

12. Lumano M, Iyess L, Sophora C. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 2009; 29: 11–38.
13. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. Lancet. 2012; 379: 1056–67.
14. Zukker A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. Pharmacopsychiatry. 2013; 46: 177–84.

### Реферати

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕКУРРЕНТНЫМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Кожина А.М., Терешина И.Ф., Зеленская Е.А.,  
Огоренко В.В., Венгер Е.П.

У больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР (33.1) отмечено существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови. Включение современного комбинированного адаптогена растительного происхождения в комплекс лечения больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР (33.1) в патогенетическом плане способствует положительной динамике концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови обследованных пациентов. Исходя из этого, можно считать назначение данного адаптогена патогенетически обоснованным и клинически перспективным при лечении больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР(33.1).

**Ключевые слова:** рекуррентное депрессивное расстройство, провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), адаптоген, амбулаторное лечение.

Статья надійшла 31.01.2019 р.

#### DYNAMICS OF THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES CONCENTRATION INDICES IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

Kozhyna G.M., Tereshina I.F., Zelenska K.O.,  
Ogorenko V.V., Venger O.P.

In patients with recurrent depressive disorder, RDR (33.1) a significant growth of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) concentration was observed in the blood serum. Inclusion of the modern combined plant origin adaptogen into the treatment complex for patients with recurrent depressive disorder (RDD) (33.1) in the pathogenic aspect contributes to the positive dynamics of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) concentration in the blood serum of the examined patients. In view of this, the purpose of this adaptogen can be considered pathogenetically substantiated and clinically promising in the treatment of patients with recurrent depressive disorder (RDD) (33.1).

**Key words:** recurrent depressive disorder, pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), adaptogen, outpatient treatment.

Рецензент Скрипніков А.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-4-70-107-112

УДК 616-005.4-08

Н.В. Кузьміна, В.О. Романова, В.К. Серкова, Г.В. Лук'янцева<sup>2</sup>,  
Н.Ю. Осовська, І.І. Князькова<sup>1</sup>, А.О. Гаврилюк, Т.В. Марчак  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця  
<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків  
<sup>2</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ

### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДОДАТКОВОЇ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

e-mail: Kuzminova5517@gmail.com

З метою вивчення ефективності додаткового призначення ендотеліопротекторної терапії в залежності від варіанту перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) обстежено 43 хворих. Всі обстежені додатково до стандартної базисної терапії приймали фіксовану комбінацію М (180 мг) з гамма-бутиробетаїном (60 мг) перорально по 2 капсули двічі на добу протягом 4 тижнів. В залежності від варіанту перебігу ІХС хворі були розподілені на 2 групи. В першу групу (n=22) увійшли хворі із стабільним перебігом ІХС, другу групу (n=21) склали пацієнти з нестабільною стенокардією. Оцінка параметрів проводилась до призначення терапії і через 1 місяць від її початку. Комплексне лікування (базисна терапія плюс фіксована комбінація М з гамма-бутиробетаїном) призводило до суттєвого (p<0,05) покращення клінічного стану хворих на ІХС та функціонального стану ендотелію (судиннорухливості та адгезивної функції), причому достовірно (p<0,05) виразніші результати отримані у пацієнтів з нестабільною стенокардією. Отже, додавання фіксованої комбінації М з гамма-бутиробетаїном до стандартної терапії хворих на ІХС надає суттєвого ендотеліопротекторного впливу та сприяє стабілізації перебігу захворювання.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, нестабільна стенокардія, ендотеліальна дисфункція, мельдоній, гамма-бутиробетаїн

Наукова робота є фрагментом НДР «Метаболічні фактори ризику, серцево-судинне ремоделювання та функціональний стан нирок у хворих з серцево-судинною патологією. Можливості фармакологічної корекції», № державної реєстрації 0119U101849.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хвороби системи кровообігу (ХСК) домінують причин смертності в світі, складаючи 45 % усіх смертей. В Україні хвороби серця випереджають всі інші причини передчасної смерті, причому такого високого показника - 68% - немає в жодній розвиненій країні світу, а в Європі та Америці ці цифри на порядок нижчі (38% та 47,7%, відповідно) [5]. Причиною смерті хворих на ішемічна хвороба серця (ІХС) частіше за все є гострі атеротромботичні ускладнення, пов'язані з пошкодженням атеросклеротичної бляшки, у процесі дестабілізації якої може відігравати суттєву роль активація неспецифічного системного

запалення [5, 13-15]. Відомо, що клітини судинного ендотелію продукують прозапальні цитокіни, в тому числі і фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), який відіграє ключову роль у патогенезі атеросклерозу та ІХС [1, 2, 11, 13-15]. Отже, провідною ланкою, що поєднує запалення з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних (СС) захворювань та ускладнень є дисфункція ендотелію [2, 11, 15].

Основною метою лікування хворих на ІХС є покращення прогнозу хворого шляхом попередження ІМ та раптової смерті; мінімізація чи усунення клінічних проявів захворювання [13]. Проте, вплив комплексної терапії на основні патогенетичні механізми атеросклерозу потребує уточнення. До теперішнього часу недостатньо вивчений вплив медикаментів, що використовуються для лікування атеросклерозу й ІХС, на стан ендотелію судин та виразність запального процесу.

На сьогодні відомо, що ефективність статинів пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, усуненням запалення, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, попередженням прогресування та/або регресом атеросклеротичного процесу [2, 14]. Доведений позитивний вплив на стан ендотелію інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів I типу (АТ<sub>1</sub>), антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду та деяких  $\beta$ -адреноблокаторів [1, 2, 11]. Ефіри гамма-бутиробетайну (ГББ), стимулюючи власні та ацетилхолінові рецептори ендотеліоцитів, сприяють синтезу ендогенного NO [3, 10]. Додавання до мельдонію (М) ГББ підвищує його ендотеліотропний ефект [2-4, 6, 8-10]. Проте дослідження по оцінці її клінічної ефективності та впливу на патогенетичні ланки розвитку і прогресування СС захворювань поки що нечисельні.

**Метою** роботи було провести порівняльну оцінку ефективності і безпечності додаткового призначення до базисної терапії фіксованої комбінації М з ГББ у хворих на ІХС.

**Матеріал і методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходилося 112 хворих на ІХС середнього віку (80 чоловіків та 32 жінки): 76 зі стабільною ІХС II-III функціональних класів і 36 пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) (були госпіталізовані з діагнозом гострого коронарного синдрому (ГКС)). В залежності від складу терапії, хворі були розподілені на дві групи. Пацієнти 1-ої групи (група порівняння, n=69) отримували комплексну терапію ІХС (базисну) згідно стандартів та міжнародних рекомендацій, що включала антиангінальні, антитромбоцитарні і гіполіпідемічні препарати. Пацієнти 2-ої групи (основна група, n=43) додатково до базисної терапії ІХС отримували фіксовану комбінацію М (180 мг) з ГББ (60 мг) (препарат «Капікор®» (OlainFarm, Латвія)) перорально по 2 капсули двічі на добу протягом 4 тижнів. До лікування вихідні показники клінічного статусу та функціонального стану ендотелію в обох групах істотно не відрізнялися (p>0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

**Клінічні та антропометричні показники у порівнюваних групах хворих на ІХС до лікування**

Показники	Хворі на ІХС (БМТ) (n=69)	Хворі на ІХС (БМТ + мельдоній з ГББ) (n=43)	p
Стабільна ІХС (початково) (n=76)	54	22	
ГКС (початково) (n=36)	15	21	
Вік, років	53,45±2,73	52,84±2,43	нд
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,56±1,92	29,14±1,74	нд
ОТ, см	98,45±3,43	98,51±2,22	нд
САТ, мм рт. ст.	137,22±2,74	139,34±2,86	нд
ДАТ, мм рт. ст.	85,46±1,97	90,13±1,94	нд
ПАТ, мм рт. ст.	51,76±1,35	49,21±1,71	нд

Примітки: Р – достовірність відмінностей між порівнюваними групами; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

Всі обстеження проводились до призначення терапії та через 1 місяць після її старту. Результати цього дослідження оприлюднені та представлені у вигляді статті [7]. Враховуючи те, що в дослідженні приймали участь 43 хворих, які додатково отримували препарат Капікор®, 22 з них мали діагноз стабільної ІХС та 21 – діагноз нестабільної стенокардії, ми розділили їх на відповідні підгрупи в залежності від варіанту перебігу захворювання та провели порівняльний аналіз ефективності призначеної терапії. Після встановлення діагнозу стандартне обстеження пацієнтів включало опитування, фізикальне обстеження, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні дослідження крові: ліпідні показники крові, креатинін, сечовина, електроліти, ферменти згідно сучасних рекомендацій [13]. Електрокардіографію проводили за стандартною методикою у 12 відведеннях на електрокардіографі «ЮКАРД» (Угорщина). Сприйняття призначеного лікування оцінювали наступним чином: «відмінно» – побічні явища протягом періоду спостереження не виникали, «добре» – побічні явища, що з'являлись не викликали потреби у відміні препарату, «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеного лікування. Додатково ефективність призначеної терапії оцінювалася клінічно за допомогою Сіетлського опитувальника оцінки якості життя хворих на ІХС (підсумкові показники Сіетлського опитувальника представлені у відносних

величинах), лабораторно й інструментально за динамікою функціонального стану ендотелію, а саме його судинно-рухливої й адгезивної функцій.

Вивчення функціонального стану судинного ендотелію проводили за допомогою доплерографії плечових артерій (вимірювання діаметру артерій, лінійної швидкості кровотоку (ЛШК)). Визначали судинно-рухливу і вазодилатуючу функції ендотелію при проведенні проб з оклюзією («манжеткова» проба) та з периферійним вазодилататором нітрогліцерином (апарат «Logiq» – 500 МО, лінійний датчик 6,5-13,0 МГц, США) [12]. Додатково розраховували показник ендотеліальної дисфункції (ПЕДФ), що відображає співвідношення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) до ендотелій-незалежної вазодилатації (ЕНЗВД).

Адгезивну функцію ендотелію вивчали за вмістом розчинних судинних молекул адгезії (sVCAM), рівень яких визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи компанії Bender Med Systems (Австрія). Активність запального процесу оцінювали за рівнями високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), матриксної металопротеїнази асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (PAPP-A), вміст яких визначали імуноферментними методами за допомогою наборів реактивів з відповідних тест-систем («hsCRP ELISA» виробництва «DRG», США, «TNF- $\alpha$  ELISA test kit» виробництва «Diacolone», Франція, з використанням моно- і поліклональних антитіл PAPP-A («Diagnostics Systems Laboratories», США) з нижньою межею концентрації 0,1 мМО/л і чутливістю до 0,01 мМО/л, відповідно).

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0. Порівняння якісних параметрів проводили за допомогою критерія Фішера, порівняння кількісних показників в групах, що досліджувались – з використанням критерія Манна-Уїтні. Порівняння величин зв'язаних вибірок (вибірки до і після лікування) проводили непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона. Критерієм статистичної значущості отриманих результатів вважали величину  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі пацієнти, які були включені у дослідження, завершили участь в ньому, згідно умов протоколу. Побічних ефектів від призначеної терапії, які б потребували відміни лікування, не спостерігалось у жодного хворого. Отримані в ході проведення дослідження результати показали здатність фіксованої комбінації М з ГББ сприяти швидкому і суттєвому покращенню клінічного стану хворих на ІХС та зменшенню ендотеліальної дисфункції за рахунок відновлення судинно-рухливої та адгезивної функцій судинного ендотелію [7].

Враховуючи можливість впливу характеру перебігу захворювання на якість життя пацієнтів, ми дослідили динаміку показників Сіетльського опитувальника при стабільному і нестабільному перебігу ІХС до та після лікування. Як у хворих зі стабільним, так і з нестабільним перебігом захворювання під впливом терапії мало місце покращення показників всіх шкал Сіетльського опитувальника, однак ступінь змін відрізнявся залежно від характеру перебігу і режимів лікування, що проводилося. У пацієнтів з НС як у групі БМТ, так і у групі, яка приймала мельдоній з ГББ визначений більший ступінь покращення показників опитувальника, ніж при стабільній ІХС. Призначення фіксованої комбінації М з ГББ сприяло підвищенню оцінки стану пацієнтами як зі стабільною ІХС, так і при нестабільному характері її перебігу (табл. 2). Слід зазначити, що у хворих на НС при лікуванні з додаванням М з ГББ у порівнянні з хворими групи стабільної ІХС достовірно зменшувалася частота нападів стенокардії, покращувалося сприйняття хвороби, що сприяло достовірному збільшенню сумарного балу оцінки якості життя пацієнтів.

Таблиця 2

**Динаміка показників Сіетльського опитувальника під впливом лікування з додаванням фіксованої комбінації М з ГББ у хворих з різними варіантами перебігу ІХС**

Шкали опитувальника	Стабільна ІХС (n=22)			Нестабільна стенокардія (n=21)			P
	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$	
Обмеження фізичної активності	49,8 $\pm$ 1,38	58,8 $\pm$ 1,25"	18,1	48,6 $\pm$ 1,21	61,9 $\pm$ 1,13"	27,4	<0,05
Стабільність стенокардії	56,1 $\pm$ 1,64	65,3 $\pm$ 2,13"	16,4	57,9 $\pm$ 1,78	67,8 $\pm$ 1,82"	17,1	нд
Частота нападів	55,7 $\pm$ 1,67	71,2 $\pm$ 2,34"	27,8	54,5 $\pm$ 2,12	75,6 $\pm$ 1,98"	38,7	<0,01
Задоволеність лікуванням	46,8 $\pm$ 1,32	69,3 $\pm$ 1,27"	48,1	45,1 $\pm$ 1,35	76,5 $\pm$ 1,77"	69,6	<0,01
Сприйняття хвороби	45,2 $\pm$ 1,64	67,1 $\pm$ 1,76"	48,4	43,8 $\pm$ 1,14	73,5 $\pm$ 2,14"	67,8	<0,01
Сумарний бал	50,7 $\pm$ 1,48	66,3 $\pm$ 1,52"	30,8	49,9 $\pm$ 1,26	71,1 $\pm$ 1,34"	42,5	<0,05

Примітки (тут і надалі): P – достовірність відмінностей між порівнюваними групами до та після лікування; " – достовірність відмінностей показників до та після лікування в одній групі,  $p < 0,05$ ;  $\Delta\%$  – динаміка змін в одній групі до та після лікування, виражена у %

Співставлення динаміки показників Сіетльського опитувальника у групах з однаковими варіантами перебігу ІХС в залежності від призначеного режиму терапії: БМТ проти БМТ плюс комбінація М з ГББ, показало достовірно кращу динаміку якості життя хворих в групах, які додатково отримували ендотеліопротекторну терапію Капікором®. При стабільному перебігу ІХС динаміка змін показників якості життя Сіетльського опитувальника при різних варіантах лікування набувала

достовірності між обома групами за такими показниками, як частота нападів стенокардії, сприйняття хвороби та сумарний бал оцінки свого стану. При нестабільному перебігу ІХС визначено достовірно більший ступінь позитивних зрушень у пацієнтів, які отримували додатково фіксовану комбінацію М з ГББ переважно за показниками таких шкал, як: задоволеність лікуванням і сприйняття хвороби. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників по позитивний вплив додаткового призначення комбінації М з ГББ на клінічний стан хворих, а саме зменшення кількості нападів стенокардії у хворих як зі стабільним, так і з нестабільним перебігом ІХС [4, 6, 9]. Проте отримані нами дані доповнюють відомості про те, що призначення цієї комбінації сприяє отриманню більш вираженого ефекту від комплексної терапії саме у хворих із НС. Можливості комбінації М з ГББ покращувати функцію ендотелію виявилася і при вивченні його здатності впливати на адгезивну функцію. У хворих, які отримували фіксовану комбінацію М з ГББ, відмічено достовірне порівняно з групою базисної терапії зниження рівня судинних молекул адгезії sVCAM ( $p < 0,05$ ) незалежно від варіанту перебігу захворювання. Встановлено, що БМТ сприяла достовірному зниженню активності неспецифічного судинного запалення як при стабільному, так і нестабільному перебігу захворювання, причому більш значний вплив зафіксований у пацієнтів з НС, що підтверджувалося суттєвим зниженням рівня hsCRP і TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$  між групами) (рис.3, 4). Рівень PAPP-A, який є критерієм дестабілізації атеросклеротичного процесу, мало змінювався у хворих зі стабільною ІХС та зменшувався під впливом БМТ в 2,27 рази (на 42,7%,  $p < 0,05$ ) при НС ( $p < 0,01$  між групами). Критерій адгезивної функції ендотелію – рівень sVCAM у пацієнтів із різним перебігом ІХС достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувався під впливом БМТ порівняно з величинами до лікування, проте при НС зменшення рівня sVCAM було більш суттєвим (23,0% проти 14,0%,  $p < 0,05$ ). Показники судинно-рухливої функції ендотелію, як ЕЗВД, так і ЕНЗВД, значно покращувалися під впливом БМТ, причому ступінь змін був також достовірно ( $< 0,05$ ) більшим у групі пацієнтів з НС.

У хворих, які отримували додатково до базисної терапії фіксовану комбінацію М з ГББ, спрямованість змін показників системного запалення й функції ендотелію була аналогічна тим, що отримана при лікуванні пацієнтів групи БМТ, проте ступінь їх була більш виразною.

Таблиця 3

**Динаміка показників неспецифічного запалення й ендотеліальної дисфункції під впливом медикаментозної терапії з додаванням фіксованої комбінації М з ГББ у хворих з різними варіантами перебігу ІХС**

Критерії	Стабільна ІХС (n=22)			Нестабільна стенокардія (n=21)			P
	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$	
hsCRP, мг/л	3,36 $\pm$ 0,31	2,38 $\pm$ 0,19"	-29,2	6,82 $\pm$ 0,27	3,98 $\pm$ 0,25"	-41,6	<0,01
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,11 $\pm$ 0,25	2,42 $\pm$ 0,22"	-22,2	5,52 $\pm$ 0,23	3,31 $\pm$ 0,16"	-40,0	<0,01
PAPP-A, мМО/л	4,15 $\pm$ 0,36	3,32 $\pm$ 0,43	-20,0	12,21 $\pm$ 0,68	6,12 $\pm$ 0,31"	-49,9	<0,01
sVCAM, нг/мл	1216,8 $\pm$ 41,6	996,8 $\pm$ 51,8"	-18,1	1672,7 $\pm$ 43,5	1134,2 $\pm$ 32,7"	-32,2	<0,01
$\Delta$ drh, %	6,87 $\pm$ 0,21	10,44 $\pm$ 0,33"	52,0	5,84 $\pm$ 0,28	10,57 $\pm$ 0,21"	81,0	<0,01
$\Delta$ ng, %	12,47 $\pm$ 0,61	16,95 $\pm$ 0,35"	35,9	11,46 $\pm$ 0,47	18,12 $\pm$ 0,45"	58,1	<0,05
ПЕДФ, од.	0,55 $\pm$ 0,03	0,62 $\pm$ 0,03	12,7	0,51 $\pm$ 0,03	0,58 $\pm$ 0,04	13,7	нд

Як і в результаті застосування базисної терапії, так і при додаванні до її складу комбінації М з ГББ, достовірно більший ступінь позитивного ефекту спостерігався у групі пацієнтів з нестабільним перебігом захворювання. При співставленні ступеня змін показників в процесі різних режимів лікування у пацієнтів з НС встановлено, що призначення комбінації М з ГББ сприяло більш значному, ніж у групі БМТ, покращенню не лише ЕЗВД, але й ЕНЗВД, що збігається з результатами інших дослідників [9]. Паралельно з цим, при призначенні М з ГББ в достовірно більшому ступені нормалізувалась й адгезивна функція ендотелію: ступінь зниження рівня sVCAM у пацієнтів з НС в групі БМТ становив 23,0%, в той час як у хворих, які отримували додатково фіксовану комбінацію М з ГББ – 32,2% ( $p < 0,01$ ). Під впливом терапії із додатковим призначенням М з гамма-бутиробетайном спостерігалось достовірне зниження показників активності неспецифічного системного запалення (hsCRP та TNF $\alpha$ ), причому достовірно ( $p < 0,01$ ) виразніше в групі хворих із НС (табл. 3). При співставленні ступеня зниження активності індикаторів запального процесу в залежності від режиму лікування достовірних відмінностей не визначено в аналогічних за характером перебігу ІХС підгрупах. Слід зазначити, що у пацієнтів обох підгруп, які додатково отримували комбінацію М з ГББ, визначено достовірне зниження рівнів PAPP-A не тільки по відношенню до початкових величин, а і порівняно з відповідними показниками у хворих під впливом БМТ ( $p < 0,01$ ), причому ступінь зниження була суттєво більше при нестабільному характері перебігу ІХС (табл. 3). Значне зниження рівня PAPP-A як маркера нестабільності атеросклеротичної бляшки на фоні зниження активності системного запалення дає можливість припустити про зниження ризику подальшої руйнації покришки бляшки, прогресування процесу та розвитку ускладнень. Отримані результати можна

пояснити впливом ефірів ГББ на рецептори ендотеліальних клітин, стимуляцією активності ендотеліальної NO-синтази на додатковим вивільненням NO, який водночас володіє не тільки вазодилатуючими й антиадгезивними, а і протизапальними властивостями [2, 3, 10].

Отже, проведене дослідження дає підстави говорити, що адекватна комплексна терапія хворих на ІХС, що призначається відповідно до прийнятих стандартів, протягом місяця призводить до покращення загального стану пацієнтів, зменшення частоти нападів стенокардії, поліпшення функції судинного ендотелію, зменшення активності неспецифічного субклінічного запалення. Включення до комплексної терапії фіксованої комбінації М з ГББ, сприяє отриманню додаткового ендотеліопротективного ефекту базисної терапії, покращує вазорегулюючу й адгезивну функції судинного ендотелію, що, можливо, визначає позитивний клінічний ефект при його застосуванні: суттєве покращення якості життя хворих на ІХС за даними Сіетльського опитувальника, причому більш суттєва динаміка спостерігається у хворих з нестабільною стенокардією. Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування комбінації М з ГББ для оптимізації лікування хворих як зі стабільним, так і нестабільним перебігом ІХС з метою покращення функції судинного ендотелію.

### Висновки

1. Додавання до базисної медикаментозної терапії фіксованої комбінації М з ГББ сприяє суттєвому покращенню якості життя за даними Сіетльського опитувальника: за рахунок достовірного зростання задоволеності лікуванням та сприйняття хвороби як при стабільній так і нестабільній ІХС порівняно із стандартною терапією ( $p < 0,05$ ).

2. Комплексна терапія ІХС із додатковим призначенням комбінації М з ГББ сприяє нормалізації судинно-рухливої (за рахунок ЕЗВД та ЕНЗВД) та адгезивної функції ендотелію та зменшенню рівня маркера дестабілізації атеросклеротичного процесу (РАРР-А) порівняно з базисною терапією ( $p < 0,05$ ), незалежно від варіанту перебігу захворювання. Достовірно суттєвіша динаміка зазначених показників спостерігалась при нестабільному перебігу ІХС.

*Проведення подальших досліджень в цьому напрямку дозволить оптимізувати лікування хворих на ІХС, знизити загальний серцево-судинний ризик та покращити прогноз цієї важкої категорії пацієнтів.*

### Список літератури

1. Belokopytova IS, Moskalets OV, Paleyev FN, Zotova OV. Diagnosticheskoye znachenie molekul adgezii sICAM-1 i sVCAM-1 pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; 12(4): 62-5. [in Russian]
2. Voronkov LG. Korrektsiya disfunktsii endoteliya kak klyuchevoye zveno v kardiovaskulyarnoy i tserebrovaskulyarnoy farmakoterapii: aktualnost novykh podkhodov. Kardiologiya: ot nauki k praktike. 2017; 27(3):33-47. [in Russian]
3. Zupanets IA, Shebeko SK, Otrishko IA. Znachenie elementov sinergicheskoy politropnosti v mekhanizme realizatsii terapevticheskogo potentsiala preparata Kapikor. Terapia. 2015; 98(5):2-4. [in Russian]
4. Katerenchuk IP. Farmakoterapevtichni mozhlivosti odnochasnoyi korektsiyi metabolizmu miokarda i endotelialnoyi dysfunktsiyi v patsiyentiv z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya, poyednanoyu z arterialnoyu hipertenziyeyu. Kardiologiya: ot nauki k praktike. 2015; 15(2):27-36. [in Ukrainian]
5. Kovalenko VM, Kornatskiy VM, redaktory. Stan zdorovya narodu Ukrayiny ta medychnoyi dopomohy tretynnoho rivnya (posibnyk). Kyiv: Nats. nauk. tsentr «Instytut kardiologiyi im. akad. M.D. Strazheska»; 2019. 224 s. [in Ukrainian]
6. Korzh AN, Krasnokutskiy SV, Vaskiv NN. Vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii disfunktsii endoteliya u bolnykh khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Sertse i sudyny. 2015; 2:50-5. [in Russian]
7. Kuzminova NV, Romanova VO, Syerkova VK, Bilovol OM, Knyazkova II, Havrylyuk AO. Novi mozhlivosti korektsiyi klinichnoho stanu ta endotelialnoyi dysfunktsiyi u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2019; 69(3): 89-94. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-89-94 [in Ukrainian]
8. Prikhodko VYu, Kashkovskiy DO, Kononenko YeA, Prikhodko VM. Novyye vozmozhnosti v patogeneticheskoy terapii patsiyentov s khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu golovnoho mozga i serdtsa. Semeynaya meditsina. 2015; 62(6):47-50. [in Russian]
9. Solomenchuk TM, Slaba NA, Chynhryan HV, Protsko VV, Bedzay AO. Optymizatsiya likuvannya khvorykh na prohresuyuchu stenokardiyu: mozhlivosti metabolichnoyi terapiyi. Kardiologiya: ot nauki k praktike. 2016; 22(3):89-104. [in Russian]
10. Syakste NI, Dzintare MYA, Kalvinsh IYA. Rol induktsii NO v mekhanizme deystviya tsitoprotektora Kapikora – originalnogo regulatora endotelialnoyi funktsii. Medychni perspektivy. 2012; 17(2):1-7. [in Russian]
11. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2015; 36(48):3392–3403.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992 Nov 7; 340(8828):1111-5. PMID: 1359209 DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
13. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013; 34:2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh296>
14. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. European Heart Journal. 2014; 35(27): 1782-1791. DOI:10.1093/eurheartj/ehu203
15. Serkova VK, Pavlov SV, Romanova VA, Monastyrskiy YuI, Ziepkov SM, Kuzminova NV. Medical expert system for assessment of coronary heart disease destabilization, based on the analysis of the level of soluble vascular adhesion molecules. Proceedings of SPIE – the international society for optical engineering. Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments. 2017; 10445:1044530-1044530-8.

## Реферати

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА**

Кузьмина Н.В., Романова В.А., Серкова В.К.,  
Лукьянцева Г.В., Осовская Н.Ю., Князькова И.И.,  
Гаврилюк А.А., Марчак Т.В.

С целью изучения эффективности дополнительного назначения эндотелиопротекторной терапии в зависимости от варианта течения ишемической болезни сердца (ИБС) обследовано 43 больных. Все обследованные дополнительно к стандартной базисной терапии принимали фиксированную комбинацию мeldonium (180 мг) с гамма-бутиробетаином (60 мг) перорально по 2 капсулы дважды в сутки в течении 4 недель. В зависимости от варианта течения ИБС больные были распределены в 2 группы. В первую группу (n=22) включены больные со стабильным течением ИБС, вторую группу (n=21) составили пациенты с нестабильной стенокардией. Оценка параметров проводилась до назначения терапии и через 1 месяц от ее начала. Комплексное лечение (базисная терапия плюс фиксированная комбинация мeldonium с гамма-бутиробетаином) приводило к существенному (p<0,05) улучшению клинического состояния больных ИБС и функционального состояния эндотелия (сосудодвигательной и адгезивной функций), причем достоверно (p<0,05) более выразительные результаты получены у пациентов с нестабильной стенокардией. Следовательно, добавление фиксированной комбинации мeldonium с гамма-бутиробетаином к стандартной терапии больных ИБС оказывает существенное эндотелиопротекторное влияние и способствует стабилизации течения заболевания.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, эндотелиальная дисфункция, мeldonium, гамма-бутиробетин

Статья надійшла 24.05.2019 р.

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF ADDITIONAL ENDOTHELIAL-PROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

Kuzmina N.V., Romanova V.O., Sierkova V.K.,  
Lukyantseva H.V., Osovskaya N.Yu., Knyazkova I.I.,  
Havrylyuk A.O., Marchak T.V.

To study the efficacy of additional appointment of endothelial-protective therapy, depending on the variant of coronary heart disease (CHD) course, 43 patients were examined. All subjects additionally to standard basic therapy received a fixed combination of meldonium (180 mg) with gamma-butyrobetaine (60 mg) orally 2 capsules twice daily for 4 weeks. Depending on the CHD variant patients were divided into 2 groups. The first group (n=22) included patients with stable CHD course, the second group (n=21) was consisted from patients with unstable angina. The parameters were evaluated before the prescription of therapy and 1 month after its initiation. Complex treatment (basic therapy plus fixed combination of meldonium with gamma-butyrobetaine) resulted in a significant (p<0.05) improvement of both clinical status of CHD patients and functional state of endothelium (vasomotor and adhesive functions). Moreover, significantly (p<0.05) more pronounced results were obtained in patients with unstable angina. Thus, an addition of a fixed combination of meldonium with gamma-butyrobetaine to standard therapy for patients with coronary heart disease has a significant endothelial-protective effect and contributes to the disease stabilization.

**Key words:** coronary heart disease, unstable angina, endothelial dysfunction, meldonium, gamma-butyrobetaine.

Рецензент Шепітько В.І.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-4-70-112-117

УДК 616.155.392:576.8.06-095

О.А. Мельник, А.П. Рибальська, Н.В. Горяінова, Н.М. Гретьак  
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

**ВПЛИВ ПРОБІОТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ НА МІКРОБІОЦЕНОЗИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЕЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ**

e-mail igtmicrob@ukr.net

У 22 хворих на гостру міелоїдну лейкемію на етапах індукції та консолідації ремісії у динаміці пробіотичної терапії проводився мікробіологічний моніторинг мікрофлори верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Було ізольовано 186 штамів бактерій, дріжджоподібних і міцеліальних грибів. Після закінчення прийому пробіотика у пацієнтів спостерігали елімінацію із даних біотопів мікроорганізмів родів *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Aspergillus* та видів: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*. У 10 (46%) осіб після проведеного курсу пробіотикотерапії було виявлено «приховані патогени» – мікроорганізми, що не ізолювалися на початку дослідження – *S.epidermidis* та *S.aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Micrococcus*, *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Aspergillus* та *Candida*. Виявлений феномен «прихованих патогенів» дозволяє всебічно охарактеризувати мікробіоценози хворих, отримати додатковий діагностичний ефект з точки зору визначення етіологічних факторів.

**Ключові слова:** гостра міелоїдна лейкемія, мікробіоценоз, верхні дихальні шляхи, пробіотики, «приховані патогени».

*Робота є фрагментом НДР «Дослідження здатності до біоплівкоутворення і патогенних властивостей збудників інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гостру лейкемію та визначення ролі пробіотичних препаратів у руйнації мікробних біоплівок», № державної реєстрації 0117U004313.*

Гостра міелоїдна лейкемія (ГМЛ) — гетерогенна група злоякісних захворювань системи крові, що характеризуються ураженням кісткового мозку морфологічно незрілими, бластними клітинами, що накопичуючись, витісняють нормальні паростки кровотворення. ГМЛ посідає провідне місце в структурі захворюваності на гемобластози та складає майже третину їхньої загальної кількості. Захворюваність на ГМЛ коливається від 3,5 до 7,75 випадків на 100 тис.