что при тенденции к позитивным изменениям пищевого поведения проведение как групповой, так и индивидуальной терапии в течение 1 года достоверно не изменило такие его показатели, как суточное потребление поваренной соли, овощей и фруктов, курение и употребление алкоголя, что подтверждает сложность влияния на указанный фактор риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: пищевое поведение, хронические неинфекционные заболевания, групповая терапия, индивидуальная терапия.

А.С. Шалімова, Г.С. Ісаєва, М.М. Вовченко, Л.А. Резнік, О.О. Буряковська, Н.Ю. Ємельянова
ХАРЧОВІ ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ НЕІНФЕКЦІЙНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ

Оцінювали особливості харчових поведінкових реакцій пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями та вплив на них групової й індивідуальної терапії. Установлено, що за тенденції до позитивних змін харчової поведінки проведення як групової, так і індивідуальної терапії протягом 1 року достовірно не змінило такі її показники, як добове споживання кухонної солі, овочів та фруктів, паління і вживання алкоголю, що підтверджує складність впливу на зазначений фактор ризику розвитку і прогресування хронічних неінфекційних захворювань.

Ключові слова: харчова поведінка, хронічні неінфекційні захворювання, групова терапія, індивідуальна терапія.

Надійшла 25.03.19

Відомості про авторів

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету, провідний науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», лікар-терапевт вищої кваліфікаційної категорії, лікар загальної практики – сімейної медицини вищої кваліфікаційної категорії.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(067)934-69-75.

E-mail: anna.shalimova83@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-0740>.

Ісаєва Ганна Сергіївна – доктор медичних наук, завідувач відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(050)400-65-50.

E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0515-6146>.

Вовченко Марина Миколаївна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(050)572-84-67.

E-mail: mar.vovch@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4704-4604>.

Резнік Лариса Аркадіївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

Тел.: +38(067)714-87-65.

E-mail: larisareznik@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5200-3447>.

Буряковська Олена Олександрівна – молодший науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(095)243-13-33.

E-mail: alena.tbtc@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-3426>.

Ємельянова Наталія Юріївна – лікар-стоматолог, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(097)834-24-29.

E-mail: natadenta@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6089-6206>.

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.08>

УДК 159.923:616.89-008-092-02:616.441-008.6

В.В. Іщук

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ*

ОСОБЛИВОСТІ ПАТЕРНІВ КОПІНГУ ПРИ ПСИХОЕНДОКРИННОМУ СИНДРОМІ НА ТЛІ ДИСФУНКЦІЙ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

На базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України обстежено 200 хворих із діагнозами гіпо- й гіпертиреозу у стані терапевтичної компенсації ендокринної дисфункції та з проявами психоендокринного синдрому. З метою встановлення й порівняння патернів копіngu нозогенного стресу за психоендокринного синдрому на тлі гіпо- й гіпертиреозу використано структуроване психодіагностичне інтерв'ю на основі копіng-тесту Лазаруса. Установлено, що хворими на гіпотиреоз стратегії «дистанціювання» (54 особи), «самоконтроль» (26 осіб), «утеча–уникнення» (67 осіб) та «планування вирішення проблеми» (23 особи) використовувались частіше, ніж хворими на гіпертиреоз. Натомість у обстежених із гіпертиреозом стратегії «конфронтація» (77 осіб), «пошук соціальної підтримки» (34 особи) та «позитивне переоцінювання» (43 особи) були представлені частіше, ніж у осіб із гіпотиреозом.

Ключові слова: патерни копіngu, психоендокринний синдром, гіпотиреоз, гіпертиреоз, копіng-тест Лазаруса, нозогенний стрес.

Вступ

Ендокринні дисфункції у структурі хронічних захворювань можуть спричиняти невротизацію пацієнтів через психологічні реакції на факт захворювання або на незручності, пов'язані з симптомами основної патології. Психічні феномени невротичного спектра можуть розвинутися до повноцінних нозологічних одиниць або за сприятливих обставин обмежитись одиничними симптомами [1–3]. Патогенез психічних порушень при ендокринопатіях можна коротко описати двома схемами.

1. Психоендокринний синдром як психопатологічний стан, що виникає внаслідок патологічно зміненого метаболізму в нервовій тканині, зумовленого прямими ефектами гормонального дисбалансу. У клініку синдрому

входять сфери, характерні для психоорганічного синдрому: пам'ять, афекти, воля, а також психопатологічні невротичні реакції на хворобу, що деякою мірою детерміновані психопатологічними факторами.

2. Психологічні реакції на симптоми хвороби, що має психологічно зрозумілий зв'язок з основним захворюванням. Можливо, має місце психологічно зрозуміле занепокоєння з приводу суб'єктивно неприємних відчуттів, обмеження працездатності, зміни звичного способу життя.

Обидва варіанти психічних порушень, як психічний, так і психологічний, викликають поведінкові реакції, спрямовані на подолання суб'єктивного відчуття дискомфорту – нозогенного стресу, що у психологічному дискурсі

© В.В. Іщук, 2019

позначається як копінг. Стратегії копінгу можуть бути адаптивними і сприяти вирішенню проблеми, підвищенню можливості функціонування або у крайньому разі приводить до відносно прийняттого компромісу. Крім того, ужиті заходи можуть бути дезадаптивними, тобто такими, що не вирішують проблеми, а, навпаки, поглиблюють порушення якості життя й соціального функціонування [4–6].

Установлення стратегій копінгу нозогенного стресу у хворих на ендокринні порушення щитоподібної залози є важливим кроком до розробки коректних систем і технік психологічної корекції поведінкових та психологічних порушень, що мають облігатний характер у хворих даної категорії [7, 8].

Мета даного дослідження – установити особливості патернів копінгу при психоендокринному синдромі на тлі дисфункцій щитоподібної залози та порівняння їх у хворих на гіпо- й гіпертиреоз.

Матеріал і методи

Дослідження проведено у проспективному дизайні на контингенті 200 хворих, яких було обстежено на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), із діагнозами гіпо- й гіпертиреозу у стані терапевтичної компенсації ендокринної дисфункції та з проявами психоендокринного синдрому. Контингент дослідження було сформовано з урахуванням попереднього розподілення на дві групи за типом ендокринної дисфункції: першу групу (Г1) становили 100 хворих на гіпотиреоз та другу (Г2) – 100 хворих на гіпертиреоз.

У дослідженні використано психодіагностичний і статистичний методи – структуроване психодіагностичне інтерв'ю на основі

копінг-тесту Лазаруса з подальшим статистичним визначенням достовірності розбіжностей між групами методом розрахунку χ^2 .

Результати дослідження

Дослідження спиралось на попередньо отримані дані щодо актуальних факторів нозогенної психотравматизації, а саме: формування функціональних і морфологічних порушень, наявність хронічного (невеликого) захворювання, обмеження фізичної активності, обтяжливо пережиті симптоми захворювання, необхідність терапії препаратами, що мають виражені побічні ефекти, які негативно позначаються на стані, канцерофобічні переживання, інтроспективно визначені когнітивні і мнестичні порушення, необхідність проведення діагностичних процедур і терапевтичних заходів, що мають високу вартість, наявність трудових обмежень, що викликає фінансові труднощі та втрату економічно-домінантної ролі, обмеження кола спілкування, пов'язане із захворюванням або його симптомами, необхідність дотримання дієти, відмови від прийому алкоголю і будь-яких стимулюючих речовин та залежність від прийому замісної гормональної терапії.

Задля визначення та порівняння патернів копінгу наведених нозогенних факторів було проведено структуроване психодіагностичне інтерв'ю на основі копінг-тесту Лазаруса (*таблиця, рисунок*).

У неструктурованому психодіагностичному інтерв'ю встановлено суб'єктивні інтерпретації патернів копінгу, що були використані пацієнтами досліджених груп.

Конфронтація. Даний патерн копінгу майже не використовується в пацієнтів Г1 та має субтотальний рівень прояву у хворих Г2 ($p(\chi^2) < 0,01$). Хворі Г1 відмічають знижений

Рівні представленості патернів копінгу відповідно до категорій копінг-тесту Лазаруса у хворих на гіпо- й гіпертиреоз

Патерн копінгу	Г1 (n=100)	Г2 (n=100)	p (χ^2)
Конфронтація	6	77	<0,01
Дистанціювання	54	14	<0,01
Самоконтроль	26	8	<0,01
Пошук соціальної підтримки	9	34	<0,01
Прийняття відповідальності	16	21	=0,36
Утеча–уникнення	67	14	<0,01
Планування вирішення проблеми	23	7	<0,01
Позитивне переоцінювання	5	43	<0,01



Візуальне відображення рівнів представленості патернів копінгу відповідно до категорій копінг-тесту Лазаруса у хворих на гіпо- й гіпертиреоз

рівень агресії та брак спонтанності, указуючи на те, що їм не притаманна імпульсивна поведінка, раціоналізуючи це економією енергії. Хворі Г2 зазначають, що часто не можуть себе контролювати внаслідок спонтанних реакцій і тривоги, а це часто призводить до імпульсивних дій, іноді агресивних, про які вони потім шкодують.

Дистанціювання. Даний патерн копінгу, навпаки, більш виражений у пацієнтів Г1, ніж у хворих Г2 ($p(\chi^2) < 0,01$). Хворі Г1 вважають, що тривога змушує їх постійно діяти в пошуку вирішення проблем, викликаних симптомами хвороби. Унаслідок цього вони часто відвідують лікаря з метою консультацій або корекції дозування фармакологічної терапії. Хворі Г2 посилаються на апатію та брак сил, вони також указують на те, що симптоми хвороби часто не викликають у них надмірного занепокоєння, за виключенням змін зовнішності, що в сукупності лімітує їхню соціальну активність, це стосується й візитів до лікаря.

Самоконтроль. Патерн копінгу слабо виражений у пацієнтів обох груп, між іншим хворі Г2 використовують його достовірно частіше за хворих Г1 ($p(\chi^2) < 0,01$). Хворі обох груп указують на зниження можливості контролю за власною поведінкою. Хворі Г1 посилаються на апатію та брак сил, що вони інтерпретують

як лінь. Хворі Г2 вважають, що вони є імпульсивними, керуються швидкоплинними емоційними реакціями, які в них за власним визнанням є «занадто бурхливими».

Пошук соціальної підтримки. Даний патерн копінгу не є популярним у пацієнтів обох груп, але хворі Г2 використовують його достовірно частіше за хворих Г1 ($p(\chi^2) < 0,01$). Хворі Г1 посилаються на той самий комплекс емоційно-вольових порушень, що охоплює зниження емоційності та брак мотивації й енергії («брак сил, лінь»), що вони часто приписують рисам власного характеру. Хворі Г2 вказують на те, що шукають підтримки через тривогу, але дуже часто не зустрічають розуміння оточуючих та обирають шляхи отримання підтримки лише в лікаря або психолога, тобто у спеціалістів.

Прийняття відповідальності. Даний патерн копінгу рідко використовується хворими обох груп ($p(\chi^2) = 0,36$). Пацієнти в більшості вказують на те, що їхні проблеми зумовлені перш за все їхнім характером, життєвими обставинами соціального, економічного та сімейного характеру. Хворі Г1 вважають себе безініціативними та приймають це як даність. Хворі Г2 вказують на власні тривожність і спонтанність, причиною яких є зовнішні обставини.

Утеча–унікнення. Даний патерн копінгу більш виражений у хворих Г1, ніж у пацієнтів Г2 ($p(\chi^2) < 0,01$). У цілому хворі обох груп мають труднощі при розрізненні поведінки в контексті даного патерна та патерна «дистанціювання», указуючи на аналогічні або ідентичні причини власної поведінки.

Планування вирішення проблеми. Патерн копінгу рідко зустрічається в пацієнтів обох груп, однак хворі Г2 використовують його достовірно частіше, ніж обстежені Г1 ($p(\chi^2) < 0,01$). Хворі Г1 вказують на те, що проблема, викликана невиліковним захворюванням, та їхні плани обмежуються додержуванням лікарським рекомендаціям. Хворі Г2 так само, як і хворі Г1, сприймають проблему як таку, що не має шляхів вирішення, але деяка частка хворих звертаються до сторонніх спеціалістів різного рівня, кваліфікації та сфер компетенції за консультаціями, посилаючись на те, що вони хочуть позбутися тривоги.

Позитивне переоцінювання. Даний патерн копінгу часто використовується хворими Г2 та майже не зустрічається у хворих Г1 ($p(\chi^2) < 0,01$). Пацієнти Г1 вказують на те, що у хворобі немає нічого позитивного та вона є їхнім «тягарем». Хворі Г2 у деяких випадках зазначають, що прояви захворювання змушують їх вести активний спосіб життя, розуміти інших хворих або приводять до відмови від негативних звичок.

Обговорення результатів

Отримані результати доповнюють результати комплексу медико-психологічних досліджень, проведених протягом останніх п'яти років в Україні на контингенті хворих на розповсюджені форми патології щитоподібної залози. Аналогічні дослідження здійснено на контингенті хворих із порушеннями обміну гормонів щитоподібної залози в рамках єдиного масиву досліджень медико-психологічних особливостей прояву психоендокринного

синдрому. Наймасштабнішим із вітчизняних досліджень у галузі психоендокринології, центрованих безпосередньо на медико-психологічних складових патологічного стану, є дослідження цукрового діабету другого типу. Його результати в цілому співпадають з отриманими нами показниками.

Висновки

У пацієнтів із гіпо- й гіпертиреозом існують суттєві відмінності у патернах копінгу, що використовуються. Установлено, що використання патерна копінгу «конфронтація» хворими на гіпертиреоз (77 осіб) було значно частіше, ніж хворими на гіпотиреоз (6 пацієнтів). У пацієнтів із гіпотиреозом більш типовим був патерн копінгу «дистанціювання» (54 пацієнти), який застосовували лише 14 хворих на гіпертиреоз ($p(\chi^2) < 0,01$). Для хворих на гіпотиреоз більш характерним є патерн копінгу «самоконтроль» (26 пацієнтів), який мав місце у 8 пацієнтів із гіпертиреозом ($p(\chi^2) < 0,01$). «Пошук соціальної підтримки» у хворих на гіпотиреоз менш виражений (9 пацієнтів), ніж у пацієнтів із гіпертиреозом (34 пацієнти) ($p(\chi^2) < 0,01$). Для пацієнтів із гіпотиреозом «унікнення» стало частою формою копінгу (67 пацієнтів), пацієнти з гіпертиреозом цей патерн застосовували значно рідше (14 пацієнтів) ($p(\chi^2) < 0,01$). Патерн «планування вирішення проблеми» використовували 23 пацієнти з гіпотиреозом та 7 – із гіпертиреозом ($p(\chi^2) < 0,01$). Патерн копінгу «позитивне переоцінювання» був більш розповсюдженим у хворих на гіпертиреоз (43 пацієнти), ніж у хворих на гіпотиреоз (5 пацієнтів) ($p(\chi^2) < 0,01$).

Перспективність дослідження

Установлення стратегій копінгу нозогенного стресу у хворих на ендокринні порушення щитоподібної залози є важливим кроком до розробки коректних систем і технік психологічної корекції поведінкових та психологічних порушень, що мають облігатний характер у пацієнтів даної категорії.

Список літератури

1. Dissociative disorder due to Graves' hyperthyroidism: a case report / K. Mizutani, K. Nishimura, A. Ichihara [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2014. – № 36 (4). – P. 450.
2. *Жабенко Е. Ю.* Особенности психических и психосоматических расстройств при психоендокринном и метаболическом синдромах / Е. Ю. Жабенко // *Украинский неврологический журнал*. – 2012. – № 1. – С. 62–65.
3. *Ischuk V. V.* Psychotherapy system of psychoendocrine syndrome in the thyroid gland and the adrenal cortex pathology / V. V. Ischuk // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6 (12). – P. 875–882.

4. Affective disorders associated with autoimmune thyroiditis / D. Degner, J. Meller, S. Bleich [et al.] // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2001. – № 13. – P. 532–533.
5. Cognitive function in nondemented older adults with hypothyroidism / D. Osterweil, K. Syndulko, S. N. Cohen [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1992. – № 40. – P. 325–335.
6. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? / L. M. Roberts, H. Pattison, A. Roalfe [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 573–581.
7. Психические нарушения при соматических и эндокринных заболеваниях / В. И. Коростий, В. Л. Гавенко, Г. А. Самардакова, А. М. Кожина. – Харьков, 2000. – 29 с.
8. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI / N. Kelderman-Bolk, T. J. Visser, J. P. Tijssen, A. Berghout // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 173 (4). – P. 507–515.

References

1. Mizutani K., Nishimura K., Ichihara A., Ishigooka J. (2014). Dissociative disorder due to Graves' hyperthyroidism: a case report. *General Hospital Psychiatry*, № 36 (4), pp. 450.
2. Zhabenko Ye.Iu. (2012). Osobennosti psikhicheskikh i psikhosomaticeskikh rasstroivstv pri psikhoendokrinnom i metabolicheskom sindromakh [Features of mental and psychosomatic disorders in psychoendocrine and metabolic syndromes]. *Ukrainskii nevrolohicheskii zhurnal – Ukrainian Neurological Journal*, № 1, pp. 62–65 [in Russian].
3. Ischuk V.V. (2016). Psychotherapy system of psychoendocrine syndrome in the thyroid gland and the adrenal cortex pathology. *Journal of Education, Health and Sport*, vol. 6 (12), pp. 875–882.
4. Degner D., Meller J., Bleich S., Schlautmann V., Ruther E. (2001). Affective disorders associated with autoimmune thyroiditis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, № 13, pp. 532–533.
5. Osterweil D., Syndulko K., Cohen S.N., Pettler-Jennings P.D., Hershman J.M., Cummings J.L. (1992). Cognitive function in nondemented older adults with hypothyroidism. *Journal of the American Geriatrics Society*, № 40, pp. 325–335.
6. Roberts L.M., Pattison H., Roalfe A., Franklyn J., Wilson S., Hobbs F.D., Parle V. (2006). Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann. Intern. Med.*, vol. 145, pp. 573–581.
7. Korostii V.I., Havenko V.L., Samardakova H.A., Kozhina A.M. (2000). *Psikhicheskie narusheniia pri somaticeskikh i endokrinnykh zabolevaniakh [Mental disorders in somatic and endocrine diseases]*. Kharkiv, 29 p.
8. Kelderman-Bolk N., Visser T.J., Tijssen J.P., Berghout A. (2015). Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *European Journal of Endocrinology*, vol. 173 (4), pp. 507–515.

В.В. Ищук

ОСОБЕННОСТИ ПАТТЕРНОВ КОПИНГА ПРИ ПСИХОЭНДОКРИННОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На базе Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины обследовано 200 больных с диагнозами гипо- и гипертиреоза в состоянии терапевтической компенсации эндокринной дисфункции и проявлениями психоэндокринного синдрома. В целях установления и сравнения паттернов копинга нозогенного стресса при психоэндокринном синдроме на фоне гипо- и гипертиреоза использовано структурированное психодиагностическое интервью на основе копинг-теста Лазаруса. Установлено, что больными гипотиреозом стратегии «дистанцирование» (54 человека), «самоконтроль» (26 человек), «бегство–избегание» (67 человек) и «планирование решения проблемы» (23 человека) использовались чаще, чем больными с гипертиреозом. При этом у обследованных с гипертиреозом стратегии «конфронтация» (77 человек), «поиск социальной поддержки» (34 человека) и «позитивная переоценка» (43 человека) были представлены чаще, чем у лиц с гипотиреозом.

Ключевые слова: паттерны копинга, психоэндокринный синдром, гипотиреоз, гипертиреоз, копинг-тест Лазаруса, нозогенный стресс.

V.V. Ischuk

FEATURES OF COPYING PATTERNS IN PSYCHOENDOCRINE SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF THYROID DYSFUNCTIONS

On the basis of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, 200 patients with diagnoses of hypothyroidism and hyperthyroidism in the state of therapeutic compensation of endocrine dysfunction and manifestations of psychoendocrine syndrome were examined. In order to establish and compare copying patterns of nosogenic stress in psychoendocrine syndrome against the background of hypothyroidism and hyperthyroidism, we used a structured psychodiagnostic interview based on the Lazarus copying test. It was established that patients with hypothyroidism used the strategies of «Distancing» (54 people), «Self-control» (26 people), «Escape–avoidance» (67 people) and «Problem-solving planning» (23 people) were used more often than patients with hyperthyroidism. Moreover, the strategies «Confrontation» (77 people), «Social support search» (34 people) and «Positive reevaluation» (43 people) were more often presented for patients with hyperthyroidism than for people with hypothyroidism. Establishing copying strategies for nosogenic stress in patients with endocrine disorders of the thyroid gland is an important step towards developing correct systems and techniques for psychological correction of behavioral and psychological disorders that are obligatory in patients of this category.

Keywords: *copying patterns, psychoendocrine syndrome, hypothyroidism, hyperthyroidism, Lazarus copying test, nosogenic stress.*

Надійшла 23.01.19

Відомості про автора

Ищук Вадим Васильович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ).

Адреса: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин.

Тел.: +38(044)331-82-34, +38(097)144-55-21.

E-mail: androman2008@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-9879>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.09>

УДК 61.89:615.851:616-07

*А.О. Камінська, Н.К. Агішева**

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Харківська медична академія післядипломної освіти

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ РЕФЕРЕНТНИХ РОДИЧІВ ХВОРИХ ІЗ ЕНДОГЕННИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ ЯК ДЕТЕРМІНАНТА ТИПУ СУБ'ЄКТИВНОГО СТАВЛЕННЯ ДО ПАЦІЄНТА

Обстежено 243 референтні родичі хворих з ендогенними психічними розладами (ЕПР – параноїдна шизофренія, біполярний афективний розлад, рекурентний депресивний розлад), у яких визначали особливості психоемоційної сфери в контексті їхнього психосоціального функціонування. Психоемоційний стан референтних родичів досліджували з використанням тесту Спілберґера–Ханіна та опитувальника Цунґа в адаптації Т.І. Балашової. Рівень сімейної тривоги аналізували за опитувальником АСТ Є.Г. Ейдемільлер і В. Юстіцкіс. Суб'єктивне ставлення референтних родичів до пацієнтів з ЕПР досліджували за шкалою структурованого інтерв'ю для визначення ставлення членів сім'ї до хвороби (психіатричного діагнозу) у родича за В.А. Абрамовим, І.В. Жигуліним, Т.Л. Ряполовою. Групу контролю становили 55 психічно здорових осіб. Виявлено тенденцію до порушення психоемоційного стану в референтних родичів пацієнтів з ЕПР, причому тривожні й депресивні прояви переважали в референтних родичів пацієнтів з параноїдною шизофренією й були максимально вираженими в респондентів, які проживають із психічно хворим членом сім'ї з тривалістю захворювання до 4 років. Показано, що в процесі розвитку ЕПР у члена сім'ї в референтних родичів поступово виснажуються емоційні, індивідуально-психологічні та комунікативні ресурси, що призводить до дистанціювання й уникнення в ситуаціях внутрішньосімейної взаємодії. 42,8 % референтних родичів пацієнтів із параноїдною шизофренією і 37,3 % референтних родичів пацієнтів з афективними розладами проявляли ставлення до стану психічно хворого члена сім'ї драматизуючого типу. У 27,4 % референтних родичів пацієнтів із параноїдною шизофренією і 18,1 % референтних родичів хворих з афективними розладами мало місце негативне (деструктивне) відношення до психічного стану хворого. Така ситуація призводить до зростання конфліктності й дисфункціональності сімейної системи в цілому, наслідком чого може бути як екзацербация психічного розладу в пацієнта, так і загальне зниження якості життя всіх членів сім'ї.

Ключові слова: сімейна тривога, тип ставлення до психічного захворювання, психоемоційна сфера, референтні родичі, ендогенні психічні розлади.

Вступ

Відомо, що до 60 % усіх пацієнтів, які виписуються з психіатричних стаціонарів, повертаються в сім'ї, при цьому переважна більшість із них зберігають контакти зі своїми

рідними. Тисячі сімей щорічно стикаються з психічними розладами і змушені вирішувати пов'язані з цим проблеми [1, 2]. Факторами, що позитивно впливають на успішність реабілітації хворих на шизофренію й афективні роз-

© А.О. Камінська, Н.К. Агішева, 2019

лади за позалікарняних умов, є зацікавленість найближчого оточення в реабілітації пацієнтів, вихідне збереження соціального функціонування у сферах соціально-корисної діяльності і взаємин з оточенням [3, 4].

Референтні родичі пацієнтів з ендегенними психічними розладами (ЕПР) стикаються з підвищеним навантаженням і стресом. Часто референтні родичі стають реципієнтами фрустрації пацієнтів та їхніх поведінкових розладів. Через відсутність належної підготовки, недостатні знання про хворобу та психологічний дистрес, зумовлений різкими змінами у психічному стані члена сім'ї, референтні родичі зазнають великого напруження й навантаження, які тепер відомі під назвою «сімейне навантаження» [5–7]. До об'єктивних негативних наслідків проживання і взаємодії із психічно хворим членом сім'ї належать погіршення здоров'я референтних родичів, порушення сімейного життя, збільшення витрат, тоді як до суб'єктивних ефектів – відчуття ізоляції і втрати, тривога, гнів та фрустрація [8, 9].

Під «сімейною тривогою» розуміють стан підвищеної тривожності в одного або декількох членів сім'ї, нерідко погано усвідомлюваний і недостатньо локалізований за причиною виникнення [10]. Характерною ознакою тривоги даного типу є те, що вона виявляється в сумнівах, страхах, побоюваннях, що стосуються насамперед сімейного життя – здоров'я членів сім'ї, їхніх поїздок і пізніх повернень, сутичок і конфліктів, що виникають у внутрішньосімейній взаємодії. Тривога ця зазвичай не поширюється на сфери позасімейного функціонування – виробничу діяльність, дружні й сусідські відносини і т. д.

У основі «сімейної тривоги» зазвичай лежить недостатньо усвідомлювана невпевненість індивіда в якомусь дуже важливому для нього аспекті сімейного життя: у почуттях партнера, у собі тощо. Індивід витісняє почуття, яке може проявитись у сімейних відносинах і не вписується в його уявлення про себе. Таким чином, така тривога здебільшого виявляється опосередковано й часто – порізно у всіх членів сім'ї.

Невід'ємними складовими «сімейної тривоги» є також почуття безпорадності й відчуття нездатності втрутитися в хід подій у родині, направити його в потрібне русло, що є

особливо актуальним у сім'ях пацієнтів з ЕПР. Індивід із сімейно-зумовленою тривогою не відчуває себе значущою дійовою особою в родині, незалежно від того, яку позицію він у ній займає і наскільки активну роль відіграє в дійсності [11].

Незважаючи на досить велику кількість досліджень наслідків ЕПР та пов'язаного з ними психологічного навантаження на референтних родичів як осіб, що постійно взаємодіють із пацієнтом, досі немає цілісного розуміння причин психоемоційної дезадаптації в сім'ях, де проживає пацієнт із ендегенним психічним захворюванням [11–13]. Крім того, немає дієвих систем психоосвітніх і психокорекційних заходів для референтних родичів пацієнтів із ЕПР [14].

Метою даного дослідження є визначення особливостей психоемоційної сфери в референтних родичів пацієнтів із ЕПР у контексті їхнього психосоціального функціонування.

Матеріал і методи

Із дотриманням принципів біоетики й медичної деонтології та за умови інформованої згоди обстежено 243 референтні родичі хворих на параноїдну шизофренію (168 осіб, РРПШ) та хворих на афективні розлади – біполярний афективний і рекурентний депресивний розлади (75 осіб, РРАФР). Критеріями залучення респондентів до участі в дослідженні були: інформована згода на проведення анкетування, клініко-психологічного, психодіагностичного обстеження, відсутність попередніх звернень по допомогу до лікаря-психіатра чи лікаря-нарколога, відсутність черепно-мозкових травм в анамнезі, 1–2-й ступінь спорідненості з хворим. До групи РРПШ ввійшли 49 дружин та 25 чоловіків хворих, 94 особи, що є одним із батьків пацієнтів із ПШ. До РРАФР було включено 20 дружин і 25 чоловіків хворих, 30 осіб, що є одним із батьків пацієнтів з АФР. Обстежені перебували у віковому діапазоні від 26 до 63 років, середній вік дружин – (37,5±0,8) року, чоловіків – (42,3±0,90) та одного з батьків – (60,3±3,7) року. Більшість родичів (64,5 %) мали достатню освіту (середню та вищу), постійну роботу мали 55,1 %. Із обстежених 70,4 % респондентів РРПШ і РРАФР оцінили матеріально-побутовий стан як задовільний, а 23,1 % указали на незадовільний фінансовий стан сім'ї, який змінився після появи в сім'ї пацієнта з

психічним розладом. Щодо сімейних стосунків, то адекватні стосунки констатували 19,5 % РРПШ та 28,6 % РРАФР, на конфліктні й емоційно-нестійкі сімейні стосунки вказали відповідно 46,2 та 26,4 % опитаних референтних родичів. Групу контролю (КГ) становили 55 психічно здорових осіб (35 осіб жіночої і 20 осіб чоловічої статі), у сім'ях яких не проживають психічно хворі пацієнти і які ніколи не звертались по допомогу до лікаря-психіатра.

Застосовано такі методи дослідження: анамнестичний, соціально-демографічний, клініко-психологічний, психодіагностичний та статистичний.

Для дослідження психоемоційного стану референтних родичів було обрано тест Спілберґера–Ханіна та опитувальник Цунґа в адаптації Т.І. Балашової (за Д.Я. Райгородським, 2008) [15]. Рівень сімейної тривоги аналізували за опитувальником «Аналіз сімейних взаємовідносин» Е.Г. Ейдемільера та В. Юстіцкіса [10]. Суб'єктивне ставлення референтних родичів до пацієнтів із ЕПР досліджували за шкалою структурованого інтерв'ю для визначення ставлення членів сім'ї до хвороби (психіатричного діагнозу) у родича за В.А. Абрамовим, І.В. Жигуліною, Т.Л. Ряполовою [14].

Результати та їх обговорення

При вивченні стану психоемоційної сфери референтних родичів пацієнтів з ЕПР із використанням опитувальника Цунґа виявлено, що з загальної кількості референтних родичів пацієнтів з ЕПР ознаки депресивного реагування демонстрували 68,4 % респондентів (61,7 % – із вираженістю на рівні легкого депресивного стану та 6,7 % – помірному), зокрема 70,7 % респондентів РРПШ (65,9 % – легкий депресивний стан, 4,8 % – помірний) та 66,1 % обстежених респондентів РРАФР (57,5 % – легкий депресивний стан та 8,6 % – помірний). У переважній більшості обстежених КГ (80,8 % респондентів) проявів депресії не виявлено, депресивне реагування характерне для 19,2 % обстежених КГ, переважно легкого, ситуаційно зумовленого депресивного стану – 17,1 % (рисунки).

Виразні результати отримано нами при аналізі наявності й вираженості депресивної симптоматики серед респондентів РРПШ та РРАФР залежно від тривалості захворювання члена сім'ї. Так, із респондентів РРПШ із тривалістю захворювання до 4 років у 46,5 %

осіб діагностовано депресивні прояви (у 36 % – із вираженістю на рівні легкого депресивного стану, у 10,5 % – на рівні помірному). У 56,3 % респондентів РРАФР із тривалістю захворювання до 4 років виявлено депресивні симптоми, причому легкий депресивний стан діагностовано у 50,3 %, помірний – у 6,3 %.

У обстежених РРПШ і РРАФР значущими в структурі депресивного реагування визнано знижений настрій, пригніченість, утрату активності, почуття провини, раннє, середнє та пізнє безсоння, зниження працездатності й активності, втрату інтересу до діяльності, загальносоматичні симптоми – тяжкість у кінцівках, голові, спині, м'язовий біль, почуття знесилання.

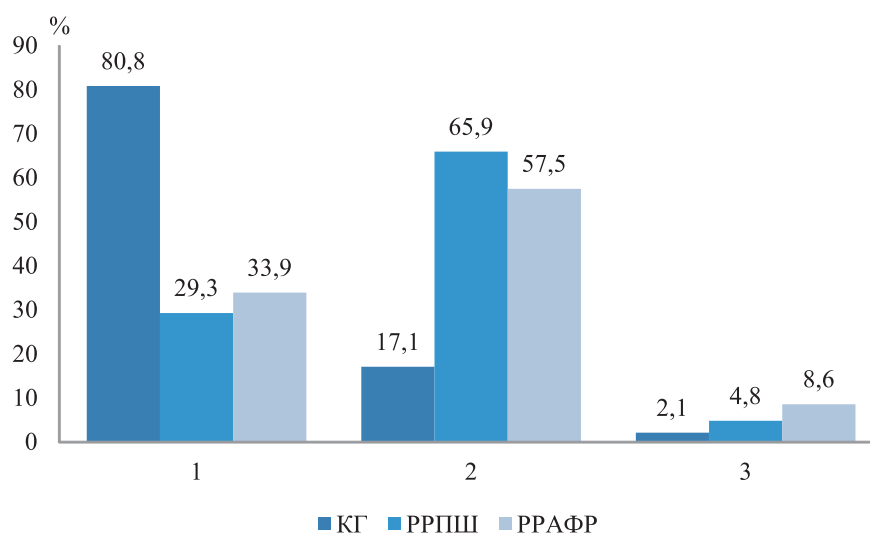
У осіб КГ виявлено окремі прояви зниженого настрою й ускладнене засинання.

Ознаки вираженої ситуативної й особистісної тривожності за тестом Спілберґера–Ханіна були притаманні 57,1 % респондентів РРПШ, 48,9 % респондентів РРАФР та 9,9 % осіб КГ, проте в респондентів КГ рівень вираженості тривоги не досягав рівня тривожного розладу.

При вивченні вираженості тривожних проявів залежно від тривалості захворювання у члена сім'ї в основних групах продемонстровано виявлену в попередньому дослідженні тенденцію до поступового нівелювання психопатологічної симптоматики зі зростанням тривалості захворювання у психічно хворого члена сім'ї. Прояви патологічної тривоги на рівні тривожного стану було діагностовано в 41,5 % респондентів РРПШ та 36,7 % респондентів РРАФР із тривалістю захворювання члена сім'ї до 4 років, у 38,7 % обстежених РРПШ та 31,3 % РРАФР із тривалістю захворювання члена сім'ї 5–10 років та у 29,2 % РРПШ та 27,8 % РРАФР із тривалістю захворювання члена сім'ї понад 8 років.

Таким чином, виявлено тенденцію до порушення психоемоційного стану в референтних родичів пацієнтів з ЕПР, на відміну від респондентів КГ, причому поширеність і вираженість тривожних і депресивних проявів кількісно і якісно переважають у респондентів РРПШ над такими в РРАФР та є максимально значущими в респондентів, що проживають із психічно хворим членом сім'ї з тривалістю психічного захворювання до 4 років.

При вивченні стану психоемоційної сфери референтних родичів пацієнтів з ЕПР виявле-



Рівень вираженості депресії в обстежених респондентів: 1 – відсутність проявів депресії (25–49 балів); 2 – легкий депресивний стан (50–59 балів); 3 – помірний депресивний стан (60–69 балів)

но тенденцію до поступового зниження тривожно-депресивної психопатологічної симптоматики зі зростанням тривалості захворювання у психічно хворого члена сім'ї.

Подальше дослідження психоемоційних особливостей референтних родичів пацієнтів із ЕПР здійснювали за допомогою опитувальника «Аналіз сімейної тривоги» Е.Г. Ейдемільера та В. Юстіцькіса (табл. 1).

Загалом рівень сімейної тривоги в респондентів оцінювали за трьома базовими конструктами – сімейна провина, сімейна тривожність та сімейна напруженість.

Установлені за субшкалою сімейної провини показники [у РРПШ – (4,21±1,10) бала; у РРАФР – (3,28±0,90) бала; у КГ – (3,08±0,50) бала, $p<0,05$] свідчать про те, що референтні родичі пацієнтів із ПШ на відміну від респондентів РРАФР та КГ схильні переживати почуття провини за те, що відбувається в сім'ї, а також на тлі сімейної ситуації часто почувуються зайвими та непотрібними, переживають почуття незручності та власної неконгруентності.

Показники за субшкалою сімейної тривожності [у РРПШ – (5,97±1,10) бала; у РРАФР – (5,14±1,60) бала; у КГ – (2,18±0,10) бала, $p<0,001$] указують на те, що в референтних родичів, у сім'ях яких проживає пацієнт із ЕПР, значно зростає почуття власної безпорадності, безсилля, песимістичність при оцінюванні власних зусиль, хронічне переживання непередбачуваності та невизначеності сімейної ситуації загалом.

Результати, отримані за субшкалою сімейної напруженості [у РРПШ – (6,81±0,70) бала; у РРАФР – (5,18±1,10) бала; у КГ – (2,13±0,70) бала, $p<0,001$], свідчать про приховане почуття незадоволеності сімейною ситуацією, відчуття перевантаженості сімейними справами та обов'язками, переживаннями через сімейні справи, постійною необхідністю стримувати себе в ситуаціях інтерперсональної взаємодії в сім'ї.

За композитного оцінювання [у РРПШ – (16,1±1,7) бала; у РРАФР – (13,72±1,50) бала; у КГ – (8,19±0,90) бала, $p<0,001$] установлене, що в референтних родичів пацієнтів із ЕПР

Таблиця 1. Показники рівня сімейної тривоги референтних родичів пацієнтів із ЕПР, бали ($M\pm m$)

Група	Сімейна провина	Сімейна тривожність	Сімейна напруженість	Композитне оцінювання
КГ (n=55)	3,08±0,50	2,18±0,10	2,13±0,70	8,19±0,90
РРПШ (n=168)	4,21±0,50*	5,97±1,10#	6,81±0,70#	16,1±1,7#
РРАФР (n=75)	3,28±0,90	5,14±1,60#	5,18±1,10#	13,72±1,50#

Примітка. Показники є статистично достовірними: * $p<0,05$; # $p<0,001$. Тут і в табл. 2.

загалом має місце занепокоєння сімейною ситуацією на тлі психічного розладу у близького члена сім'ї.

При вивченні динаміки показників соціальної тривоги в референтних родичів пацієнтів з ЕПР виявлено такі закономірності (табл. 2): у референтних родичів пацієнтів з ПШ та АФР

Таблиця 2. Показники рівня сімейної тривоги референтних родичів пацієнтів із ЕПР залежно від тривалості захворювання, бали ($M \pm m$)

Група	Тривалість захворювання, років	Сімейна провина	Сімейна тривожність	Сімейна напруженість	Композитне оцінювання
КГ (n=55)		3,08±0,50	2,18±0,10	2,13±0,7*	8,19±0,90
РРПШ	0–4 (n=57)	5,21±0,50*	5,87±1,10 [#]	4,81±0,70 [#]	18,1±1,7 [#]
	5–8 (n=58)	4,72±0,50	4,7±1,5	3,41±1,30	13,12±0,50
	9–12 (n=53)	4,6±0,6	3,2±1,0	3,11±0,50	10,82±0,70*
РРАФР	0–4 (n=34)	4,28±0,90*	5,14±1,60 [#]	5,18±1,10 [#]	13,72±1,50 [#]
	5–8 (n=22)	4,05±0,60	4,35±1,20*	4,08±1,10 [#]	12,37±0,60 [#]
	9–12 (n=19)	3,15±1,00	4,09±1,00*	2,1±1,5	9,12±0,50

високі рівні сімейної тривоги зберігаються при тривалості хвороби до 4 років і від 5 до 8 років, після чого спостерігається зниження показників сімейної тривоги до значень, які незначно відрізняються від даних КГ. Це, імовірно, указує на поступове дистанціювання від актуальної сімейної ситуації з переключенням на інші сфери життя.

Рівень сімейної тривоги і психоемоційний стан референтних родичів пацієнтів з ЕПР загалом впливають на формування певного типу суб'єктивного ставлення до психічно хворого члена сім'ї, що зі свого боку визначає готовність сім'ї до участі в лікувально-реабілітаційному процесі, а також ресурс сімейної підтримки пацієнта.

За результатами дослідження респондентів основних груп за шкалою структуро-

ваного інтерв'ю для визначення ставлення членів сім'ї до психіатричного діагнозу виявлено деякі розбіжності між РРПШ і РРАФР (табл. 3).

Так, у 42,8 % обстежених нами референтних родичів пацієнтів із ПШ і 37,3 % референтних родичів пацієнтів з АФР ставлення до ста-

ну психічно хворого члена сім'ї було драматизуючого типу, проявами чого були катастрофізація сімейної ситуації, переоцінювання членами сім'ї тяжкості хвороби з переживаннями занепокоєння, розгубленістю, почуттям провини й недовірою до лікарів; очікуванням негативних наслідків хвороби для членів сім'ї; упевненістю, що хвороба привносить у внутрішній світ хворого хаос і безлад, виб'є його з колії, зі звичних життєвих відносин, позбавить перспективи та зробить безпорадним, а також низька готовність допомагати хворому в дотриманні терапевтичного режиму.

У 29,8 % референтних родичів пацієнтів із ПШ і 44,6 % референтних родичів пацієнтів з АФР переважало адекватне ставлення до захворювання. Воно виявлялось у достатньому розумінні реальної складності захворюван-

Таблиця 3. Типи ставлення референтних родичів до пацієнта з ЕПР залежно від тривалості захворювання, %

Група обстежених	Тривалість захворювання, років	Типи ставлення до хворого		
		адекватний	драматизуючий	негативний
РРПШ	0–4 (n=57)	45,3	36,8	17,9
	5–8 (n=58)	35,8	39,8	24,4
	9–12 (n=53)	27,7	31,8	40,5
	усього (n=168)	29,8	42,8	27,4
РРАФР	0–4 (n=34)	63,1	25,2	11,7
	5–8 (n=22)	56,9	23,2	19,9
	9–12 (n=19)	49,3	21,8	28,9
	усього (n=75)	44,6	37,3	18,1

ня, концептуалізації хвороби, усвідомленій готовності виконувати рекомендації лікаря, реалістичних очікувань від лікувальних заходів. Такі сім'ї характеризуються прагненням прийняти факт хвороби й пов'язані з нею проблеми, здатністю брати на себе відповідальність за підтримку пацієнта в усіх сферах соціальної взаємодії.

Натомість у 27,4 % респондентів РРПШ та 18,1 % респондентів РРАФР мало місце негативне (деструктивне) ставлення до психічного стану хворого члена сім'ї, що виявлялось у нерозумінні або ігноруванні хвороби, ставленні до неї як до життєвої події, яка порушує подальший розвиток сім'ї та якість її життя; самоусунення від активної участі в долі пацієнта, повна безконтрольність, невіра в можливість позитивної терапевтичної перспективи.

При подальшому дослідженні типу суб'єктивного ставлення референтних родичів до наявності психічного захворювання у члена сім'ї в клініко-динамічному аспекті виявлено особливості, які необхідно враховувати при розробці відповідних комплексних психосвітніх, психопрофілактичних та психокорекційних програм для сімей, де проживають хворі з ЕПР.

Як свідчать отримані дані (табл. 3), при загальній тривалості хвороби до 4 років адекватний тип ставлення до хвороби переважає в обстежених нами референтних родичів пацієнтів з ЕПР усіх груп (у 45,3 % РРПШ та 63,1 % РРАФР), що є сприятливою передумовою для впровадження медико-психологічного супроводу, оскільки в цей період зберігається достатнє розуміння можливих труднощів, концептуалізація страждання, усвідомлена готовність виконувати рекомендації лікаря, є реальні очікування від лікувальних заходів. Сім'я повністю усвідомлює наявність проблем і труднощів, які можуть виникати при лікуванні хворого, проте зберігає надію та налаштовується на позитивний результат.

При тривалості захворювання в пацієнта від 5 до 8 років у референтних родичів обох груп спостерігається зменшення кількості осіб з адекватним типом ставлення (до 35,8 % РРПШ і 56,9 % РРАФР) та збільшення кількості респондентів із драматизуючим типом ставлення (до 39,8 % РРПШ і 23,2 % РРАФР). Даний факт указує на виснаження

адаптивних ресурсів сімейної системи, що супроводжується зростанням тривожності, переоцінюванням тяжкості хвороби, розпачем, відчуттями провини й безнадії, недовірою до лікарських призначень. Тривожні очікування й порушення системи сімейного гомеостазу за таких умов призводять до зниження здатності до адекватного сприйняття нової інформації щодо перебігу хвороби пацієнтів. Увага акцентувалась на тому, що хвороба призведе до значних змін у звичному житті, детермінуватиме міжособистісні стосунки до рівня негативно забарвлених, позбавить життєвих перспектив. З одного боку, будь-які призначення лікаря викликали занепокоєння з боку референтних родичів, посилювали недовіру до лікаря та діагнозу, а з другого – виявлялась обмежена готовність допомагати хворому підтримувати відповідний терапевтичний режим.

При тривалості хвороби більш ніж 8 років на тлі зменшення поширеності драматизуючого й адекватного типів відношення до хвороби в пацієнта простежується помітне зростання поширеності негативного суб'єктивного ставлення до хвороби в пацієнта з боку референтних родичів, яке спостерігалось у 40,5 % РРПШ і 28,9 % РРАФР. Негативне (деструктивне) ставлення з боку референтних родичів проявлялось у бажанні дистанціюватись від проблеми, нерозумінні та ігноруванні хвороби близької людини. Респонденти РРПШ та РРАФР вбачали у факті наявної хвороби загрозу для власного благополуччя, нівелювали значущість пов'язаних зі здоров'ям пацієнтів ситуацій, відмежовувались від активної участі в лікуванні та відповідальності за долю пацієнта, а думки про безперспективність майбутнього посилювали недовіру до позитивного терапевтичного ефекту в подальшому лікуванні хворих. Негативно забарвлене ставлення до психічно хворого члена сім'ї може пояснюватись нерозумінням через відсутність достатньої кількості інформації про хворобу, появою почуттів самотності і втрати, пов'язаних із прогресуючими особистісними змінами, зумовленими захворюванням, відмовою від надії на майбутнє, розчаруванням у сприятливому перебігу хвороби.

Дослідивши типологію відношення референтних родичів у сім'ях, де проживає хворий на ЕПР, ми виділили особливості, що визна-

чались загальною тривалістю патологічного процесу в пацієнтів. Так, на початкових етапах розвитку хвороби (до 4 років) переважає адекватний тип ставлення референтних родичів до хвороби пацієнта, що створює сприятливе підґрунтя для медико-психологічних втручань. У міру розвитку патологічного процесу домінуючу позицію займають драматизуючий та негативний типи відношення з боку референтних родичів ($p < 0,001$).

Дані особливості свідчать про те, що в процесі розвитку ЕПР у члена сім'ї в референтних родичів поступово виснажуються емоційні, індивідуально-психологічні та комунікативні ресурси, що зрештою призводить до дистанціювання й уникання в ситуаціях внутрішньосімейної взаємодії.

Прийняття хвороби сім'єю й усвідомлення її окремих проявів у поєднанні з готовністю брати участь у забезпеченні психосоціальної реабілітації та реадaptaції психічно хворого члена сім'ї – важливий фактор у лікуванні таких пацієнтів. У сім'ях хворих на ЕПР практично повсякчас існують проблеми усвідомлення та прийняття особистісних і поведінкових змін члена сім'ї, які є наслідком проявів хвороби. Зазвичай у більшості референтних родичів зберігається формальне прийняття хвороби. Недооцінюючи тяжкість ЕПР, рефе-

рентні родичі висувають пацієнтам завищені вимоги, яким хворі з ЕПР не здатні відповідати. Така ситуація призводить до зростання конфліктності й дисфункціональності сімейної системи в цілому, появи комунікативних бар'єрів, наслідком чого може бути як екзацерація психічного розладу в пацієнта з ЕПР, так і загальне зниження якості життя усіх членів сім'ї.

Висновки

У подоланні стресових і проблемних ситуацій та налагодженні міжособистісної комунікації в сім'ях, де проживають пацієнти з ендогенними психічними розладами, стан психоемоційної сфери відіграє вагомий роль. Завдяки збалансованому й адекватному психоемоційному стану виникає підґрунтя для забезпечення ефективного емоційного та поведінкового копінгю, що визначає здатність особистості референтних родичів до адаптивного емоційного й поведінкового реагування за умов психічного розладу у близького члена сім'ї.

Перспективою подальших досліджень є врахування виявлених особливостей при розробці та впровадженні відповідної системи медико-психологічного супроводу для референтних родичів пацієнтів із ендогенними психічними розладами.

Список літератури

1. Бугорский А. В. Психиатрическое просвещение родственников пациентов, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра / А. В. Бугорский // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии / [под ред. О. В. Лиманкина, С. М. Бабина]. – СПб. : Таро, 2017. – Вып. IV. – С. 49–56.
2. Гурович И. Я. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, Л. И. Сальникова. – М. : Медиапрактика, 2002. – 180 с.
3. Интегративная модель психотерапии эндогенных психических расстройств / О. В. Гусева, А. П. Коцюбинский. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 287 с.
4. Awad A. G. The burden of schizophrenia on caregivers: a review / A. G. Awad, L. N. Voruganti // *Pharmacoeconomics*. – 2008. – № 26 (2). – P. 149–162.
5. Assessing health status in informal schizophrenia caregivers compared with health status in non-caregivers and caregivers of other conditions / S. Gupta, G. Isherwood, K. Jones, K. Van Impe // *BMC Psychiatry*. – 2015. – № 15. – DOI : 10.1186/s12888-015-0547-1.
6. Miklowitz D. J. Family treatment for bipolar disorder and substance abuse in late adolescence / D. J. Miklowitz // *Journal of Clinical Psychology*. – 2012. – № 68 (5) – P. 502–513.
7. Caregiver burden and health in bipolar disorder: a cluster analytic approach / D. A. Perlick, R. A. Rosenheck, D. J. Miklowitz [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2008. – Vol. 196 (6). – P. 484–491.
8. Vitaliano P. P. Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta-analysis / P. P. Vitaliano, J. Zhang, J. M. Scanlan // *Psychological Bulletin*. – 2003. – № 129 (6). – P. 946–972.

9. Do needs, symptoms or disability of outpatients with schizophrenia influence family burden? / S. Ochoa, M. Vilaplana, J. M. Haro [et al.] // *Soc. Psychiatry and Psychiatr. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 43 (8). – P. 612–618.
10. *Эйдемиллер Э. Г.* Психология и психотерапия семьи / Э. Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис. – СПб., 1999. – С. 38, 555–556.
11. Evaluation of the acceptability and usefulness of an information website for caregivers of people with bipolar disorder / L. Berk, M. Berk, S. Dodd [et al.] // *BMC Medicine.* – 2013. – № 11 (1). – P. 162.
12. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update / J. Bustillo, J. Lauriello, W. Horan, S. Keith // *The American Journal of Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158 (2). – P. 163–175.
13. Burden of care on caregivers of schizophrenia patients: a correlation to personality and coping / D. Geriani, K. S. Savithry, S. Shivakumar, T. Kanchan // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2015. – № 9 (3). – VC01–VC04. – DOI : 10.7860/JCDR/2015/11342.5654.
14. *Савельева О. В.* Эффективность комплексной реабилитации больных шизофренией / О. В. Савельева, Н. Н. Петрова // *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина.* – 2017. – № 3. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-reabilitatsii-bolnyh-shizofreniey>.
15. *Райгородский Д. Я.* Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – Самара : БАХРАХ-М, 2008. – 672 с.

References

1. Buhorskii A.V. (2017). Psikiatricheskoie prosveshcheniie rodstvennikov patsiientov, stradauiushchikh shyzofreniiei i rasstroistvami shyzofrenicheskoho spektra [Psychiatric education for relatives of patients with schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders]. *Psikhoterapiia i psikhosotsialnaia rabota v psikiatrii – Psychotherapy and psychosocial work in psychiatry.* O.V. Limankin, S.M. Babin (Ed.). SPb.: Taro, issue IV, pp. 49–56 [in Russian].
2. Hurovich I.Ya., Shmukler A.B., Salnikova L.I. (2002). *Praktikum po psikhosotsialnomu lecheniiu i psikhosotsialnoi reabilitatsii psikhicheskii bolnykh [Guide for psychosocial treatment and psychosocial rehabilitation of the mentally ill patients].* Moscow: Mediapraktika, 180 p. [in Russian].
3. Huseva O.V., Kotsiubinskii A.P. (2013). *Integrativnaia model psikhoterapii endohennykh psikhicheskikh rasstroistv [An integrative model of psychotherapy for endogenous psychiatric disorders].* St. Petersburg: SpetsLit, 287 p. [in Russian].
4. Awad A.G., Voruganti L.N. (2008). The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics*, № 26 (2), pp. 149–162.
5. Gupta S., Isherwood G., Jones K., Van Impe K. (2015). Assessing health status in informal schizophrenia caregivers compared with health status in non-caregivers and caregivers of other conditions. *BMC Psychiatry*, № 15, DOI 10.1186/s12888-015-0547-1.
6. Miklowitz D.J. (2012). Family treatment for bipolar disorder and substance abuse in late adolescence. *Journal of Clinical Psychology*, № 68 (5), pp. 502–513.
7. Perlick D.A., Rosenheck R.A., Miklowitz D.J., Kaczynski R., Link B., Ketter T. et al. (2008). Caregiver burden and health in bipolar disorder: a cluster analytic approach. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 196 (6), pp. 484–491.
8. Vitaliano P.P., Zhang J., Scanlan J.M. (2003). Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, № 129 (6), pp. 946–972.
9. Ochoa S., Vilaplana M., Haro J.M., Villalta-Gil V., Martinez F., Negredo M.C. et al. (2008). Do needs, symptoms or disability of outpatients with schizophrenia influence family burden? *Soc. Psychiatry and Psychiatric Epidemiol.*, vol. 43 (8), pp. 612–618.
10. Eidemiller E.H., Yustitskis V. (1999). *Psikhologia i psikhoterapiia semi [Family psychology and psychotherapy].* St. Peterburg, pp. 38, 555–556 [in Russian].
11. Berk L., Berk M., Dodd S., Kelly C., Cvetkovski S., Jorm A.F. (2013). Evaluation of the acceptability and usefulness of an information website for caregivers of people with bipolar disorder. *BMC Medicine*, № 11 (1), pp. 162.
12. Bustillo J., Lauriello J., Horan W., Keith S. (2001). The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *The American Journal of Psychiatry*, № 158 (2), pp. 163–175.

13. Geriani D., Savithry K.S., Shivakumar S., Kanchan T. (2015). Burden of care on caregivers of schizophrenia patients: a correlation to personality and coping. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, № 9 (3), VC01–VC04, DOI 10.7860/JCDR/2015/11342.5654.

14. Saveleva O.V., Petrova N.N. (2017). Effektivnost kompleksnoi reabilitatsii bolnykh shyzofreniei [The effectiveness of complex rehabilitation of patients with schizophrenia]. *Vestnik SPbHU. Seriya II. Meditsina – Bulletin of St. Petersburg State University. Series II. Medicine*, № 3. Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-reabilitatsii-bolnyh-shizofreniy> [in Russian].

15. Raihorodskii D.Ya. (2008). *Prakticheskaiia psikhodiagnostika. Metodiki i testy [Practical psychodiagnosics. Methods and tests]*. Samara: BAKhRAKh-M, 672 p. [in Russian].

А.А. Каминская, Н.К. Агишева

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ РЕФЕРЕНТНЫХ РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ КАК ДЕТЕРМИНАНТА ТИПА СУБЪЕКТИВНОГО ОТНОШЕНИЯ К ПАЦИЕНТУ

Обследованы 243 референтных родственника больных с эндогенными психическими расстройствами (ЭПР – параноидная шизофрения, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство), у которых определяли особенности психоэмоциональной сферы в контексте их психосоциального функционирования. Психоэмоциональное состояние референтных родственников исследовали с использованием теста Спилбергера–Ханина и опросника Цунга в адаптации Т.И. Балашовой. Уровень семейной тревоги анализировали по опроснику АСТ Е.Г. Эйдемиллера и В. Юстицкиса. Субъективное отношение референтных родственников к пациентам с ЭПР исследовали по шкале структурированного интервью для определения отношения членов семьи к болезни (психиатрическому диагнозу) у родственника по В.А. Абрамову, И.В. Жигулиной, Т.Л. Ряполовой. Группу контроля составили 55 психически здоровых лиц. Выявлена тенденция к нарушению психоэмоционального состояния у референтных родственников пациентов с ЭПР, причем тревожные и депрессивные проявления преобладали у референтных родственников пациентов с параноидной шизофренией и были максимально выраженными у респондентов, проживающих с психически больным членом семьи с продолжительностью заболевания до 4 лет. Показано, что в процессе развития ЭПР у члена семьи у референтных родственников постепенно истощаются эмоциональные, индивидуально-психологические и коммуникативные ресурсы, что приводит к дистанцированию и избеганию в ситуациях внутрисемейного взаимодействия. 42,8 % референтных родственников пациентов с параноидной шизофренией и 37,3 % референтных родственников пациентов с аффективными расстройствами проявляли отношение к состоянию психически больного члена семьи драматизирующего типа. У 27,4 % референтных родственников пациентов с параноидной шизофренией и 18,1 % референтных родственников больных с аффективными расстройствами имело место отрицательное (деструктивное) отношение к психическому состоянию больного. Такая ситуация приводит к росту конфликтности и дисфункциональности семейной системы в целом, следствием чего может быть как эскалация психического расстройства у пациента, так и общее снижение качества жизни всех членов семьи.

Ключевые слова: семейная тревога, тип отношения к психическому заболеванию, психоэмоциональная сфера, референтные родственники, эндогенные психические расстройства.

A. Kaminska, N. Agisheva

FEATURES OF THE PSYCHO-EMOTIONAL SPHERE STATE IN FAMILY CAREGIVERS OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS MENTAL DISORDERS AS A DETERMINANT OF SUBJECTIVE ATTITUDE TOWARDS THE PATIENT

243 reference relatives of patients with endogenous mental disorders (EPR – paranoid schizophrenia, bipolar affective disorder, recurrent depressive disorder) were examined, in which the characteristics of the psycho-emotional sphere in the context of their psychosocial functioning were determined. The psychoemotional state of reference relatives was investigated using the Spilberger–Khanin test and the Tsung questionnaire in the adaptation of T.I. Balashova. The level of family anxiety was analyzed by the AST questionnaire E.G. Eidemiller and V. Justickis. The subjective attitude of reference relatives to patients with ESR was studied on a structured interview scale to determine the relationship of family members to the disease (psychiatric diagnosis) in a relative according to V.A. Abramov, I.V. Zhigulina, T.L. Riapolova. The control group consisted of 55 mentally healthy individuals. A tendency toward a disturbance in the psychoemotional state was revealed in the reference relatives of patients with ESR, and anxiety and

depressive manifestations prevailed in the reference relatives of patients with paranoid schizophrenia and were most pronounced in respondents living with a mentally ill family member with a disease duration of up to 4 years. It is shown that during the development of EPR, a family member of reference relatives gradually depletes emotional, individual psychological and communicative resources, which leads to distance and avoidance of intra-family interaction in situations. 42,8 % of the reference relatives of patients with paranoid schizophrenia and 37,3 % of the reference relatives of patients with affective disorders showed a mentally ill member of a dramatic family. 27,4 % of reference relatives of patients with paranoid schizophrenia and 18,1 % of reference relatives of patients with affective disorders had a negative (destructive) attitude to the patient's mental state. This situation leads to an increase in the conflict and dysfunctionality of the family system as a whole, which may result in exacerbation of the mental disorder in the patient, as well as a general decrease in the quality of life of all family members.

Keywords: *family anxiety, type of attitude towards mental illness, psycho-emotional sphere, family caregivers, endogenous mental disorders.*

Надійшла 15.01.19

Відомості про авторів

Камінська Анна Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичної психології і психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Адреса: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Тел.: +38(097)971-98-87.

E-mail: kamynskaanna@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-5890>.

Агішева Наяля Каїсівна – кандидат психологічних наук, доцент, доцент кафедри сексології, медичної психології, медичної і психологічної реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Тел.: +38(097)491-91-89.

E-mail: agisevanaila085@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-8952>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.10>

УДК 613.861:616.895:613.816

І.К. Сосін, К.Д. Гапонов, О.Ю. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ РОЗЛАДІВ УНАСЛІДОК УЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ У ХВОРИХ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ І СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У СВІТЛІ КОНЦЕПЦІЇ ІНТЕГРОВАНОЇ ДІАГНОСТИКИ Й ТЕРАПІЇ НАРКОПАТОЛОГІЇ

Розробляли спосіб визначення і прогнозування тяжкості розладів, що виникають унаслідок уживання алкоголю, у хворих залежно від рівня психосоціального стресу і стану гепатобіліарної системи у світлі концепції інтегрованої діагностики й терапії наркопатології для використання його лікарями первинної ланки медико-санітарної допомоги. При розробці моделі виділено три основні групи факторів, які, за отриманими даними, мали вплив на формування тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю: вираженість адиктивної симптоматики (за AUDIT), рівень випробовуваного пацієнтами стресового навантаження (за тестом Л. Рідера) та стан гепатобіліарної системи (за коефіцієнтом де Рітиса). Створено модель, яка математично описує співвідношення різних факторів у формуванні тяжкості розладів, що розвиваються внаслідок уживання алкоголю, і дає можливість кількісно оцінити ймовірнісний стан у конкретного хворого на розлади внаслідок уживання алкоголю. Показано, що запропонована модель характеризується високою детермінантністю і придатна для застосування у практиці охорони здоров'я для прогнозування тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю у хворих на алкогольну залежність.

Ключові слова: *алкогольна залежність, тяжкість розладів унаслідок уживання алкоголю, психосоціальний стрес, коефіцієнт де Рітиса, нелінійна багатовимірна модель, моделювання і прогнозування.*

Вступ

За формулюванням ВООЗ, інтегрована допомога є концепцією, яка поєднує визначення, надання, управління та організацію послуг, пов'язаних із діагностикою, лікуванням, доглядом, реабілітацією та покращанням здоров'я [1]. ВООЗ узагалі ставить в один ряд поняття «інтегрована допомога» та «допомога, орієнтована на пацієнта» [2].

Така позиція знайшла відображення і в Україні. Ключовим завданням сучасної сис-

теми охорони громадського здоров'я, особливо в контексті її реформування, є надання якісних медичних послуг шляхом ефективної організації роботи служб залежно від потреб пацієнта, що передбачає інтеграцію рівнів допомоги як ефективний спосіб уникнення зайвого дублювання та покращання якості надання послуг [1].

Незважаючи на те що тісна інтеграція має значні переваги для пацієнтів у більшості систем охорони здоров'я, належне надання ме-

© І.К. Сосін, К.Д. Гапонов, О.Ю. Гончарова, 2019

дичних послуг є складним завданням, насамперед через їхню значну фрагментарність. Неналагоджений зв'язок між лікарями загальної практики і вузькоспеціалізованими фахівцями може, наприклад, перешкодити ефективному контролю над хронічними захворюваннями, деякі компоненти допомоги можуть дублюватися, а інші – бути неперсоналізованими та, як наслідок, упущеними. Усі ці фактори тягнуть за собою значні фінансові, ресурсні та організаційні витрати, мінімізація яких також є одним із завдань інтегрованої допомоги як підходу [2].

Зазначені проблеми характерні і для вітчизняної системи надання наркологічної допомоги, бо у випадку наркопатології дуже важливими є рання діагностика й визначення прогнозу захворювання [3, 4]. І хоча остаточне встановлення діагнозу психічних і поведінкових розладів унаслідок уживання будь-яких психоактивних речовин належить до компетенції виключно лікаря-нарколога, у більшості випадків пацієнти з проблемами залежної поведінки не прагнуть потрапити в поле зору наркологічної служби, вважаючи, що в будь-який час можуть самостійно відмовитись від уживання / зловживання насамперед алкоголю як найтрадиційнішої для нашого суспільства психоактивної речовини [4]. Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти (завідувач кафедри – професор І.К. Сосін) [5], доведено, що «... завдяки сформованим психологічним негативам побутової свідомості і сформованому негативному ставленню до хворих на розлади, пов'язані зі вживанням алкоголю, пацієнти часто приховують наявні в них наркологічні проблеми, ухиляються від первинного звернення до нарколога, а потрапляють на прийом до лікарів первинної ланки медико-санітарної допомоги. При цьому симптоми залежності маскуються соматичними, неврологічними і вегетативними порушеннями, а наркологічна патологія залишається невиявленою».

Ще однією тенденцією сучасної вітчизняної наркології є значно більший (друге місце в світі), ніж у більшості розвинених країн Європи, показник кількості років, утрачених через непрацездатність або передчасні смерті через уживання алкоголю, а також кількості років, які українці живуть з алкоголізмом [6].

На думку фахівців, однією із ключових причин, що зумовлює таке становище, є гібридна війна, яка ведеться проти нашої країни з 2014 року. Унаслідок цієї війни суттєво підвищений тягар патологічного стресового навантаження на населення країни [7–9] та збільшений рівень уживання алкоголю, що виникає як несприятливий механізм компенсації нервово-психічного напруження [10–14].

Хронічна алкогольна інтоксикація неминуче призводить до виникнення структурних і функціональних змін у різних органах і системах організму, проте основною мішенню токсичної дії етанолу у спектрі соматичних патогномонічних ускладнень алкогольної залежності (АЗ) є печінка [5]. Вагомим маркером наявності даного захворювання вважають біохімічні показники, що відображають стан внутрішніх органів [15]. Однак, на думку Т.М. Макаренка й О.М. Радченко (2017), «більшість біохімічних показників крові має широкі межі фізіологічних коливань, що зменшує їхнє діагностичне значення для практики, тому більш інформативним як з теоретичної точки зору, так і з клінічної емпіричної є визначення певних співвідношень між біохімічними показниками, які часто є більш інформативними та характеризують конкретні ланки метаболізму та патогенетичних процесів» [16].

Серед загальноновизнаних у клінічній практиці співвідношень показників велику увагу привертають співвідношення активності амінотрансфераз крові, що мають діагностичне значення завдяки органо- та органелоспецифічності ензимів [17]. Найвідомішим із них є коефіцієнт де Рітиса, який відображає співвідношення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) крові (АСТ/АЛТ). Обидва ферменти є внутрішньоклітинними, і в сироватці крові здорових людей їхня активність є незначною (АСТ: 0,10–0,45 ммоль/год·л, або 8–40 МО; АЛТ: 0,10–0,68 ммоль/год·л, або 5–30 МО). Відповідно, коефіцієнт де Рітиса становить у нормі $1,33 \pm 0,42$, або $0,91 \div 1,75$ [18]. Діагностичне значення має зменшення коефіцієнта де Рітиса менш ніж 1,0 та збільшення понад 2,0 [19, 20]: коефіцієнт менше 1 свідчить про ураження печінки, коефіцієнт ближче до 2 та більше – про ураження серцевого м'яза [15, 21].

Таким чином, ураховуючи сучасні тренди діагностики й перебігу АЗ і спираючись на

результати попередніх досліджень кафедри наркології ХМАПО [3–5], нами розроблено спосіб визначення і прогнозування тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю у хворих залежно від рівня психосоціального стресу і стану гепатобіліарної системи (на основі коефіцієнта де Рітиса) у світлі концепції інтегрованої діагностики й терапії наркопатології для використання його лікарями первинної ланки медико-санітарної допомоги, що й стало метою даної роботи.

Контингент, матеріал і методи

На базі КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер» протягом 2014–2018 років за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики і деонтології обстежено 312 чоловіків, хворих на АЗ: 107 комбатантів, які мали досвід участі в бойових діях на Сході України під час проведення Антитерористичної операції й Операції об'єднаних сил; 89 вимушено переміщених осіб із тимчасово окупованих районів Донецької та Луганської областей та 116 осіб – мешканців м. Харкова і Харківської області, які не були комбатантами або вимушено переміщеними особами.

У дослідженні використовували клінічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний та клініко-лабораторний методи. Алкогольну залежність діагностували за допомогою клініко-психопатологічного методу з використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 та психодіагностичного дослідження за допомогою Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) для виявлення розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголю, та визначення ступеня небезпечності його вживання [22]. Тяжкість психосоціального стресу вимірювали за однойменною шкалою Л. Рідера [23]. Крім того, установлювали клініко-лабораторні показники, для чого в плазмі крові визначали активність АСТ та АЛТ за Райтманом–Френкелем та розраховували коефіцієнт де Рітиса [19–21].

У тесті AUDIT були запропоновані такі запитання:

1. Як часто Ви вживаєте напої, що містять алкоголь?
2. У якій кількості Ви звичайно вживаєте алкогольні напої, коли випиваєте (за одну добу)?
3. Як часто Ви випиваєте 6 СДА і більше (за одну добу)?
4. Як часто за останній рік Ви виявляли, що, почавши пити алкогольні напої, не може-

те зупинитися (випиваєте більше, ніж планували, або п'єте довше, ніж планували)?

5. Як часто за останній рік через надмірне вживання алкоголю Ви не змогли зробити те, що робите звичайно (зневажали навчанням, роботою, домашніми справами або іншими заняттями)?

6. Як часто за останній рік Вам необхідно було похмелитися ранком, щоб отямитися після того, як Ви багато випили напередодні?

7. Як часто за останній рік Ви випробували почуття провини або каяття совісті після випивки?

8. Як часто за останній рік Ви не могли згадати, що було напередодні ввечері, тому що були п'яні?

9. Чи не стало надмірне вживання Вами алкогольних напоїв причиною отриманих Вами або кимось іншим травм?

10. Хто-небудь із родичів, друг, лікар або інший медичний працівник виражали заклопотаність із приводу Вашого пияцтва або пропонували Вам зменшити кількість уживаного алкоголю?

Статистико-математичний аналіз полягав у формуванні описової статистики та аналізі розбіжностей із використанням непараметричних методів: точного критерію Фішера та критерію χ^2 Пірсона.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження в кожній з категорій обстежених було виділено по три групи зі слабкою, помірною та тяжкою вираженістю психосоціального стресу. Віднесення респондента до групи з низькою, помірною та тяжкою вираженістю психосоціального стресу проводили на підставі аналізу результатів обстеження за шкалою психосоціального стресу Л. Рідера [23]. У разі, якщо показник за цією шкалою склав до 0,99 бала, обстежуваного відносили до групи з низьким рівнем стресу; у разі, якщо показник перебував у межах 1,00–1,99 бала, обстежуваного відносили до групи з помірним рівнем стресу; у разі, якщо показник перевищував 1,99 бала, – до групи з тяжким рівнем стресу.

Серед комбатантів було 2 особи (1,9 %) із низьким рівнем стресу (група К1), 29 осіб (27,1 %) – із помірним (група К2) та 76 (71,0 %) – із високим (група К3). Серед переселенців 9 осіб (10,1 %) мали низький рівень стресового реагування (група П1), 22 особи (24,7 %) –

помірний (група П2) та 58 осіб (65,2 %) – високий його рівень (група П3). У місцевих мешканців у 24 випадках (20,7 %) реєстрували низький рівень стресу (група М1), у 33 (28,4 %) – помірний (група М2) та у 59 випадках (50,9 %) – високий його рівень (група М3).

Таким чином, у дослідженні аналізували дані як за групами респондентів (107 комбатантів, 89 переселенців та 116 місцевих мешканців), так і за групами хворих із різним психосоціальним стресом: 35 обстежених із легким рівнем стресового навантаження [середній показник по групі становив $(0,62 \pm 0,21)$ бала]; 84 – із помірним [середній показник – $(1,39 \pm 0,30)$ бала] та 193 – із високим [середній показник – $(2,47 \pm 0,38)$ бала], розбіжності при порівнянні середньої вираженості психосоціального стресу в даних групах були статистично значущими ($p < 0,01$).

Середні показники вираженості психосоціального стресу в осіб різних соціальних груп становили: у комбатантів – $(2,24 \pm 0,63)$ бала; у переселенців – $(2,03 \pm 0,72)$ бала; у місцевих мешканців – $(1,68 \pm 0,78)$ бала, розбіжності статистично значущі при порівнянні груп комбатантів і місцевих мешканців та переселенців і місцевих мешканців ($p < 0,01$).

Вираженість клінічних проявів А3 (за AUDIT) у комбатантів становила $(30,43 \pm 7,31)$ бала, у переселенців – $(28,60 \pm 7,78)$ бала, у місцевих мешканців – $(25,43 \pm 8,19)$ бала, розбіжності статистично значущі при порівнянні комбатантів і місцевих мешканців ($p < 0,01$), переселенців і місцевих мешканців ($p < 0,01$).

У обстежених із легким стресом середній показник за AUDIT виявився $(15,17 \pm 2,32)$ бала, у обстежених із помірним реагуванням на стрес – $(21,53 \pm 1,99)$ бала, у осіб із тяжким стресом – $(31,51 \pm 6,35)$ бала, розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою ($p < 0,01$).

Таким чином, у обстежених із низьким рівнем психосоціального стресу показники за AUDIT становили: у групі К1 – $(16,50 \pm 0,71)$ бала, у П1 – $(15,44 \pm 1,67)$ бала, у М1 – $(14,96 \pm 2,60)$ бала; розбіжності між групами статистично незначущі ($p > 0,05$). У групі з помірним стресом показники за AUDIT дорівнювали: у К2 – $(21,62 \pm 2,14)$ бала, у П2 – $(21,41 \pm 1,82)$ бала, у М2 – $(20,09 \pm 1,21)$ бала; розбіжності значущі при порівнянні груп К2 і М2 та груп П2 та М2 ($p < 0,05$). У групі з вираженим психо-

соціальним стресом показники за AUDIT становили: у групі К3 – $(34,16 \pm 4,95)$ бала, у П3 – $(33,36 \pm 4,64)$ бала, у М3 – $(32,68 \pm 3,83)$ бала, розбіжності значущі при порівнянні груп К3 та М3 ($p < 0,05$). При порівнянні показників за AUDIT у групах К1, К2 та К3; П1, П2 та П3; М1, М2 та М3 виявлено значущість розбіжностей: у групі легкого стресу – $p < 0,05$, у групах помірною та тяжкою – $p < 0,01$ [24].

Окрім розгляду результуючого показника за AUDIT, що визначає тяжкість вираженості розладів унаслідок уживання алкоголю, аналізу піддавали інформацію за окремими питаннями й концептуальними розділами AUDIT: питання 1–3 визначають стиль уживання алкоголю, питання 4–6 – ознаки А3, питання 7–10 – шкідливість наслідків уживання алкоголю [25].

Проаналізувавши тяжкість розладів унаслідок уживання алкоголю за окремими їх ознаками в комбатантів (табл. 1), переселенців (табл. 2) та місцевих мешканців (табл. 3), ми виявили загальну тенденцію наростання тяжкості розладів зі зростанням психосоціального стресового навантаження.

Так, у комбатантів (табл. 1) серед показників, що характеризують стиль уживання (перший домен AUDIT), його частота й типові кількості значуще зростали в динаміці в осіб у міру збільшення рівня психосоціального стресу (значення більше 3 балів за частотою вживання: 0 % К1 – 41,4 % К2 – 81,6 % К3 відповідно; за кількістю вживання: 0 % К1 – 6,9 % К2 – 81,6 % К3 відповідно). Треба зазначити, що надмірне вживання було зафіксовано в усіх обстежених незалежно від рівня випробовуваного стресового навантаження. За вираженістю ознак А3 (другий домен AUDIT) відмічені значущі зміни в бік ускладнення симптоматики щодо зростання пріоритету вживання алкоголю і вживання зранку (значення більше 1 бала: 0 % К1 – 37,9 % К2 – 96,1 % К3 відповідно; 50,0 % К1 – 62,1 % К2 – 100,0 % К3 відповідно). Зниження контролю над уживанням алкоголю було притаманне всім обстеженим незалежно від рівня стресу. За наявністю і вираженістю шкідливих наслідків уживання алкоголю (третій домен AUDIT) також встановлений негативний дрейф показників у бік ускладнення зі зростанням рівня психосоціального стресу: почуття провини через уживання алкоголю (0 % К1 – 37,9 % К2 – 97,4 % К3 відповідно), наявність провалів у пам'яті че-

Таблиця 1. Результати оцінювання тяжкості розладів, пов'язаних із уживанням алкоголю, за допомогою AUDIT у комбатантів залежно від тяжкості психосоціального стресу

Питання AUDIT	Діапазон оцінок, балів	Рівень психосоціального стресу						p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		легкий (n=2)		помірний (n=29)		тяжкий (n=76)				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	0-3	2	100,0	17	58,6	14	18,4	>0,05	<0,05	<0,01
	Понад 3	0	0,0	12	41,4	62	81,6			
2	0-3	2	100,0	27	93,1	14	18,4	>0,05	<0,05	<0,01
	Понад 3	0	0,0	2	6,9	62	81,6			
3	0-1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
	Понад 1	2	100,0	29	100,0	76	100,0			
4	0-1	0	0,0	5	17,2	0	0,0	>0,05	>0,05	<0,01
	Понад 1	2	100,0	24	82,8	76	100,0			
5	0-1	2	100,0	18	62,1	3	3,9	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	11	37,9	73	96,1			
6	0-1	1	50,0	11	37,9	0	0,0	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	1	50,0	18	62,1	76	100,0			
7	0-1	2	100,0	18	62,1	2	2,6	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	11	37,9	74	97,4			
8	0-1	1	50,0	1	3,4	0	0,0	<0,05	<0,01	>0,05
	Понад 1	1	50,0	28	96,6	76	100,0			
9	0-1	2	100,0	27	93,1	17	22,4	>0,05	<0,05	<0,01
	Понад 1	0	0,0	2	6,9	59	77,6			
10	0-2	2	100,0	16	55,2	11	14,5	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 2	0	0,0	13	44,8	65	85,5			
Сумарний показник	0-21	2	100,0	10	34,5	0	0,0	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 21	0	0,0	19	65,5	76	100,0			

Примітка. Рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні груп: p₁₋₂ – із легким і помірним рівнями стресу; p₁₋₃ – із легким і тяжким рівнями стресу; p₂₋₃ – із помірним і тяжким рівнями стресу. Тут і в табл. 2-4.

рез уживання алкоголю (50,0 % K1 – 96,6 % K2 – 100,0 % K3 відповідно), фізичні травми внаслідок уживання алкоголю (0 % K1 – 6,9 % K2 – 77,6 % K3 відповідно), стурбованість близького оточення через уживання алкоголю (0 % K1 – 44,8 % K2 – 85,5 % K3 відповідно). За загальним результатом показник менше 21 бала був притаманний особам K1 і 34,5 % K2; у всіх інших – 65,5 % K2 і 100,0 % K3 – сумарний показник AUDIT становив більш ніж 21 бал, що підтверджувало наявність у них клінічно окресленої АЗ за критеріями МКХ-10.

Надмірну частоту вживання алкоголю встановлено практично в усіх переселенців (у 88,9 % осіб із легким рівнем стресу, у 100,0 % – із помірним та у 100,0 % – із тяжким), інші ж показники, що характеризують стиль уживання (частоту і кількість), зростали зі збільшенням стресового навантаження (0 % П1 – 45,5 % П2 – 86,2 % П3 відповідно; 0 % П1 – 13,6 % П2 – 79,3 % П3 відповідно), *табл. 2*. Таку саму тенденцію, окрім зниження контролю над уживанням (100,0 % П1 – 77,3 % П2 – 98,3 % П3

відповідно), було встановлено при аналізі ознак АЗ: зростання пріоритету вживання над іншими справами (22,2 % П1 – 27,3 % П2 – 96,6 % П3 відповідно) та вживання алкоголю зранку (55,6 % П1 – 59,1 % П2 – 98,3 % П3 відповідно). Шкідливі наслідки вживання алкоголю також збільшувались з ускладненням реагування на стрес: зафіксоване зростання відчуття провини після вживання алкоголю (0 % П1 – 27,3 % П2 – 98,3 % П3 відповідно), провалів у пам'яті через уживання алкоголю (22,2 % П1 – 100,0 % П2 – 100,0 % П3 відповідно) та стурбованості оточуючих (0 % П1 – 40,9 % П2 – 89,7 % П3 відповідно). Випадки побутового травматизму як наслідку вживання алкоголю встановлено в 75,9 % пацієнтів із тяжким психосоціальним стресом (П3). Динаміка сумарного показника була чітко співставлена з рівнем стресу: менше 21 бала мало місце у 100,0 % осіб із легким рівнем стресу (П1) і у 50,0 % – із помірним (П2), більше 21 бала – у 50,0 % пацієнтів із помірним стресом (П2) і у 100,0 % – із тяжким його рівнем (П3).

Таблиця 2. Результати оцінювання тяжкості розладів, пов'язаних із уживанням алкоголю, за допомогою AUDIT у переселенців залежно від тяжкості психосоціального стресу

Питання AUDIT	Діапазон оцінок, балів	Рівень психосоціального стресу						p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		легкий (n=9)		помірний (n=22)		тяжкий (n=58)				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	0-3	9	100,0	12	54,5	8	13,8	<0,05	<0,01	<0,01
	Понад 3	0	0,0	10	45,5	50	86,2			
2	0-3	9	100,0	19	86,4	12	20,7	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 3	0	0,0	3	13,6	46	79,3			
3	0-1	1	11,1	0	0,0	0	0,0	>0,05	<0,05	>0,05
	Понад 1	8	88,9	22	100,0	58	100,0			
4	0-1	0	0,0	5	22,7	1	1,7	>0,05	>0,05	<0,01
	Понад 1	9	100,0	17	77,3	57	98,3			
5	0-1	7	77,8	16	72,7	2	3,4	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	2	22,2	6	27,3	56	96,6			
6	0-1	4	44,4	9	40,9	1	1,7	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	5	55,6	13	59,1	57	98,3			
7	0-1	9	100,0	16	72,7	1	1,7	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	6	27,3	57	98,3			
8	0-1	7	77,8	0	0,0	0	0,0	<0,01	<0,01	>0,05
	Понад 1	2	22,2	22	100,0	58	100,0			
9	0-1	9	100,0	22	100,0	14	24,1	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	0	0,0	44	75,9			
10	0-2	9	100,0	13	59,1	6	10,3	<0,05	<0,01	<0,01
	Понад 2	0	0,0	9	40,9	52	89,7			
Сумарний показник	0-21	9	100,0	11	50,0	0	0,0	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 21	0	0,0	11	50,0	58	100,0			

Таблиця 3. Результати оцінювання тяжкості розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, за допомогою AUDIT у місцевих мешканців залежно від тяжкості психосоціального стресу

Питання AUDIT	Діапазон оцінок, балів	Рівень психосоціального стресу						p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		легкий (n=24)		помірний (n=33)		тяжкий (n=59)				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	0-3	23	95,8	17	51,5	12	20,3	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 3	1	4,2	16	48,5	47	79,7			
2	0-3	24	100,0	31	93,9	15	25,4	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 3	0	0,0	2	6,1	44	74,6			
3	0-1	6	25,0	0	0,0	0	0,0	<0,01	<0,01	>0,05
	Понад 1	18	75,0	33	100,0	59	100,0			
4	0-1	0	0,0	5	15,2	3	5,1	<0,05	>0,05	>0,05
	Понад 1	24	100,0	28	84,8	56	94,9			
5	0-1	23	95,8	27	81,8	4	6,8	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	1	4,2	6	18,2	55	93,2			
6	0-1	10	41,7	10	30,3	2	3,4	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	14	58,3	23	69,7	57	96,6			
7	0-1	23	95,8	27	81,8	4	6,8	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	1	4,2	6	18,2	55	93,2			
8	0-1	18	75,0	1	3,0	0	0,0	<0,01	<0,01	>0,05
	Понад 1	6	25,0	32	97,0	59	100,0			
9	0-1	24	100,0	33	100,0	14	23,7	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	0	0,0	45	76,3			
10	0-2	24	100,0	30	90,9	8	13,6	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 2	0	0,0	3	9,1	51	86,4			
Сумарний показник	0-21	24	100,0	29	87,9	0	0,0	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 21	0	0,0	4	12,1	59	100,0			

Оцінивши тяжкість розладів унаслідок уживання алкоголю в місцевих мешканців, ми підтвердили виявлену закономірність щодо її збільшення в міру зростання реагування на стресове навантаження (табл. 3). У обстежених цього контингенту, так само, як і у хворих інших соціальних груп, зустрічались симптоми збільшення частоти (4,2 % M1 – 48,5 % M2 – 79,7 % M3 відповідно) та типової кількості вживання (0 % M1 – 6,1 % M2 – 74,6 % M3 відповідно) зі збільшенням рівня психосоціального стресу на тлі спільної високої частоти надмірного вживання алкоголю (75,0 % M1 – 100,0 % M2 – 100,0 % M3 відповідно). Закономірностями, порівнянними з установленими в пацієнтів інших соціальних груп, виявились тенденції до збільшення вираженості ознак АЗ у вигляді зростання пріоритету вживання (4,2 % M1 – 18,2 % M2 – 93,2 % M3 відповідно) та ранкового вживання алкоголю (58,3 % M1 – 69,7 % M2 – 96,6 % M3 відповідно) у респондентів у міру ускладнення рівня психосоціального стресу на тлі загального зниження контролю над уживанням алкоголю (100,0 % M1 – 84,8 % M2 – 94,9 % M3 відпо-

відно). Такі самі закономірності встановлено й за показником шкідливих наслідків уживання алкоголю: зростання почуття провини після вживання (4,2 % M1 – 18,2 % M2 – 93,2 % M3 відповідно), провали в пам'яті (25,0 % M1 – 97,0 % M2 – 100,0 % M3 відповідно), побутовий травматизм (0 % M1 – 0 % M2 – 76,3 % M3 відповідно), стурбованість близьких (0 % M1 – 9,1 % M2 – 86,4 % M3 відповідно), вони спостерігались у міру збільшення стресового рівня, випробовуваного пацієнтами. Сумарний показник за AUDIT менше 21 бала мав місце у 100,0 % M1 і 87,9 % M2, більше 21 бала – у 12,1 % M2 і 100,0 % M3.

Узагальнивши результати по загальній вибірці хворих, ми підтвердили виявлений тренд щодо патологічного дрейфу тяжкості симптоматики розладів унаслідок уживання алкоголю зі збільшенням рівня психосоціального стресового навантаження (табл. 4). Так, за всіма показниками, що характеризують стиль уживання алкоголю, окрім частоти надмірного вживання алкоголю, яка була зависокою в усіх респондентів (80,0 % – 100,0 % – 100,0 % відповідно), спостерігалась тенденція

Таблиця 4. Результати оцінювання тяжкості розладів, пов'язаних із уживанням алкоголю, за допомогою AUDIT у всіх обстежених залежно від тяжкості випробуваного психосоціального стресу

Питання AUDIT	Діапазон оцінок, балів	Рівень психосоціального стресу						p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		легкий (n=35)		помірний (n=84)		тяжкий (n=193)				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	0–3	34	97,1	46	54,8	34	17,6	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 3	1	2,9	38	45,2	159	82,4			
2	0–3	35	100,0	77	91,7	41	21,2	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 3	0	0,0	7	8,3	152	78,8			
3	0–1	7	20,0	0	0,0	0	0,0	<0,01	<0,01	>0,05
	Понад 1	28	80,0	84	100,0	193	100,0			
4	0–1	0	0,0	15	17,9	4	2,1	<0,01	>0,05	<0,01
	Понад 1	35	100,0	69	82,1	189	97,9			
5	0–1	32	91,4	61	72,6	9	4,7	<0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	3	8,6	23	27,4	184	95,3			
6	0–1	15	42,9	30	35,7	3	1,6	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	20	57,1	54	64,3	190	98,4			
7	0–1	34	97,1	61	72,6	7	3,6	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 1	1	2,9	23	27,4	186	96,4			
8	0–1	26	74,3	2	2,4	0	0,0	<0,01	<0,01	<0,05
	Понад 1	9	25,7	82	97,6	193	100,0			
9	0–1	35	100,0	82	97,6	45	23,3	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	0	0,0	2	2,4	148	76,7			
10	0–2	35	100,0	59	70,2	25	13,0	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 2	0	0,0	25	29,8	168	87,0			
Сумарний показник	0–21	35	100,0	50	59,5	0	0,0	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 21	0	0,0	34	40,5	193	100,0			

їхнього посилення в осіб із більш тяжким рівнем стресу: за частотою вживання алкоголю (2,9 % – 45,2 % – 82,4 % відповідно) та збільшенням типової кількості вживаного алкоголю (0 % – 8,3 % – 78,8 % відповідно). Те саме простежувалось і щодо ознак АЗ, окрім зниження контролю над уживанням алкоголю, що було високим у всіх обстежених (100,0 % – 82,1 % – 97,7 % відповідно). Зростання пріоритету вживання (8,6 % – 27,4 % – 95,3 % відповідно) та збільшення випадків ранкового вживання (57,1 % – 64,3 % – 98,4 % відповідно) відбувались зі збільшенням рівня стресу. Шкідливі наслідки вживання алкоголю також наростали в міру збільшення випробовування стресового навантаження: зростали почуття провини після прийому алкоголю (2,9 % – 27,4 % – 96,4 % відповідно), провали в пам'яті внаслідок уживання алкоголю (25,7 % – 97,6 % – 100,0 % відповідно), побутовий травматизм на тлі вживання алкоголю (0 % – 2,4 % – 76,7 % відповідно) та стурбованість оточення щодо наслідків уживання алкоголю (0 % – 29,8 % – 87,0 % відповідно). Загальна картина розпо-

ділу сумарного показника відповідає раніше описаній тенденції: у 100,0 % осіб із легким рівнем стресу і у 59,5 % – із помірним показник був менше 21 бала, у всіх інших (у 40,5 % осіб із помірним рівнем стресу і у 100,0 % – із тяжким) – більше 21 бала. Крім того, треба зазначити, що при аналізі узагальнених даних встановлено перевагу статистично значущих розбіжностей, що підтверджувало достовірність отриманих результатів.

У дослідженні тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю, здійснене за соціальними групами обстежених (табл. 5), також виявлено відмінності за окремими параметрами AUDIT, що опосередковано підтвердило гіпотезу про вплив стресового навантаження на перебіг АЗ. Так, значущі розбіжності між усіма групами виявлено за такими показниками, як частота вживання алкоголю (69,2 % комбатантів – 67,4 % переселенців – 55,2 % місцевих мешканців), зростання пріоритету вживання алкоголю над іншими справами (78,5 % комбатантів – 71,9 % переселенців – 53,4 % місцевих мешканців), почуття провини (79,4 %

Таблиця 5. Результати оцінювання тяжкості розладів, пов'язаних зі вживанням алкоголю, за допомогою AUDIT у обстежених різних соціальних груп

Питання AUDIT	Діапазон оцінок, балів	Соціальна група						p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		комбатанти (n=107)		переселенці (n=89)		місцеві мешканці (n=116)				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	0–3	33	30,8	29	32,6	52	44,8	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 3	74	69,2	60	67,4	64	55,2			
2	0–3	43	40,2	40	44,9	70	60,3	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 3	64	59,8	49	55,1	46	39,7			
3	0–1	0	0,0	1	1,1	6	5,2	<0,01	<0,01	>0,05
	Понад 1	107	100,0	88	98,9	110	94,8			
4	0–1	5	4,7	6	6,7	8	6,9	<0,01	>0,05	<0,01
	Понад 1	102	95,3	83	93,3	108	93,1			
5	0–1	23	21,5	25	28,1	54	46,6	<0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	84	78,5	64	71,9	62	53,4			
6	0–1	12	11,2	14	15,7	22	19,0	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	95	88,8	75	84,3	94	81,0			
7	0–1	22	20,6	26	29,2	54	46,6	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 1	85	79,4	63	70,8	62	53,4			
8	0–1	2	1,9	7	7,9	19	16,4	<0,01	<0,01	<0,05
	Понад 1	105	98,1	82	92,1	97	83,6			
9	0–1	46	43,0	45	50,6	71	61,2	>0,05	<0,01	<0,01
	Понад 1	61	57,0	44	49,4	45	38,8			
10	0–2	29	27,1	28	31,5	62	53,4	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 2	78	72,9	61	68,5	54	46,6			
Сумарний показник	0–21	12	11,2	20	22,5	53	45,7	<0,01	<0,01	<0,01
	Понад 21	95	88,8	69	77,5	63	54,3			

Примітка. Рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні груп: p₁₋₂ – комбатантів і переселенців; p₁₋₃ – комбатантів і місцевих мешканців; p₂₋₃ – переселенців і місцевих мешканців.

комбатантів – 70,8 % переселенців – 53,4 % місцевих мешканців) та провали в пам'яті після вживання алкоголю (98,1 % комбатантів – 92,1 % переселенців – 83,6 % місцевих мешканців), стурбованість оточення щодо вживання пацієнтом алкоголю (72,9 % комбатантів – 68,5 % переселенців – 46,6 % місцевих мешканців), а також за розподілом сумарного показника: менше 21 бала було виявлено в 11,2 % комбатантів, 22,5 % переселенців та 45,7 % місцевих мешканців; відповідно до цього результат більше 21 бала був характерним для 88,8 % комбатантів, 77,5 % переселенців та 54,3 % місцевих мешканців.

Проаналізовано значущість розбіжностей показників за субшкалами AUDIT та встановлено (табл. 6), що групи комбатантів, виму-

шеними переселенцями за субшкалою № 8 ($p < 0,05$), між вимушеними переселенцями і місцевими мешканцями за субшкалами № 5, 7, 10 ($p < 0,01$) та № 2 ($p < 0,05$). За сумарним показником виявлено статистично значущі розбіжності при порівнянні груп комбатантів із вимушеними переселенцями ($p < 0,05$), комбатантів із місцевими мешканцями ($p < 0,01$) та вимушених переселенців із місцевими мешканцями ($p < 0,01$). Як видно з наведених даних, відмінності між комбатантами і переселенцями менш суттєві, ніж при порівнянні комбатантів і переселенців із місцевими мешканцями. Даний факт підтверджує наявні дані щодо значущості фактора участі в бойових діях та вимушеного переселення в генезі АЗ. Однак, як свідчать дані нашого дослідження,

Таблиця 6. Результати аналізу статистичної значущості розбіжностей у тяжкості розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, за допомогою AUDIT при порівнянні клінічних груп у межах легкого, помірного та важкого ступенів тяжкості психосоціального стресу

Питання AUDIT	Рівень психосоціального стресу									Усього		
	легкий			помірний			тяжкий			К vs П	К vs М	П vs М
	К vs П	К vs М	П vs М	К vs П	К vs М	П vs М	К vs П	К vs М	П vs М			
1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05
3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
7	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
10	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
Сумарний показник	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Примітка. К – комбатанти; П – переселенці; М – місцеві мешканці.

шених переселенців та місцевих мешканців значуще не відрізнялися одна від одної за всіма субшкалами, окрім субшкали стурбованості оточуючих алкоголізацією суб'єкта (субшкала № 10), за якою виявлено значущі відмінності між комбатантами й місцевими мешканцями, а також переселенцями і місцевими мешканцями з помірним рівнем психосоціального стресу ($p < 0,01$). Натомість при порівнянні показників комбатантів, переселенців та місцевих мешканців з усіма рівнями психосоціального стресу виявлено значущі відмінності між комбатантами і місцевими мешканцями за субшкалами тесту № 2, 5, 7, 8, 9, 10 ($p < 0,01$) та № 1 і 3 ($p < 0,05$), між комбатантами і виму-

шеними переселенцями за субшкалою № 8 ($p < 0,05$), між вимушеними переселенцями і місцевими мешканцями за субшкалами № 5, 7, 10 ($p < 0,01$) та № 2 ($p < 0,05$). За сумарним показником виявлено статистично значущі розбіжності при порівнянні груп комбатантів із вимушеними переселенцями ($p < 0,05$), комбатантів із місцевими мешканцями ($p < 0,01$) та вимушених переселенців із місцевими мешканцями ($p < 0,01$). Як видно з наведених даних, відмінності між комбатантами і переселенцями менш суттєві, ніж при порівнянні комбатантів і переселенців із місцевими мешканцями. Даний факт підтверджує наявні дані щодо значущості фактора участі в бойових діях та вимушеного переселення в генезі АЗ. Однак, як свідчать дані нашого дослідження,

за значущістю цей фактор суттєво поступається фактору тяжкості психосоціального стресу, який відіграє вирішальну роль у визначенні тяжкості АЗ. У аналізі біохімічних показників крові з вирахуванням коефіцієнта де Рітиса об'єктивно підтверджено гіпотезу щодо ускладнення симптоматики АЗ зі збільшенням рівня психосоціального стресу, випробуваного хворими (табл. 7). Так, між особами з легким, помірним та важким рівнями психосоціального стресу мали місце значущі розбіжності ($p < 0,01$) за коефіцієнтом де Рітиса: від практично нормативних значень ($1,00 \pm 0,26$) у пацієнтів із легким рівнем стресу до знижених ($0,69 \pm 0,04$) –

Таблиця 7. Показники печінкових ферментів у осіб з АЗ залежно від рівня випробовуваного ними стресу

Показник	Рівень психосоціального стресу			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	легкий	помірний	тяжкий			
АЛТ, ммоль/год·л	1,23±0,69	1,53±0,77	1,71±0,86	<0,01	<0,01	>0,05
АСТ, ммоль/год·л	1,11±0,49	1,06±0,53	0,88±0,43	>0,05	<0,01	<0,01
Коефіцієнт де Рітіса	1,00±0,26	0,69±0,04	0,52±0,08	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка. Рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні груп: p₁₋₂ – із легким і помірним рівнями стресу; p₁₋₃ – із легким і тяжким рівнями стресу; p₂₋₃ – із помірним і тяжким рівнями стресу.

у хворих із помірним та низьким (0,52±0,08) – у хворих із тяжким рівнем стресового навантаження.

За свідченням Т.М. Макаренко й О.М. Радченко (2017), у людини високий вміст АСТ визначається в тканинах печінки, нервової системи, нирок, скелетних м'язів та міокарда у вигляді двох ізоферментів – мітохондріальної і цитоплазматичної АСТ. Аланінамінотрансфераза також є в багатьох органах, зокрема в печінці, нирках, скелетних м'язях, міокарді та підшлунковій залозі, у вигляді цитозольного і мітохондріального ізоферментів, проте вміст останнього надзвичайно низький. Активність обох трансфераз у крові суттєво зростає під час руйнування клітин, тобто є критерієм цитолізу. Зменшення коефіцієнта де Рітіса спостерігається за умов зменшення активності АСТ або збільшення активності АЛТ. Оскільки активність цитоплазматичного ізоферменту АЛТ переважає над активністю цитоплазматичного ізоферменту АСТ, цитоліз клітин із виходом обох цитоплазматичних ізоферментів супроводжується зменшенням коефіцієнта де Рітіса менш ніж 1,0 [26], що спостерігається за умов хвороб печінки [16].

Отримані нами дані було застосовано при розробці способу визначення і прогнозування тяжкості розладів унаслідок уживання алкоголю у хворих залежно від рівня психосоціального стресу і стану гепатобіліарної системи (на основі коефіцієнта де Рітіса) у світлі концепції інтегрованої діагностики й терапії наркопатології для використання його лікарями первинної ланки медико-санітарної допомоги.

На базі регресійної моделі створено математичну модель для прогнозування тяжкості АЗ, придатну для застосування за умов первинного етапу надання медичної допомоги.

При розробці моделі були використані такі групи факторів: адикції, психосоціального стресу та органічного ураження гепатобіліарної системи.

Фактор адикції (X_a) представлений показником за AUDIT, фактор психосоціального стресу (X_b) – показником за шкалою психосоціального стресу Л. Рідера, фактор органічного ураження гепатобіліарної системи (X_c) – коефіцієнтом де Рітіса.

Як змінну – відклик при розрахунку моделі використано показник індексу тяжкості залежності (Addiction Severity Index) [27].

Результати підрахунку кореляційної матриці моделі наведено в *табл. 8*. Як видно з отриманих даних, фактор адикції пов'язаний прямим кореляційним зв'язком із такими факторами: психосоціального стресу ($r=0,979$), органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,852$), тяжкості залежності ($r=0,845$), а також із квадратами значень фактора адикції ($r=0,992$), фактора психосоціального стресу ($r=0,975$), фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,722$) та показника тяжкості залежності ($r=0,814$). Фактор психосоціального стресу пов'язаний прямим кореляційним зв'язком із такими факторами: органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,869$), тяжкості залежності ($r=0,810$), а також із квадратами значень фактора адикції ($r=0,962$), фактора психосоціального стресу ($r=0,979$), фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,755$) та показника тяжкості залежності ($r=0,789$). Фактор органічного ураження гепатобіліарної системи пов'язаний зворотним кореляційним зв'язком із показником тяжкості залежності ($r=-0,694$) та квадратами значень фактора адикції ($r=-0,800$), фактора психосоціального стресу ($r=-0,799$), фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=-0,970$) та показника тяжкості

Таблиця 8. Кореляційна матриця зв'язків факторів адикції, психосоціального стресу, органічного ураження гепатобіліарної системи та тяжкості залежності у хворих на АЗ

Відклик	Предиктори							
	ПШР	ПШ AUDIT	КдР	ІТЗ	квадрати			
					ПШР	ПШ AUDIT	КдР	ІТЗ
ПШР	1,000000	0,979980	-0,869017	0,810156	0,978708	0,961980	-0,755555	0,789456
ПШ AUDIT	0,979980	1,000000	-0,845531	0,834363	0,975228	0,991740	-0,721685	0,814031
КдР	-0,869017	-0,845531	1,000000	-0,693836	-0,799426	-0,800509	0,970086	-0,678268
ІТЗ	0,810156	0,834363	-0,693836	1,000000	0,872544	0,873631	-0,530846	0,999116
Квадрати								
ПШР	0,978708	0,975228	-0,799426	0,872544	1,000000	0,982969	-0,656466	0,853576
ПШ AUDIT	0,961980	0,991740	-0,800509	0,873631	0,982969	1,000000	-0,658994	0,854754
КдР	-0,755555	-0,721685	0,970086	-0,530846	-0,656466	-0,658994	1,000000	-0,515773
ІТЗ	0,789456	0,814031	-0,678268	0,999116	0,853576	0,854754	-0,515773	1,000000

Примітка. ПШР – показник за шкалою Рідера; ПШ AUDIT – показник за шкалою AUDIT; КдР – коефіцієнт де Рітса; ІТЗ – індекс тяжкості залежності.

залежності ($r=-0,678$). Тяжкість залежності пов'язана прямим кореляційним зв'язком із квадратами значень фактора адикції ($r=0,874$), фактора психосоціального стресу ($r=0,872$) та фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,531$). Квадрат значення фактора адикції пов'язаний прямим кореляційним зв'язком із квадратами значення фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,659$) і показника тяжкості залежності ($r=0,855$). Квадрат значення фактора психосоціального стресу пов'язаний прямим кореляційним зв'язком із квадратами значення фактора органічного ураження гепатобіліарної системи ($r=0,656$) та показника тяжкості залежності ($r=0,853$), а квадрат значення фактора органічного ураження гепатобіліарної системи – із квадратом значення показника тяжкості залежності ($r=0,516$).

У результаті множинного регресійного аналізу встановлено: множинний коефіцієнт коре-

ляції – 0,95017370; коефіцієнт детермінації – 0,90283006; коефіцієнт детермінації уточнений – 0,90091852; стандартна похибка оцінки – 0,05922958; рівень статистичної значущості (p) – 0,00001. Як видно з отриманих даних, множинний коефіцієнт кореляції та коефіцієнт детермінації в цій моделі набули значень, близьких до 1 (0,950 та 0,903 відповідно).

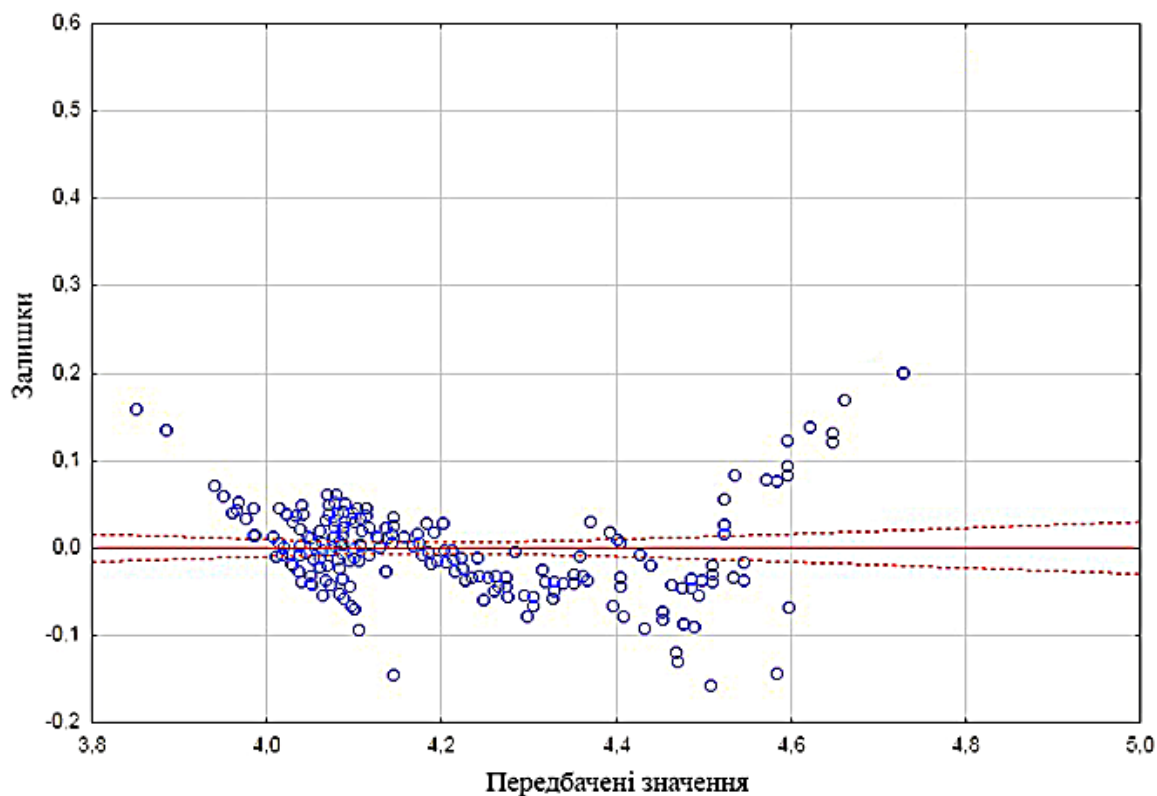
Узагальнені результати обрахунку нелінійної багатовимірної моделі тяжкості залежності у хворих на АЗ наведено в *табл. 9*. За даними *табл. 9*, до моделі включено всі фактори (адикції, психосоціального стресу та органічного ураження гепатобіліарної системи) та їхні квадрати. Вільний член у даній моделі дорівнює 6,10977. Загальний рівень статистичної значущості моделі становить понад 99,99% ($p<0,00001$).

Адекватність побудованої моделі оцінювали за допомогою графічного аналізу (*рисунк*). Як видно з даних *рисунка*, співвідно-

Таблиця 9. Основні показники нелінійної багатовимірної регресійної моделі психосоціальної дезадаптації у хворих на АЗ

Показник	Beta	Похибка Beta	B	Похибка B	t	p
Вільний член			6,10977	0,127393	47,9602	0,000000
Квадрат ПШ AUDIT	4,79892	0,599410	0,00204	0,000254	8,0061	0,000000
ПШ AUDIT	-4,72265	0,597899	-0,11042	0,013979	-7,8987	0,000000
КдР	-1,81256	0,166626	-1,80565	0,165991	-10,8780	0,000000
Квадрат КдР	1,18708	0,136848	0,68920	0,079452	8,6744	0,000000
ПШР	1,28662	0,386336	0,32163	0,096576	3,3303	0,000974
Квадрат ПШР	-1,16793	0,379715	-0,07860	0,025553	-3,0758	0,002290

Примітка. ПШР – показник за шкалою Рідера; ПШ AUDIT – показник за шкалою AUDIT; КдР – коефіцієнт де Рітса; ІТЗ – індекс тяжкості залежності; Beta – стандартизований регресійний коефіцієнт; B – нестандартизований регресійний коефіцієнт; t – кількість ступенів свободи.



Гістограма розподілу предикторів та залишків

шення передбачених значень і залишків свідчить про адекватність побудованої моделі.

Отже, модель визначення індексу тяжкості залежності у хворих на АЗ набуває такого вигляду:

$$ITЗ = 6,10977 + (0,00204 X_a^2) + (-0,11042 X_a) + (-1,80565 X_c) + (0,68920 X_c^2) + (0,32163 X_b) + (-0,07860 X_b^2).$$

Предиктивну здатність побудованої моделі перевірено на 30 пацієнтах з АЗ, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер».

3,00 39,00 0,40 4,53.

Загальний рівень вірно передбачених (у межах $\pm 0,10$ бала) значень становив 93,6 %. Як приклад наводимо три спостереження.

1. *Пацієнт А.Н., 29 років.* Показник за шкалою AUDIT – 22 бали, за шкалою Рідера – 1,71 бала, коефіцієнт де Рітиса – 0,67. Розрахунковий показник тяжкості залежності за за-

пропонованою моделлю – 4,10 бала. Фактичний показник індексу тяжкості залежності – 4,08 бала.

2. *Пацієнт В.П., 35 років.* Показник за шкалою AUDIT – 35 балів, за шкалою Рідера – 2,57 бала, коефіцієнт де Рітиса – 0,61. Розрахунковий показник тяжкості залежності за запропонованою моделлю – 4,23 бала. Фактичний показник індексу тяжкості залежності – 4,20 бала.

3. *Пацієнт К.К., 53 роки.* Показник за шкалою AUDIT – 39 балів, за шкалою Рідера – 3,00 бали, коефіцієнт де Рітиса – 0,40. Розрахунковий показник тяжкості залежності за запропонованою моделлю – 4,53 бала. Фактичний показник індексу тяжкості залежності – 4,50 бала.

Таким чином, запропонована модель прогнозування тяжкості алкогольної залежності характеризується високою детермінантністю і придатна для застосування як у наркологічній практиці, так і в первинній ланці медико-санітарної допомоги.

Список літератури

1. Інтегрована допомога для осіб із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіоїдів – пацієнтів замісної підтримувальної терапії : практичний посібник / [Л. Гетьман, Т. Гриценко, І. Іванчук та ін.]. – К. : МБФ «Альянс громадського здоров'я», ТОВ «Агентство «Україна», 2017. – 128 с.
2. Інтегроване лікування хворих на опіоїдну залежність в умовах центрів первинної медико-санітарної допомоги : навчально-методичний посібник / [С. В. Дворяк, О. Г. Карагодіна, О. С. Морозова та ін.]. – К. : Друкарський двір Олега Федорова, 2016. – 76 с.
3. Наркологія : [національний підручник / за ред. І. К. Сосіна, Ю. Ф. Чуєва]. – Харків : Колегіум, 2014. – 1500 с.
4. Рання діагностика алкогольної залежності в практиці сімейного лікаря / І. К. Сосін, І. М. Сквіра, В. М. Міцура [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 1. – С. 69–72.
5. Інтегрована діагностична ідентифікація алкогольної залежності у загальносоматичній практиці / І. К. Сосін, І. М. Сквіра, Ю. Ф. Чуєв, О. Ю. Гончарова // Східноєвропейський журнал внутрішньої і сімейної медицини. – 2014. – № 1. – С. 95–99.
6. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 392, issue 10152. – P. 1015–1035. – pii: S2215-0366(18)30337-7. – DOI : 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
7. Information and psychological war as a macrosocial stress-development factor of maladaptive states in civilian population: a pathogenetic model and bases of psychocorrection / М. V. Markova, A. R. Markov, N. K. Agisheva, S. A. Martinenko // *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. – 2017. – № 4. – P. 534–546.
8. *Марута Н. О.* Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // *Український вісник психоневрології*. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.
9. *Маркова М. В.* Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми / М. В. Маркова, П. В. Козира // *Медична психологія*. – 2015. – № 1 (37). – С. 8–13.
10. *Becker H. C.* Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption / H. C. Becker // *Alcohol Research*. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 448–458.
11. *Moonat S.* Stress, epigenetics, and alcoholism / S. Moonat, S. C. Pandey // *Alcohol Res*. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 495–505.
12. *Mackey T. K.* Responding to the public health consequences of the Ukraine crisis: an opportunity for global health diplomacy / T. K. Mackey, S. A. Strathdee // *J. Int. AIDS Soc*. – 2015. – Vol. 18. – P. 19410.
13. *Cadet J. L.* Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications / J. L. Cadet // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53 (1). – P. 545–560.
14. *Palmisano M.* Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders / M. Palmisano, S. C. Pandey // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 7–18.
15. *Лінський І. В.* Особливості соматичного статусу колишніх військовослужбовців, залежних від алкоголю / І. В. Лінський, А. В. Гайдабрус // *Світ медицини та біології*. – 2013. – № 4 (42). – С. 16–21.
16. *Макаренко Т. М.* Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення / Т. М. Макаренко, О. М. Радченко // *Практикуючий лікар*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 49–53.
17. *Чорна І. В.* Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика : навчальний посібник / І. В. Чорна, І. Ю. Висоцький. – Суми, 2013. – 243 с.
18. *Клінічна біохімія : підручник / [Бойків Д. П., Бондарчук Т. І., Іванків О. Л. та ін.] ; за ред. О. Я. Склярєва. – К. : Медицина, 2006. – 432 с.*
19. *Росльїй И. М.* Правила чтения биохимического анализа : руководство для врача / И. М. Росльїй, М. Г. Водолажская. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 96 с.
20. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов / [пер. с англ. под ред. В. Меншикова]. – М. : Лабинформ, 1997. – 960 с.*

21. Биохимия : учебник / [под ред. Е. С. Северина]. – [2-е изд., испр.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 784 с.
22. AUDIT: the alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care / [Babor T. F., Higgins-Biddle J. C., Saunders J. B., Monteiro M. G.]. – Geneva : WHO, 2001. – 28 p.
23. Інформаційний лист МОЗ України № 249-2018. Спосіб діагностики клінічної специфіки і прогнозу перебігу алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом і рівнем психосоціального стресу / Сосін І. К., Гапонов К. Д., Гончарова О. Ю., Маркова М. В. – К., 2018. – 4 с.
24. Гапонов К. Д. Порівняльний аналіз вираженості проявів алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом та рівнем психосоціального стресу / К. Д. Гапонов // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 3 (96). – С. 14–17.
25. Гайдабрус А. В. Розлади внаслідок уживання алкоголю у колишніх військовослужбовців «у дзеркалі» тесту AUDIT / А. В. Гайдабрус // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 1 (78). – С. 114–120.
26. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic-pyruvic transaminase (GPT) levels in children and adolescents with intellectual disabilities / J. D. Lin, P. Y. Lin, L. M. Chen [et al.] // Res. Dev. Disabil. – 2010. – Vol. 31 (1). – P. 172–177.
27. Маклеллан Т. Индекс тяжести зависимости: версия Treatnet: Руководство и опросник / [Маклеллан Т., Каризе Д.]; сост. С. В. Пхиденко, А. В. Карпец, А. С. Циулина. – М. : Верди, 2009. – 128 с.

References

1. Hetman L., Hrytsenko T., Ivanchuk I., Kolomiets V., Skrynnyk-Naduta K., Filippovych S., Shost A. (2017). *Intehrovana dopomoha dlia osib iz psykhychnymy ta povedinkovymy rozladamy vnaslidok vzhyvannya opioidiv – patsientiv zamisnoi pidtrymuvalnoi terapii: praktychnyi posibnyk [Integrated care for people with mental and behavioral disorders as a result of opioid use – substitution maintenance therapy patients: a practical guide]*. Kiev: MBF «Alians hromadskoho zdorovia», TOV «Ahentstvo «Ukraina», 128 p. [in Ukrainian].
2. Dvoriak S.V., Karahodina O.H., Morozova O.S., Pykalo I.I., Dumchev K.V. (2016). *Intehrovane likuvannya khvorykh na opioidnu zalezhnist v umovakh tsentriv pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy: navchalno-metodychnyi posibnyk [Integrated treatment of opioid addiction patients in primary health care centers: a toolkit]*. Kiev: Drukarskyi dvir Oleha Fedorova, 76 p. [in Ukrainian].
3. Sosin I.K., Chuiev Yu.F. (Eds.). (2014). *Narkolohiia: natsionalnyi pidruchnyk [Narcology: National Textbook]*. Kharkiv: Kolehium, 1500 p. [in Ukrainian].
4. Sosin I.K., Skvira I.M., Mitsura V.M., Chuiev Yu.F., Honcharova O.Yu. (2016). Rannia diahnozyka alkoholnoi zalezhnosti v praktytsi simeinoho likaria [Early diagnosis of alcohol dependence in the practice of a family doctor]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, № 1, pp. 69–72 [in Ukrainian].
5. Sosin I.K., Skvira I.M., Chuiev Yu.F., Honcharova O.Iu. (2014). Intehrovana diahnozychna identyfikatsiia alkoholnoi zalezhnosti u zahalnosomatychnii praktytsi [Integrated diagnostic identification of alcohol dependence in somatic practice]. *Skhidnoevropeyskyi zhurnal vnutrishnoi i simeinoi medytsyny – Eastern European Journal of Internal and Family Medicine*, № 1, pp. 95–99 [in Ukrainian].
6. GBD 2016 Alcohol Collaborators. (2016). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*, vol. 392, issue 10152, pp. 1015–1035, pii: S2215-0366(18)30337-7, DOI 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
7. Markova M.V., Markov A.R., Agisheva N.K., Martinenko S.A. (2017). Information and psychological war as a macrosocial stress-development factor of maladaptive states in civilian population: a pathogenetic model and bases of psychocorrection. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*, № 4, pp. 534–546.
8. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatiino-psykhologichna viina yak novyi vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napriamky yii podolannia [Informational and psychological war as a new challenge to the presence: the state of the problem and directions for overcoming it]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 23, issue 3 (84), pp. 21–28 [in Ukrainian].
9. Markova M.V., Kozyra P.V. (2015). Poststresovi dezadaptivni stany na tli sotsialnykh zmin: analiz problemy [Post-stress maladaptation during of social changes: An analysis of the problem]. *Medychna psykholohiia – Medical Psychology*, № 1 (37), pp. 8–13 [in Ukrainian].

10. Becker H.C. (2012). Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Research*, vol. 34 (4), pp. 448–458.
11. Moonat S., Pandey S.C. (2012). Stress, epigenetics, and alcoholism. *Alcohol Res.*, vol. 34 (4), pp. 495–505.
12. Mackey T.K., Strathdee S.A. (2015). Responding to the public health consequences of the Ukraine crisis: an opportunity for global health diplomacy. *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 18, pp. 19410.
13. Cadet J.L. (2016). Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*, vol. 53 (1), pp. 545–560.
14. Palmisano M., Pandey S.C. (2017). Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*, vol. 60, pp. 7–18.
15. Linskyi I.V., Haidabrus A.V. (2013). Osoblyvosti somatychnoho statusu kolyshnykh viiskovosluzhbovtiv, zaleznykh vid alkoholu [Features of somatic status of former alcohol addicts]. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, № 4 (42), pp. 16–21 [in Ukrainian].
16. Makarenko T.M., Radchenko O.M. (2017). Spivvidnoshennia biokhimichnykh pokaznykiv krovi v medychnii praktytsi: kliniko-diahnostychni znachennia [Correlation of biochemical parameters of blood in medical practice: clinical and diagnostic value]. *Praktykuiuchy likar – Practitioner*, vol. 6, № 2, pp. 49–53 [in Ukrainian].
17. Chorna I.V., Vysotskyi I.Yu. (2013). *Klinichna enzymolohiia. Enzymodiagnostyka: navchalnyi posibnyk [Clinical enzymology. Enzymodiagnosics: a textbook]*. Sumy, 243 p. [in Ukrainian].
18. Boikiv D.P., Bondarchuk T.I., Ivankiv O.L. et al. (2006). *Klinichna biokhimiia: pidruchnyk [Clinical biochemistry: a textbook]*. O.Ia. Skliarova (Ed.). Kiev: Medytsyna, 432 p. [in Ukrainian].
19. Roslyi I.M., Vodolazhskaia M.H. (2010). *Pravila chteniia biokhimicheskoho analiza: Rukovodstvo dlia vracha [Rules for reading biochemical analysis: a Guide for a physician]*. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie ahentstvo, 96 p. [in Russian].
20. Menshikova V. (Eds.). (1997). *Entsiklopediia klinicheskikh laboratornykh testov [Encyclopedia of Clinical Laboratory Tests]*. (transl. from English). Moscow: Labinform, 960 p. [in Russian].
21. Severin E.S. (Eds.). (2004). *Biokhimiia: Uchebnik [Biochemistry: Textbook]*. (2nd ed.). Moscow: HEOTAR-Media, 784 p. [in Russian].
22. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. (2001). *AUDIT: the alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care*. Geneva: WHO, 28 p.
23. Sosin I.K., Haponov K.D., Honcharova O.Iu., Markova M.V. (2018). *Informatsiinyi lyst MOZ Ukrainy № 249-2018. Sposib diahnostryky klinichnoi spetsyfyky i prohnozu perebihu alkoholnoi zalezhnosti u osib z riznym psykhotravmatychnym dosvidom i rivnem psykhosotsialnoho stresu [Ministry of Health of Ukraine information sheet № 249-2018. Method of the diagnosis of clinical specificity and prognosis of alcohol dependence in persons with different psychotraumatic experience and level of psychosocial stress]*. Kyiv, 4 p. [in Ukrainian].
24. Haponov K.D. (2018). Porivnialnyi analiz vyrazhenosti proiaviv alkoholnoi zalezhnosti u osib z riznym psykhotravmatychnym dosvidom ta rivnem psykhosotsialnoho stresu [Comparative analysis of the severity of alcohol dependence among patients with different psychotraumatic experiences and levels of psychosocial stress]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 26, issue 3 (96), pp. 14–17 [in Ukrainian].
25. Haidabrus A.V. (2014). Rozlady vnaslidok uzhyvannia alkoholu u kolyshnykh viiskovosluzhbovtiv «u dzerkali» testu AUDIT [Disorders due to alcohol consumption among the former soldiers in the mirror of AUDIT test]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 22, issue 1 (78), pp. 114–120 [in Ukrainian].
26. Lin J.D., Lin P.Y., Chen L.M., Fang W.H., Lin L.P., Loh C.H. (2010). Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic-pyruvic transaminase (GPT) levels in children and adolescents with intellectual disabilities. *Res. Dev. Disabil.*, vol. 31 (1), pp. 172–177.
27. Maklellan T., Karize D. (2009). *Indeks tiazhesti zavisimosti: versiiia Treatnet: Rukovodstvo i oprosnyk [Addiction severity index: Treatnet Version: Manual and Questionnaire]*. S.V. Pkhydenko, A.V. Karpets, A.S. Tsyulyna (Compilers). Moscow: Verdi, 128 p. [in Russian].

И.К. Сосин, К.Д. Гапонов, А.Ю. Гончарова

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ РАССТРОЙСТВА В РЕЗУЛЬТАТЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ НАРКОПАТОЛОГИИ

Разрабатывали способ определения и прогнозирования тяжести расстройств, возникающих вследствие употребления алкоголя, у больных в зависимости от уровня психосоциального стресса и состояния пищеварительной системы в свете концепции интегрированной диагностики и терапии наркопатологии для использования его врачами первичного звена медико-санитарной помощи. При разработке модели выделены три основные группы факторов, которые, по данным исследования, повлияли на формирование тяжести расстройств вследствие употребления алкоголя: выраженность аддиктивной симптоматики (по AUDIT), уровень испытываемой пациентами стрессовой нагрузки (по тесту Л. Ридера) и состояние пищеварительной системы (по коэффициенту де Ритиса). Создана модель, которая математически описывает соотношение различных факторов в формировании тяжести расстройств, развивающихся вследствие употребления алкоголя, и дает возможность количественно оценить вероятностное состояние у конкретного больного расстройствами вследствие употребления алкоголя. Показано, что предложенная модель характеризуется высокой детерминантностью и пригодна для применения в практике здравоохранения для прогнозирования тяжести расстройств вследствие употребления алкоголя у больных алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, тяжесть расстройств вследствие употребления алкоголя, психосоциальный стресс, коэффициент де Ритиса, нелинейная многомерная модель, моделирование и прогнозирование.*

I.K. Sosin, K.D. Gaponov, O.Yu. Goncharova

PROGNOSTICATION OF THE DIFFICULTIES OF DISORDERS DUE TO ALCOHOL CONSUMPTION IN PATIENTS, ACCORDING TO THEIR PSYCHOSOCIAL STRESS LEVEL AND THE STATE OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE LIGHT OF THE CONCEPT OF INTEGRATED DIAGNOSIC AND NARCOPATHOLOGY THERAPY

A method was developed for determining and predicting the severity of disorders resulting from alcohol use in patients depending on the level of psychosocial stress and the state of the digestive system in the light of the concept of integrated diagnosis and treatment of drug pathology for use by primary care physicians. When developing the model, three main groups of factors were identified that, according to the study, influenced the formation of the severity of disorders due to alcohol consumption: the severity of addictive symptoms (by the AUDIT), the level of stress load experienced by patients (by L. Rider's test) and the state of the digestive system (by the De Ritis Ratio). A model has been created that mathematically describes the ratio of various factors in the formation of the severity of disorders developing as a result of drinking alcohol, and makes it possible to quantify the probabilistic state of a particular patient with disorders due to drinking. It is shown that the proposed model is characterized by high determinism and is suitable for use in healthcare practice to predict the severity of disorders due to alcohol use in patients with alcohol dependence.

Keywords: *alcohol dependence, severity of disorders due to alcohol consumption, psychosocial stress, the De Ritis Ratio, nonlinear multidimensional model, modeling and prognostication.*

Надійшла 13.02.19

Відомості про автора

Сосін Іван Кузьмич – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри наркології, Заслужений винахідник України, академік Української академії наук.

Адреса: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Тел.: +38(057)723-00-37.

E-mail: isosin@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4858-9585>.

Гапонов Костянтин Дмитрович – кандидат медичних наук, головний лікар КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер», доцент кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Адреса: 61045, м. Харків, вул. Очаківська, 15, КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер»;
61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Тел.: +38(050)669-29-66.

E-mail: kostiantyn1807@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-1027>.

Гончарова Олена Юріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61036, м. Харків, вул. Чорноморська, 5, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Тел.: +38(057)723-00-37, +38(057)723-01-24.

E-mail: ollenagoncharova@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-9406>.

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.11>
УДК 616-089-06:616.89-008.44/.47-085.214

С.С. Дубівська

Харківський національний медичний університет

ДИНАМІКА РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ ЗА ШКАЛОЮ MMSE НА ТЛІ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Вивчали динаміку стану когнітивної функції за шкалою MMSE в пацієнтів молодого, середнього та похилого віку після операції з використанням загальної анестезії на тлі нейропротекторної терапії. Установлено, що в пацієнтів середнього віку на тлі нейропротекторної терапії відбувається погіршення стану когнітивної функції меншою мірою, зі швидким відновленням і поліпшенням, ніж у пацієнтів молодого віку, що, можливо, пов'язано з віковими особливостями когнітивної функції – її пластичністю.

Ключові слова: анестезія, когнітивна функція, неврологія.

Вступ

Узагалі когнітивна дисфункція пов'язана з інтегративною діяльністю головного мозку. Найбільш тонкі й важливі функції головного мозку, які виконують раціональне усвідомлення світу, є когнітивними функціями [1–3].

У ранній післяопераційний період зміни когнітивної функції різного ступеня вираженості визначають приблизно в 30 % хірургічних втручань, виконаних під загальною анестезією. Вони спостерігаються в 10 % пацієнтів протягом трьох місяців [1, 4–12]. Структура післяопераційних змін когнітивної функції залежить від типу анестезії, соматичного й неврологічного статусу, а також від віку пацієнта.

Клінічно післяопераційна когнітивна дисфункція проявляється переважно порушеннями пам'яті, мислення, його швидкості та логічності, труднощами концентрації уваги й реактивності. Через дані зміни знижуються розумова працездатність, настрої та адаптаційні риси [1, 12–15].

Способи профілактики й лікування післяопераційних когнітивних дисфункцій продовжу-

ють розробляти, і відбувається це у трьох напрямках: захист мозку за дії факторів (церебропротекції), відновлення функцій мозку в ранній період після впливу шкідливого чинника (цереброресусцитація) і тривале відновлення функцій мозку (цереброреконвалесценція) [14, 16, 17].

Головним із перспективних напрямів у пошуку препаратів для терапії пацієнтів із когнітивними порушеннями є використання нейротрофічних факторів. Вплив різних нейротрофічних факторів на специфічні рецептори опосередковують зміни головного мозку, збереження його цілісності й нейропротекторні ефекти. Таким чином, використання нейротрофічних факторів за нейродегенеративних розладів може «рятувати» дегенеруючі нейрони і стимулювати зростання аксонів і дендритів, формувати утворення нових зв'язків [18].

Метою дослідження є вивчення динаміки стану когнітивної функції за шкалою MMSE в пацієнтів після операції з використанням загальної анестезії на тлі інтенсивної нейропротекторної терапії залежно від віку.

© С.С. Дубівська, 2019

Матеріал і методи

Дослідження проведено в хірургічних відділеннях різного профілю на базі Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова. Усім пацієнтам проводили стандартну внутрішньовенну премедикацію. Оперативне втручання проводили за умов загальної багатокomпонентної анестезії зі штучною вентиляцією легень із використанням пропофолу і фентанілу, тіопенталу натрію і фентанілу. Тривалість операції – $(89,6 \pm 31,2)$ хв.

Динаміку стану когнітивної функції в пацієнтів після операції з використанням загальної анестезії на тлі нейропротекторної терапії спостерігали у 126 пацієнтів у віці від 18 до 80 років.

Хворих було розподілено за віком на три групи:

1-ша – 43 пацієнти (24 чоловіки, 19 жінок) молодого віку (18–43 роки), середній вік – $(32,3 \pm 2,4)$ року;

2-га – 41 пацієнт (19 чоловіків, 22 жінки) середнього віку (44–59 роки), середній вік – $(48,7 \pm 6,1)$ року;

3-тя – 42 пацієнти (20 чоловіків, 22 жінки) похилого віку (60–80 роки), середній вік – $(73,1 \pm 6,1)$ року.

Пацієнтам до стандартної інтенсивної післяопераційної терапії додано нейропротекторний препарат за схемою.

Результати дослідження

До оперативного втручання значення тесту за шкалою MMSE було на 9,9 % нижче максимально можливого результату по даному тесту й мало сильний зворотний зв'язок із віком пацієнтів. У пацієнтів 1-ї групи результат був нижче максимально можливого результату по даному тесту на 4,3 %, у пацієнтів 2-ї групи – на 9,6 %, у пацієнтів 3-ї групи – на 15,6 %.

На 1-шу добу в пацієнтів усіх груп після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 18,2 % нижче максимально можливого значення даного тесту і на 9,2 % нижче значення по даному тесту в період до операції. Показник тесту за шкалою MMSE також розрізнявся в пацієнтів усіх груп на 1-шу добу. У пацієнтів 1-ї групи на 1-шу добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 12,3 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 8,4 % нижче за

такий у період до операції в обстежених цієї групи. У хворих 2-ї групи на 1-шу добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 14,6 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 5,5 % нижче значення по даному тесту в період до операції в пацієнтів цієї групи. У пацієнтів 3-ї групи на 1-шу добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 27,6 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 14,2 % нижче за такий у період до операції в пацієнтів цієї групи.

На 7-му добу після операції в пацієнтів усіх груп показник тесту за шкалою MMSE був на 12,0 % нижче максимально можливого значення даного тесту і на 2,3 % нижче показника по даному тесту в період до операції. Показник тесту за шкалою MMSE розрізнявся в пацієнтів усіх груп на 7-му добу. Так, у даний термін стан когнітивної функції в пацієнтів покращився, у пацієнтів 2-ї групи став краще за такий у доопераційний період. У пацієнтів 1-ї групи на 7-му добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 8,0 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 3,8 % нижче за такий у період до операції в пацієнтів цієї групи. У пацієнтів 2-ї групи на 7-му добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 8,0 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 1,8 % вище значення по даному тесту в період до операції у хворих цієї групи. У пацієнтів 3-ї групи на 7-му добу після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 19,6 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 4,7 % нижче за такий у період до операції у хворих цієї групи.

Через 1 місяць після операції в обстежених усіх груп показник тесту за шкалою MMSE був на 7,3 % нижче максимально можливого значення даного тесту і на 2,8 % вище за такий у період до операції. Показник тесту за шкалою MMSE розрізнявся в пацієнтів усіх груп через 1 місяць. У цей термін дослідження стан когнітивної функції в обстежених значно покращився відносно такого в термін до операції по даному тесту. У пацієнтів 1-ї групи через 1 місяць після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 4,6 % нижче максимально можливого і на 0,3 % вище значення по даному тесту в період до операції в обстежених цієї групи. У пацієнтів 2-ї групи че-

рез 1 місяць після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 7,3 % нижче максимально можливого значення по даному тесту і на 2,6 % вище за рівень по даному тесту в період до операції в пацієнтів цієї групи. У пацієнтів 3-ї групи через 1 місяць після операції показник тесту за шкалою MMSE був на 10,3 % нижче максимально можливого і на 6,3 % вище значення по даному тесту в період до операції у хворих цієї групи.

На 1-шу добу дослідження спостерігається сильна зворотна кореляційна залежність ступеня зниження значення показника MMSE від віку пацієнтів: -0,96. Тенденція кореляційної залежності спостерігалась на 7-му добу і через 1 місяць після операції: -0,92 і -0,99 відповідно.

Таким чином, на 1-шу добу після операції результати значень тесту MMSE значно погіршилися відносно значень до операції. Значне достовірне погіршення значень тесту було в пацієнтів 3-ї групи (14,2 % від значень до операції). Уже на 7-му добу стан показників тесту MMSE достовірно покращився, але повністю не відновився в пацієнтів 3-ї групи (4,7 % від значень до операції). У пацієнтів 2-ї групи він став краще за показник до операції на 1,8 %. Протягом 1 місяця стан показників тесту MMSE достовірно покращувався, у 2-й та 3-й групах був вищим за такий до

операції (2,6 і 6,3 % відповідно по групах). Менше достовірне зниження значень тесту MMSE на 1-шу добу спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи (5,5 % від значень до операції). У обстежених 2-ї групи значення тесту, які погіршилися після операції, цілком вірогідно поновилися і покращилися вже в термін до 7 діб. У пацієнтів 1-ї групи була дещо гірша картина, ніж у пацієнтів 2-ї групи, у них на 1-шу добу результати значень тесту MMSE достовірно знизилися на 8,4 % від значень до операції, але майже відновилися на 7-му добу (3,8 % від значень до операції) і покращилися протягом 1 місяця на 0,3 % відносно значень до операції. Погіршені показники тесту MMSE з 1-ї доби поступово відновлювалися в кожній групі, із поліпшенням відносно доопераційних значень у всіх групах. Показники тесту MMSE після операції від максимально можливого результату на 7-му добу (8,0; 8,0 та 19,6 %) і через 1 місяць (4,6; 7,3 та 10,3 %) після операції мали пропорційну залежність від віку, а на 1-шу добу пропорційної залежності від віку не спостерігалось. У пацієнтів середнього віку на тлі нейропротекторної терапії погіршення стану когнітивної функції відбувалось меншою мірою, зі швидким відновленням і поліпшенням, ніж у пацієнтів молодого віку, що, можливо, пов'язано з віковими особливостями когнітивної функції – її пластичністю.

Список літератури

1. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста : методические рекомендации / [Л. В. Усенко, Ризк Шади Ейд, А. А. Криштафор и др.]. – Днепропетровск : Днепропетровская государственная медицинская академия, 2008. – 60 с.
2. Усенко Л. В. Когнитивные нарушения после общей анестезии при экстракардиальных вмешательствах и эффект раннего введения тиопента в послеоперационном периоде / Л. В. Усенко, И. С. Полинчук // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 6 (44). – С. 65–69.
3. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста / Л. В. Усенко, Ризк Шади Эйд, А. А. Криштафор [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2008. – № 4 (20). – С. 87–94.
4. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desfluran and sevofluran / X. Chen, M. Zhao, P. F. White [et al.] // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 93. – P. 1489–1494.
5. Cottrel J. E. We care, therefore we are: anesthesia-related morbidity and mortality. The 46th rovenstine lecture / J. E. Cottrel // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 109, № 3. – P. 377–388.
6. Kadoi Y. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / Y. Kadoi, F. Goto // J. of Anesthesia. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 330–335.
7. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review / S. Newman, J. Stygall, S. Hirani [et al.] // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106 (3). – P. 572–590.

8. Does anesthesia cease postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L. S. Rasmussen, T. Jonson, H. M. Kuipers [et al.] // *Acta Anesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 9. – P. 1188–1194.

9. *Исаев С. В.* Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С. В. Исаев, В. В. Лихванцев, В. В. Кичин // IX съезд Федерации анестезиологов. – Иркутск, 2004. – С. 113–114.

10. Мониторирование транскраниального кровотока при регионарной анестезии у лиц пожилого и старческого возраста / Н. М. Федоровский, В. М. Косаченко, С. Б. Корсунский, О. А. Кутина // *Российский медицинский журнал.* – 2003. – № 3. – С. 23–26.

11. *Шнайдер Н. А.* Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции / Н. А. Шнайдер // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2006. – № 5. – С. 47–49.

12. *Шнайдер Н. А.* Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение : [метод. пособие для врачей] / Н. А. Шнайдер, В. В. Шпрах, А. Б. Салмина. – Красноярск : Оперативная полиграфия, 2005. – 95 с.

13. *Давыдова Н. С.* Возможные критерии прогноза нарушений мозгового кровообращения при анестезии / Н. С. Давыдова // *Вестник интенсивной терапии.* – 2004. – № 5. – С. 232–234.

14. *Захаров В. В.* Нарушение памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 150 с.

15. Послеоперационные когнитивные нарушения у гериатрических больных и их профилактика [Электронный ресурс] / Л. А. Соловьева, К. А. Грязнов, В. Н. Кохно [и др.] // *Медицина и образование в Сибири.* – 2012. – № 6. – Режим доступа к журн. : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=872.

16. *Дамулин И. В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / [И. В. Дамулин] ; под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002. – 86 с.

17. *Захаров В. В.* Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пожилых : метод. рекомендации / [Захаров В. В., Дамулин И. В.] ; под ред. Н. Н. Яхно. – М. : ММА им. И. М. Сеченова, 2000. – XX с.

18. *Jnhagen M. E.* Nerve growth factor treatment in dementia / M. E. Jnhagen // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* – 2000. – Vol. 14 (suppl. 1). – P. 31–38.

References

1. Usenko L.V., Rizk Shadi Yeid, Krishtafor A.A., Kaniuka H.S., Kusch I.P. (2008). *Profilaktika i korrektsiia posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsii u bolnykh pozhiloho vozrasta (metodicheskie rekomendatsii) [Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients (guidelines)]*. Dnepropetrovsk: Dnepropetrovsk State Medical Academy, 60 p. [in Russian].

2. Usenko L.V., Polinchuk I.S. (2011). Kognitivnyie narusheniia posle obshchei anestezii pri ekstrakardialnykh vmeshatelstvakh i effekt ranneho vvedeniia tiotsetama v posleoperatsionnom periode [Cognitive impairment after general anesthesia with extracardiac interventions and the effect of early administration of thiocetam in the postoperative period]. *Mezhdunarodnyi nevrolohicheskii zhurnal – International Neurological Journal*, № 6 (44), pp. 65–69 [in Russian].

3. Usenko L.V., Rizk Shadi Yeid, Krishtafor A.A., Kaniuka H.S., Kusch I.P. (2008). Profilaktika i korrektsiia posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsii u bolnykh pozhiloho vozrasta [Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients]. *Mezhdunarodnyi nevrolohicheskii zhurnal – International Neurological Journal*, № 4 (20), pp. 87–94 [in Russian].

4. Chen X., Zhao M., White P.F., Li S., Tang J., Wender R.H. et al. (2001). The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desfluran and sevofluran. *Anesth. Analg.*, vol. 93, pp. 1489–1494.

5. Cottrel J.E. (2008). We care, therefore we are: anesthesia-related morbidity and mortality. The 46th rovenstine lecture. *Anesthesiology*, vol. 109, № 3, pp. 377–388.

6. Kadoi Y., Goto F. (2007). Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. of Anesthesia*, vol. 21, № 3, pp. 330–335.

7. Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. (2007). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, vol. 106 (3), pp. 572–590.
8. Rasmussen L.S., Jonson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P. et al. (2003). Does anesthesia cease postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anesth. Scand.*, vol. 47, № 9, pp. 1188–1194.
9. Isaiev S.V., Likhvantsev V.V., Kichin V.V. (2004). Vliianiie perioperatsionnykh faktorov i vybora metoda anestezii na chastotu kognitivnykh rasstroistv v posleoperatsionnom periode [The influence of perioperative factors and the choice of anesthesia method on the incidence of cognitive impairment in the postoperative period]. Proceedings from *IX siezd Federatsii anesteziolohov – IX Congress of the Federation of Anesthesiologists* (pp. 113–114). Irkutsk. [in Russian].
10. Fedorovskii N.M., Kosachenko V.M., Korsunskii S.B., Kutina O.A. (2003). Monitorirovaniie transkraniialnogo krovotoka pri rehionarnoi anestezii u lits pozhiloho i starcheskoho vozrasta [Monitoring transcranial blood flow during regional anesthesia in the elderly]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal – Russian Medical Journal*, № 3, pp. 23–26 [in Russian].
11. Shnaider N.A. (2006). Novyi vzhliad na problemu posleoperatsionnoi kognitivnoi disfunktsii [A new look at the problem of postoperative cognitive dysfunction]. *Ostryie i neotlozhnyie sostoianiiia v praktike vracha – Acute and emergency conditions in the practice of a doctor*, № 5, pp. 47–49 [in Russian].
12. Shnaider N.A., Shprakh V.V., Salmina A.B. (2005). *Posleoperatsionnaia kognitivnaia disfunktsiia: profilaktika, diahnostika, lecheniie. Metodicheskoie posobiie dlia vrachei [Postoperative cognitive dysfunction: prevention, diagnosis, treatment. Toolkit for doctors]*. Krasnoyarsk: Operativnaia polihrafiia, 95 p. [in Russian].
13. Davydova N.S. (2004). Vozmozhnyie kriterii prohnoza narusheniia mozhovoho krovoobrashcheniia pri anestezii [Possible criteria for predicting cerebrovascular accidents during anesthesia]. *Vestnik intensivnoi terapii – Intensive Care Bulletin*, № 5, pp. 232–234 [in Russian].
14. Zakharov V.V., Yakhno N.N. (2003). Narusheniie pamiati [Impaired memory]. Moscow: GEOTAR-Media, 150 p. [in Russian].
15. Solovieva L.A., Hriaznov K.A., Kokhno V.N., Yelizarieva N.L., Shmakov A.N., Kondakov V.I. (2012). Posleoperatsionnyie kognitivnyie narusheniia u heriatricheskikh bolnykh i ikh profilaktika [Postoperative cognitive impairment in geriatric patients and their prevention]. *Meditsina i obrazovaniie v Sibiri – Medicine and Education in Siberia*, № 6. Retrieved from http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=872 [in Russian].
16. Damulin I.V. (2002). *Bolezn Altsheimera i sosudistaia dementsiia [Alzheimer's disease and vascular dementia]*. N.N. Yakhno (Ed.). Moscow, 85 p. [in Russian].
17. Zakharov V.V., Damulin I.V. (2000). Diahnostika i lecheniie kognitivnykh narusheniia u pozhilykh: metodicheskiie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of cognitive impairment in the elderly: guidelines]. N.N. Yakhno (Ed.). Moscow: MMA im. I.M. Sechenova, XX p. [in Russian].
18. Inhagen M.E. (2000). Nerve growth factor treatment in dementia. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.*, vol. 14 (suppl. 1), pp. 31–38.

С.С. Дубовская

ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА ПО ШКАЛЕ MMSE НА ФОНЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Изучали динамику изменения состояния когнитивной функции по шкале MMSE у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста после операции с использованием общей анестезии на фоне нейропротекторной терапии. Установлено, что у пациентов среднего возраста на фоне нейропротекторной терапии происходит ухудшение состояния когнитивной функции в меньшей степени, с быстрым восстановлением и улучшением, чем у пациентов молодого возраста, что, возможно, связано с возрастными особенностями когнитивной функции – её пластичностью.

Ключевые слова: анестезия, когнитивная функция, неврология.

S.S. Dubivska

THE DYNAMICS OF THE TEST RESULTS ON THE MMSE SCALE AGAINST THE BACKGROUND OF NEUROPROTECTIVE THERAPY OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

We studied the dynamics in the state of cognitive function on the MMSE scale in young, middle-age and elderly patients after surgery under general anesthesia on the background of intensive neuroprotective therapy. The study was conducted in surgical departments of various profiles at the Kharkov City Clinical Hospital for Emergency and Emergency Medical Services named professor A.I. Meshchaninov. All patients underwent standard intravenous premedication. Surgery was performed under conditions of general multicomponent anesthesia with artificial lung ventilation using propofol and fentanyl, thiopental sodium and fentanyl. The dynamics of the state of cognitive function in patients after surgery using general anesthesia on the background of neuroprotective therapy were examined in 126 patients. Intensive neuroprotective drug was added to the patients on the background of standard postoperative therapy. The duration of the operation was (89,6±31,2) minutes, aged 18 to 80 years. Group 1 were 43 young patients (18–43 years old); mean age is (32,3±2,4) years, 24 men, 19 women. Group 2 were 41 middle-aged patients (44–59 years); mean age is (48,7±6,1) years, 19 males, 22 females. Group 3 were 42 elderly patients (60–80 years); mean age is (73,1±6,1) years, 20 males, 22 females. Thus, at 1st day after surgery, the results of the MMSE test values worsened significantly from the values before surgery. Significant impairment of test values was observed in patients of group 3 (14,2 % of values before surgery). As early as day 7, MMSE test scores improved significantly but did not fully recover in patients in group 3 (4,7 % of values before surgery). Patients in group 2 had better values before surgery by 1,8 %. During the month, the MMSE test scores improved significantly, in groups 2 and 3, they were higher before surgery (2,6 and 6,3 %, respectively in the groups). Less significant reductions in MMSE at day 1 were observed in patients in group 2 (5,5 % of values before surgery). In the data in patients of 2 groups the deterioration of the values of the test, which occurred after surgery, were quite likely renewed and improved by 7 days. Patients in group 1 had a slightly worse picture than patients in group 2, with 1 day results of MMSE significantly decreased by 8,4 % of values before surgery, but almost recovered by 7 days (3,8 % of values before operations) and improved by 0,3 % over the month prior to surgery. The deterioration of the MMSE test score from day 1 gradually recovered in each group, with improvements from up to operational values in all groups. MMSE test scores after surgery from the maximum possible result at 7 days (8,0; 8,0, and 19,6 %) and 1 month (4,6; 7,3, and 10,3 %) after surgery had a proportional age dependency and no age proportionality for 1 day. In patients of middle age on the background of neuroprotective therapy was observed dynamics of deterioration of cognitive function to a lesser extent, with faster recovery and improvement than in patients of young age, possibly due to age-related features of plasticity of cognitive function.

Keywords: *anesthesia, cognitive function, neurology.*

Надійшла 12.03.19

Відомості про автора

Дубівська Світлана Станіславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(067)787-94-07.

E-mail: dubovskaya@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-6279>.

СТОМАТОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.12>
УДК 616.314-76

В.П. Неспрядько, С.С. Терехов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**ВПЛИВ РЕТРАКЦІЇ НА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО
У ТКАНИНАХ КРАЙОВОГО ПАРОДОНТА ПЕРЕД ОТРИМАННЯМ
ВІДБИТКА ДЛЯ НЕЗНІМНИХ КОНСТРУКЦІЙ**

У статті розглядається вплив ретракції на мікроциркуляторне русло у тканинах крайового пародонта в пацієнтів із різними біотипами ясен. Відмічається взаємозв'язок між силою травмуючого агента під час ретракції ясен і фенотипом крайового пародонта.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, ретракція ясен, незнімні конструкції, відбитки, доплерівська флоуметрія.

Вступ

У 1961 році А. Javan було створено гелій-неоновий випромінювач, що започаткувало використання лазерів у медицині. Низькоінтенсивні випромінювачі даного типу почали застосовувати у фізіотерапії. У 1964 році було сконструйовано лазер на основі діоксиду вуглецю, що поклало початок хірургічному використанню лазерів.

У дослідженнях відмічають важливу роль оцінювання змін гемодинамічних ритмів тканинного кровотоку. Найбільш об'єктивно відображають стан тканинних систем пародонта дані лазерної доплерівської флоуметрії [1–4]. Даний метод полягає в тому, що тканини організму в оптичному плані можуть бути охарактеризовані як каламутні середовища [5–7]. Відображення лазерного випромінювання від рухомих у мікросудинах еритроцитів приводить до зміни частоти сигналу (ефект Доплера), що дозволяє визначити інтенсивність мікроциркуляції в досліджуваній ділянці тіла. Зворотне розсіювання монохроматичного зондуємого сигналу формується в результаті багаторазового розсіювання на

поверхні еритроцитів. У зв'язку з цим за спектром відбитого сигналу після багаторазового детектування, фільтрації та перетворення отримуємо інтегральну характеристику капілярного кровотоку в заданій одиниці об'єму тканин, яка складається з середньої швидкості руху еритроцитів, показника капілярного гематокриту та кількості функціонуючих капілярів [8].

Ступінь судинних порушень залежить від тяжкості деструктивних змін, тривалості травми, сили агента та супутніх патологій. При вивченні показників лазерної доплерівської флоуметрії дослідниками встановлено зниження інтенсивності капілярного кровотоку в середньому на 30 % від нормального рівня, що зумовлено запально-деструктивними процесами в пародонті [9, 10]. Проблема попередження крайового пародонтиту та рецесії ясен після підготовки під незнімні конструкції, як і раніше, залишається актуальною. Недостатньо вивчено питання стану капілярного кровопостачання пародонта безпосередньо після ретракції, а також у найближчі терміни в людей із різними біотипами ясен.

© В.П. Неспрядько, С.С. Терехов, 2019

Мета даного дослідження – оцінити вплив ретракції на мікроциркуляторне русло в тканинах крайового пародонта в пацієнтів із різними біотипами перед отриманням відбитка для незнімних конструкцій.

Матеріал і методи

Обстежено 34 пацієнти (22 жінки і 12 чоловіків). Об'єктом дослідження був репрезентативний контингент пацієнтів у період протезування незнімними конструкціями у фронтальній ділянці. Клінічне обстеження пацієнтів проводили у віковому інтервалі від 35 до 45 років. Окрім вікового діапазону, одним з основних критеріїв відбору пацієнтів була обов'язкова відсутність суб'єктивних проявів та органічних змін у структурі скронево-нижньощелепного суглоба, що підтверджувалось рентгенологічно.

Пацієнтів за схожих клінічних ситуацій розподілили на дві групи, різниця була тільки за типом ясен. До першої групи ввійшли пацієнти з товстим біотипом ясен, до другої – із тонким біотипом ясен. Усім пацієнтам виконували ретракцію ясенного краю. Перед проведенням даної процедури в пацієнтів було клінічно визначено біотип за Х.П. Мюллером (2004). Глибину ясенної борозни виміряли за допомогою пародонтального зонда з інтервалом 0,25 мм і досліджували стан крайового пародонта за допомогою пародонтальних індексів. Здоров'я пародонта оцінювали за допомогою пародонтального індексу та індексу кровоточивості ясен (H.R. Muhlemann, 1981). У всіх пацієнтів вимірювали мікроциркуляцію в крайовому пародонті за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії на апараті «Лакки-01» (НПП «Лазма», РФ) – лазерному аналізаторі швидкості поверхневого капілярного кровотоку, сполученому з персональним комп'ютером. Перед початком дослідження калібрували сигнал відповідно до інструкції заводувиробника. У апараті як випромінювач використовували гелій-неоновий лазер ГН-2П із довжиною хвилі 0,63 мкм. Лазерне випромінювання до тканини і прийом відбитого сигналу в приладах лазерної доплерівської флоуметрії здійснюються зазвичай за допомогою світлодіодного зонда, що складається з трьох світлодіодних волокон. Одне світлодіодне волокно використовується для передачі зондуючого випромінювання, а два інших є такими, що приймають, тобто відпрацьоване випромі-

нювання доставляється до приладу для фотометрування й подальшої обробки.

Показники мікроциркуляції вимірювали протягом 1,0 хв. Обстеження проводили за однакових умов у положенні сидячи з фіксацією голови на підголівнику стоматологічного крісла в першій половині дня. Відразу після ретракції і зняття відбитка знову проводили дослідження. Потім повторювали його через 5–7 днів. Ретракційні процедури проводили в усіх пацієнтів одними й тими самими методами без урахування індивідуальних біотипів.

Результати та їх обговорення

За даними лазерних доплерівських флоуметрограм, у пацієнтів першої і другої груп відбувається погіршення мікроциркуляції у крайовому пародонті після виконання ретракції, причому в пацієнтів із тонким біотипом ці зміни були більш виражені, ніж у осіб із товстим біотипом ясен. Показник Kv (коефіцієнт варіації), що характеризує вазомоторну активність мікросудин, збільшився в 10 разів, а показник M, за яким досліджують мікроциркуляцію, знизився в 3 рази відносно вихідних значень. Отримані дані свідчать про більш виражену реакцію на вплив травматичного фактора.

У дослідженнях, проведених у термін 5–7 днів після ретракції, встановлено, що відновлення показників мікроциркуляції в обох групах відбувається неоднаково. Зокрема, у пацієнтів із товстим біотипом ясен (перша група) лише у 3 % ($p < 0,05$) показники не доходили до норми відносно початкових даних. У пацієнтів із тонким біотипом (друга група) відновлення показників спостерігалось усього у 30 % досліджуваних ($p < 0,05$), що пов'язано з більш вираженими змінами в тканинах крайового пародонта, а саме: із травмою зубоясенного прикріплення під час ретракції. Отримані дані підтверджують думки авторів [4, 5, 7], що препарування й ретракції ясен при протезуванні незнімними протезами негативно впливають на стан тканин крайового пародонта, викликаючи непрогнозовану рецесію ясенного краю або хронічний протезний стоматит.

Висновок

Важлива роль в оцінюванні ефективності лікування відводиться стану мікроциркуляції в тканинах пародонта. Вивчено стан мікроциркуляції в пацієнтів із клінічно здоровим пародонтом до ретракції ясен, безпосередньо

після неї та через 5–7 днів після процедури. Не тільки через ортопедичну конструкцію погіршується стан крайових ясен. Через щільне напруження й ретракцію ясен також знижується кровообіг у руслі судин, у такий спосіб зни-

жується й якість ортопедичного лікування. Найбільш виражений вплив відчували пацієнти з тонким біотипом ясен, що пов'язано з пошкодженням епітеліального прикріплення під час ретракції.

Список літератури

1. Ефанов О. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике пародонтита / О. И. Ефанов, Ю. С. Суханова // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : материалы II Всерос. симпозиума. – М., 1998. – С. 44–45.
2. Жулев Е. Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта / Е. Н. Жулев. – Н. Новгород : НГМА, 2003. – 276 с.
3. Исмару А. Распространение и рассеяние волн в случайно-неоднородных средах : в 2 т. / А. Исмару. – М. : Мир, 1981. – Т. 1. – 1981. – 285 с.
4. Кречина Е. К. Динамика изменений капиллярного кровотока в тканях пародонта при его воспалительных заболеваниях / Е. К. Кречина // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : материалы II Всерос. симпозиума. – М., 1998. – С. 54–56.
5. Логинова Н. К. Микроциркуляция в тканях пародонта. Динамика функциональной гиперемии / Н. К. Логинова, Е. К. Кречина // Стоматология. – 1998. – Т. 77, № 1. – С. 25–27.
6. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике / В. В. Сидоров, М. А. Ронкин, И. М. Максименко [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – № 12. – С. 26–35.
7. Трезубов В. Н. Клиническая и микробиологическая картина протетических краевых пародонтитов / В. Н. Трезубов, О. Н. Аль-Хадж // Панорама ортопедической стоматологии. – 2002. – № 1. – С. 44–46.
8. Almond N. Laser Doppler flowmetry: theory and practice / N. Almond // Laser Doppler / [ed. by G. Belcaro, U. Hoffman, A. Bollinger, A. Nicolaidis]. – London, Los Angeles, Nicosia : Med-Orion Publishing Company, 1994. – P. 17–31.
9. Braverman I. M. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / I. M. Braverman, A. Keh, D. Goldminz // J. Invest. Dermatol. – 1990. – Vol. 95. – P. 283.
10. Shillinburg H. Fundamentals of tooth preparation for cast metal and porcelain restorations / H. Shillinburg, R. Jacobi, S. Brackett. – Chicago – London – Berlin – St-Paulo – Tokyo and Hong Kong : Quintessence publishing Co., Sec. Print, 1991. – 390 p.

References

1. Yefanov O.I., Sukhanova Yu.S. (1998). Lazernaia dopplerovskaia floumetriia v diahnostike parodontita [Laser Doppler flowmetry in the diagnosis of periodontitis]. Proceeding from *Primeneniie lazernoi dopplerovskoi floumetrii v meditsinskoj praktike: materialy II Vserossiiskoho simpoziuma – The use of laser Doppler flowmetry in medical practice: Proceedings of the II All-Russian Symposium*. (pp. 44–45). Moscow [in Russian].
2. Zhulev Ye.N. (2003). *Klinika, diahnostika i ortopedicheskoe lecheniie zabolevanii parodonta [Clinic, diagnosis and orthopedic treatment of periodontal diseases]*. N. Novgorod: NGMA, 276 p. [in Russian].
3. Isimaru A. (1981). Rasprostraneniie i rasseianiie voln v sluchaino-neodnorodnykh sredakh [Wave propagation and scattering in randomly inhomogeneous media] (Vol. 1–2). Moscow: Mir, vol. 1, 285 p. [in Russian].
4. Krechina Ye.K. (1998). Dinamika izmenenii kapilliarnoho krovotoka v tkaniakh parodonta pri yeho vospalitelnykh zabolevaniiah [The dynamics of changes in capillary blood flow in periodontal tissues with its inflammatory diseases]. Proceeding from *Primeneniie lazernoi dopplerovskoi floumetrii v meditsinskoj praktike: materialy II Vserossiiskoho simpoziuma – The use of laser Doppler flowmetry in medical practice: Proceedings of the II All-Russian Symposium*. (pp. 54–56). Moscow [in Russian].
5. Lohinova N.K., Krechina Ye.K. (1998). Mikrotsirkuliatsiia v tkaniakh parodonta. Dinamika funktsionalnoi hiperemii [Microcirculation in periodontal tissues. Dynamics of functional hyperemia]. *Stomatolohiia – Stomatology*, vol. 77, № 1, pp. 25–27 [in Russian].

6. Sidorov V.V., Ronkin M.A., Maksimenko I.M., Shcherbanina V.Iu., Ukolov I.A. (2003). Fizicheskiie osnovy metoda lazernoi dopplerovskoi floumetrii i yeho primeneniie v nevrolohicheskoi praktike [Physical basis of the laser Doppler flowmetry method and its application in neurological practice]. *Biomeditsinskiie tekhnologii i radioelektronika – Biomedical Technologies and Radio Electronics*, № 12, pp. 26–35 [in Russian].

7. Trezubov V.N., Al-Khadzh O.N. (2002). Klinicheskaia i mikrobiologicheskaiia kartina proteticheskikh kraievyykh parodontitov [Clinical and microbiological picture of prosthetic marginal periodontitis]. *Panorama ortopedicheskoi stomatologii – Panorama of Orthopedic Dentistry*, № 1, pp. 44–46 [in Russian].

8. Almond N. (1994). Laser Doppler flowmetry: theory and practice. *Laser Doppler*. G. Belcaro, U. Hoffman, A. Bollinger, A. Nicolaidis (Ed.). (Pp. 17–31). London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company.

9. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. (1990). Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.*, vol. 95, pp. 283.

10. Shillinburg H., Jacobi R., Brackett S. (1991). *Fundamentals of tooth preparation for cast metal and porcelain restorations*. Chicago – London – Berlin – St-Paulo – Tokyo and Hong Kong: Quintessence publishing Co. Sec. Print, 390 p.

В.П. Неспрядько, С.С. Терехов

ВЛИЯНИЕ РЕТРАКЦИИ НА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО В ТКАНЯХ КРАЕВОГО ПАРОДОНТА ПЕРЕД ПОЛУЧЕНИЕМ ОТТИСКА ДЛЯ НЕСЪЕМНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

В статье рассматривается влияние ретракции десен на микроциркуляторное русло в тканях пародонта у пациентов с различными биотипами десен. Отмечается взаимосвязь между силой травмирующего агента при ретракции десны и фенотипом краевого пародонта.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, ретракция десны, несъемные конструкции, оттиски, доплеровская флоуметрия.

V.P. Nespradko, S.S. Terekhov

INFLUENCE OF RETRACTION ON THE MICROVASCULATURE IN THE MARGINAL PERIODONTIUM TISSUES BEFORE OBTAINING IMPRESSION FOR FIXED STRUCTURES

The article discusses the effect of the retraction procedure on the microvasculature in the tissues of the regional periodontium in patients with various gum biotypes. The relationship between the strength of the traumatic agent during gum retraction and the phenotype of marginal periodontium is noted. Not only because of the orthopedic design, the condition of the marginal gum worsens. Due to the dense tension and gum retraction, blood circulation in the bloodstream also decreases, and the quality of orthopedic treatment is also reduced. The most pronounced effect was felt by patients with a thin gum biotype, which is associated with damage to the epithelial attachment during retraction.

Keywords: microvasculature, gum retraction, fixed structures, prints, Doppler flowmetry.

Надійшла 30.01.19

Відомості про авторів

Неспрядько Валерій Петрович – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, Заслужений діяч науки і техніки України.

Адреса: 03680, м. Київ, вул. Зоологічна, 1, стоматологічний корпус, 2–4-й поверхи, Стоматологічний медичний центр НМУ ім. О.О. Богомольця.

Тел.: +38(044)454-49-64.

E-mail: brno.law@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2912-1423>.

Терехов Сергій Сергійович – аспірант кафедри ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ).

Адреса: м. Бориспіль, вул. Лютнева, буд. 12, кв. 1.

Тел. +38(063)337-35-05.

E-mail: dr.terehov@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4313-9497>.