

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

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(43) – 4(44) 2023

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014 р.)
і затверджено наказом МОН України № 32 від 15.01.2018 р.,
за наказом МОН України № 612 від 07.05.2019 р. – до категорії «Б»

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

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
Національної бібліотеки України
імени В. І. Вернадського, «Україніка наукова»
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2023

- 6 **СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА**
- 8 **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**
Рудень В. В.
Обізнаність управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини щодо теоретичних основ неінфекційних хвороб (за вислідами соціологічного дослідження)
- 16 **Марута Н. О., Кушнір Ю. А.**
Характеристики афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії
- 24 **Назарук Т. О.**
Ефективність застосування сполук магнію у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень
- 29 **Лаврик Г. С., Тимчук І. В., Руминська Т. М., Павлій С. Й., Герич Г. І., Корнійчук О. П., Федець А. Б.**
Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги
- 37 **Качковська В. В.**
Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту
- 45 **Телегіна Т. В., Зінчук О. М.**
Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування
- 52 **Ковальчук Р. А., Баган У. Р.**
Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання
- 58 **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ**
Яцула М. С., Няньковський С. Л.
Сучасний погляд на проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням (огляд літератури, опис клінічного випадку)
- 67 **ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ**



Т. В. Телєгіна, О. М. Зінчук

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування

Вступ. Лептоспіроз – гостра бактерійна інфекційна хвороба, яку вважають одним із найпоширеніших зоонозів у світі [17]. У багатьох країнах недуга має ендемічний характер [4, 6, 19]. В Україні лептоспіроз реєструють в усіх областях, і він посідає перше місце серед природно-осередкових хвороб [1].

Патогенез лептоспірозу має мультифакторний характер, однак ураження судин у хворих із лептоспірозом є основним у патогенезі системного ураження багатьох органів та систем, передусім нирок. Первинним локусом ураження судин є ушкодження клітинних мембран, зумовлене невідомим чинником, імовірно, лептоспірозним білком і/або токсичним клітинним компонентом. Таке ушкодження клітинної мембрани призводить до втрати судинної цілісності, ішемії та некрозу, відтак настає ураження органів та їхня дисфункція [7].

Ендотеліальні клітини вистилають просвіт усіх судин тіла, від серця до капілярів, і їх можна розглядати як унікальний компонент, що підтримує гомеостаз серцево-судинної системи завдяки ендокринним, паракринним і аутокринним функціям. Найбільше вивчено ендотеліальну регуляцію судинного тонуусу, яка здійснюється через баланс між активністю ендотеліальних медіаторів із судинорозширювальною дією (наприклад, оксид азоту, простаглінін та епоксіеїкозатрієнова кислота) і судинозвужувальним ефектом (наприклад, ендотелін-1 (ЕТ-1), тромбоксан A_2 й ангіотензин II) [16]. Ендотелій регулює не лише кровоплин, а й проникність судин, адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, проліферацію гладеньком'язових клітин, імунну та запальну реакцію, тромбозні процеси, ангіогенез. Механізми, задіяні в ендотеліальній регуляції цих процесів, є складними, охоплюють сотні медіаторів. Їхня злагоджена гармонізована взаємодія, що включає неушкоджений ендотелій, є важливою ланкою безперебійного функціонування всіх систем організму [5].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – системний патологічний стан ендотелію, що визначається як дисбаланс між судинорозширювальними та судинозвужувальними речовинами, які продукує ендотелій [10].

Порушення функцій ендотелію є одним із ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох хвороб. Серед головних механізмів у їхньому патогенезі – порушення структури та функцій ендотелію нирок. Нирки більше ніж інші органи залежать від функційного стану ендотелію капілярів, позаяк в основі функції нирок є капілярна фільтрація. Ендотеліальні клітини нирок і капілярів клубочків продукують колонієстимулювальний чинник і чинник активації тромбоцитів та фібробластів, мають мембранні рецептори до імуноглобулінів. Ушкодження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляційні зв'язки, як наслідок виникає дисбаланс активних судинних медіаторів, змінюється антитромбогенна активність судинної стінки [12]. Саме з урахуванням факту ураження нирок у всіх пацієнтів із лептоспірозом ЕД чинить визначальний вплив на патологічний процес цієї недуги [11].

У літературі подибуємо поодинокі відомості про концентрацію ЕТ-1 із різними інфекційними хворобами. Зокрема, у 194 хворих на Covid-19 визначали концентрацію ЕТ-1 у плазмі. Це дослідження продемонструвало, що на час шпиталізації концентрація ЕТ-1 була значно вищою у хворих, які потім померли (2,09 [1,66–3,15]), або у хворих із гострим ушкодженням нирок (1,70 [1,07–2,36]) чи ураженням міокарда (1,50 [0,92–2,28]) порівняно з хворими з неускладненою інфекцією (1,00 [0,61–1,57], $p \leq 0,01$) [2].

Доведено, що слабка концентрація ЕТ-1 має судинорозширювальний ефект завдяки зв'язуванню з ET_B -рецепторами ендотелію. Однак сильна концентрація ЕТ-1 спричинює його зв'язування з ET_A -рецепторами гладеньком'язових клітин і значне звуження судин. Із підвищенням концентрації

ЕТ-1 настає спазм і ушкодження судин, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра та запалення [3]. У хворих на сепсис констатують підвищення концентрації ЕТ-1 у плазмі крові, що корелює з нирковою дисфункцією і тяжкістю перебігу хвороби [14].

Про ЕД у хворих із лептоспірозом повідомляється в самотніх дослідженнях, де, зокрема, наводиться інформація про виникнення рідкісного синдрому задньої оборотної енцефалопатії. Механізм виникнення цього синдрому вивчений лише частково та, на думку науковців, асоційований із ЕД і порушенням мозкової авторегуляції. Він є наслідком імуноопосередкованого ушкодження ендотелію капілярів із підвищенням артеріального тиску, що клінічно виявляється цефалгією, погіршенням зору, судомним синдромом і психічними розладами [18].

ЕД є однією з основних ланок патогенезу багатьох небезпечних хвороб, у тому числі інфекційних. Тому розроблення і стандартизація методів оцінювання дисбалансу ендотелію судин у хворих із лептоспірозом є важливим завданням, а показники ЕД можуть стати незамінним інструментом для прогнозування тяжкості перебігу хвороби. Оцінювання ЕД, що базується на визначенні основних маркерів ушкодження, таких як ЕТ-1, і враховує отримані результати інших біохімічних та імунологічних досліджень, забезпечить комплексний і системний підхід до діагностики й лікування хвороби.

Ми проаналізували наукові джерела і не знайшли праць щодо визначення кількісного вмісту ЕТ-1 у пацієнтів із лептоспірозом. Це питання вивчене недостатньо. У нашому дослідженні з'ясовуємо показник ЕТ-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та його зміну під впливом семиденного лікування.

Мета дослідження. Дослідити показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю перебігу лептоспірозу та їхні зміни під впливом семиденного лікування.

Матеріали, дизайн і методи дослідження. У проспективне дослідження після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, у рандомізований спосіб включено 43 хворих на лептоспіроз (40 чоловіків (93,0 %) і 3 жінки (7,0 %) віком від 23 до 84 років (середній вік $52,3 \pm 15,7$ року) (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 905 від 28.12.2015 р. «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації», що лікувалися у стаціонарі комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради (КНП ЛОР) «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» у 2016–2020 рр.

Усіх хворих за критеріями тяжкості перебігу лептоспірозу (розділ II, пункт 2, «Критерії, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних хвороб, які підлягають реєстрації», зареєстро-

вані в Міністерстві юстиції України 12 березня 2016 р. за № 379/28509, затвержені наказом Міністерства охорони здоров'я України 28.12.2015 р. № 905) стратифіковано на дві групи: у першій – 21 хворий із середньотяжким перебігом лептоспірозу, у другій – 22 хворих із тяжким перебігом. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців, зіставлених за віком і статтю з досліджуваними групами.

Показник ЕТ-1 у сироватці крові пацієнтів на перший день шпиталізації та через сім днів від початку лікування у стаціонарі визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за принципом сендвіч-ІФА із застосуванням тест-системи Elabscience Human Endothelin 1 ELISA Kit відповідно до інструкції виробника. Мікропланшет для ІФА, наданий у цьому наборі, попередньо покривали антитілами, специфічними до людського ЕТ-1. Стандарти (шість стандартних зразків з відомою концентрацією ЕТ-1), контрольні зразки (К+ і К-), а також зразки сироватки крові пацієнтів додавали у лунки планшета для мікро-ІФА та інкубували за температури $+37^\circ\text{C}$ 60 хв для сполучення зі специфічним антитілом. Потім до кожної лунки мікропланшета послідовно додавали біотинові антитіла для виявлення ЕТ-1 і кон'югат авідину-пероксидази хрому та інкубували за температури $+37^\circ\text{C}$ 30 хв. Після кожної інкубації вільні компоненти змивали. Розчин субстрату додавали в кожну лунку. Реакцію «фермент–субстрат» припиняли додаванням стопрозрачину. Результати реакції визначали вимірюванням оптичної густини; її вимірювали спектрофотометрично із довжиною хвилі $450 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ за допомогою імуноферментного аналізатора BioRad. Кількісні показники концентрації ЕТ-1 у зразках сироватки крові хворих визначали згідно з інструкцією, застосовуючи графік стандартів.

Специфічна лабораторна діагностика лептоспірозу охоплювала дослідження крові в реакції мікроаглютинації (РМА), що полягала у виявленні специфічних антитіл до збудника лептоспірозу з визначенням титру та серогрупи *Leptospira (L.) interrogans* з набором еталонних культур лептоспір. Використовували культури 13 сероварів: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. javanica*, *L. canicola*, *L. autumnalis*, *L. australis*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa*, *L. bataviae*, *L. tarassovi*, *L. hebdomadis*, *L. pyrogenes*, *L. ballum*, *L. cynopteri*. Сироватку крові хворих інактивували за температури 56°C упродовж 30 хв і розводили фізіологічним розчином, починали з 1:100 і доводили розведення сироватки крові до титру 1:25600. Далі сироватку вносили до кожної лунки полістиролової пластини й додавали по одній краплі однієї з культур діагностичного набору штамів лептоспір. Контролем слугувала суміш культури лептоспір із фізіологічним розчином у співвідношенні 1:1, що вносили в окремий ряд полістиролової пластини. Пластину закривали зверху для захисту від висихання і поміщали в термостат. Інкубували за температури $+37^\circ\text{C}$ упродовж 1 год. Результати реакції оцінювали під мікроскопом. По-

зитивним результатом у РМА був за мінімального діагностичного титру антитіл 1:200 або в разі чотирикратного наростання титру антитіл у парних сироватках від хворих, обстежених у динаміці через п'ять–сім днів хвороби.

Крім цього, специфічну діагностику лептоспірозу проводили за допомогою визначення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) *L. interrogans* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сечі хворих із підозрою на лептоспіроз. Із першого дня шпиталізації здійснювали забір ранішньої сечі з метою виявити ДНК *L. interrogans*. Виокремлення ДНК проводили за допомогою набору «Рибо-преп 100», детекцію специфічних ДНК – методом ПЛР у реальному часі, застосовували набір АмліСенс Leptospira-FL. Результати ПЛР визначали на ампліфікаторі RotorGene-6000 за допомогою оригінального програмного забезпечення. Відбір, транспортування та підготовку проб біологічного матеріалу від хворих, а також постановку реакцій здійснювали відповідно до чинних офіційних рекомендацій («Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами»: ДСанПіН 9.9.5-153-2008, затвержені наказом Міністерства охорони здоров'я України № 26 від 24.01.2008 р., м. Київ).

Дослідження ЕТ-1, специфічну діагностику лептоспірозу здійснювали в лабораторії особливо небезпечних інфекцій Державної установи «Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» (завідувач лабораторії особливо небезпечних інфекцій канд. мед. наук О. Б. Семенишин).

У клініко-діагностичному відділі клініко-бактеріологічної лабораторії КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» робили загальний аналіз крові з використанням гематологічного аналізатора MicroCC-18 (США). Вияви ниркової недостатності діагностували за концентрацією сечовини (за кольоровою реакцією з діцетилмонооксином) та креатиніну, за допомогою неферментативного методу, який ґрунтується на кольоровій реакції М. Яффе (M. Jaffe) в сироватці крові хворих. Концентрацію білірубину в сироватці крові визначали фотометричним методом L. Jendrassik, R.A. Cleghorn, P. Grof.

В імунологічній лабораторії КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» на перший день шпиталізації та на сьомий день лікування усім хворим із лептоспірозом здійснювали фенотипування лімфоцитів (CD4+, CD8+). Принцип методу заснований на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD4, CD8. Для цього використовували набір діагностичних тест-систем (Науково-виробнича лабораторія «Гранум»): CD4, CD8. Норма CD4+–лімфоцити 20–32 % і/або 0,15–1,15 абс. число г/л. Норма CD8+–лімфоцити 11–23 % і/або 0,08–0,83 абс.число г/л.

Абсолютні величини порівнювали з використанням критерію Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (U-test), відносні – за допомогою двостороннього критерію Р. Е. Фішера (F-критерій). Кореляційний аналіз проводили за методом Ч. Спірмена. Статистично вірогідною вважали відмінність, якщо $p < 0,05$.

Результати досліджень та їхнє обговорення. Результати визначення показника ЕТ-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз і здорових осіб контрольної групи наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Показник ендотеліну-1 периферійної крові у хворих на лептоспірози у здорових осіб контрольної групи (нг/мл; М ± m; n; p)

Час обстеження	Хворі з середньо-тяжким перебігом (перша група)	Хворі з тяжким перебігом (друга група)	Контрольна група	p
На час шпиталізації	n = 20	n = 20	n = 20	
	3,86 ± 0,38 ¹	4,23 ± 0,44 ¹	1,41 ± 0,18	p < 0,01
На сьомий день лікування	n = 15	n = 16	n = 20	
	4,95 ± 0,14 ¹	5,32 ± 0,32 ¹	1,41 ± 0,18	p < 0,01

Примітка. ¹ – p < 0,01 порівняно з контрольною групою за результатами попарного порівняння за критерієм U-test.

Виявлено вірогідно вище середнє значення показника ЕТ-1 у хворих першої групи порівняно з контрольною групою (p < 0,01). Таку ж відмінність фіксували між показниками ЕТ-1 у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу та контрольною групою (p < 0,01). Водночас не виявлено вірогідних відмінностей середнього значення показника ЕТ-1 між першою і другою групами як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування (p > 0,05).

У проспективному когортному дослідженні вивчали маркери ЕД у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, визначали концентрацію розчинного Е-селектину (soluble E-selectin – sE-selectin) і фактор Е. А. фон Віллебранда (von Willebrand factor - VWF) у плазмі крові. Констатовано значне зростання цих показників у хворих порівняно зі здоровими людьми. Концентрація VWF та sE-selectin у плазмі крові була підвищена упродовж 14 днів після початкових симптомів лептоспірозу. Концентрація sE-selectin корелювала зі смертністю, хоча й не спровокована кровотоцею [9].

Показники ЕТ-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз через сім днів від початку лікування, стратифікованих за ступенем його підвищення, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники ендотеліну-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз через сім днів від початку лікування, стратифікованих за ступенем його підвищення (пг/мл; $M \pm m$; n ; $\%$; p)

Групи хворих	Кількість хворих (n)	Ендотелін крові, пг/мл		
		<5,5	5,5–6,5	>6,5
Перша група	15	86,7 %	13,3 %	0 %
Друга група	16	56,2 %	25 %	18,8 %

Примітка. $p < 0,05$ за результатами порівняння за допомогою двостороннього F-критерію.

З'ясовано, що частка хворих із концентрацією ЕТ-1 у крові понад 5,5 пг/мл на сьомий день лікування серед хворих першої групи становить 13,3 %, тоді як серед хворих другої групи – 43,8 %, що вірогідно більше порівняно з першою групою ($p < 0,05$).

Виявлено кореляцію між певними показниками гуморального, клітинного імунітету, а також деякими показниками крові хворих і вмістом ЕТ-1 із різною тяжкістю лептоспірозу як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Результати показників гуморального та клітинного імунітету, а також деяких метаболітів крові хворих із середньотяжким і тяжким перебігом лептоспірозу, у яких виявлено кореляційні закономірності з ендотеліном-1 (пг/мл; мкмоль/л; $\%$; $M \pm m$; n ; r_s ; p)

Показники, їхні референтні значення	Хворі з середньотяжким перебігом лептоспірозу, перша група (n = 21)		Хворі з тяжким перебігом лептоспірозу, друга група (n = 22)		p^1	p^2
	$M \pm m$	кореляція з ЕТ-1 (r_s)	$M \pm m$	кореляція з ЕТ-1 (r_s)		
Лейкоцити на час шпиталізації, 10^9 /л	$10,79 \pm 1,00^1$	0,535 ²	$13,45 \pm 1,30^1$	не виявлено	>0,05	<0,05
Нейтрофіли на час шпиталізації, %	$71,81 \pm 2,58^1$	0,486 ²	$76,18 \pm 4,15^1$	не виявлено	>0,05	<0,05
Нейтрофіли на сьомий день лікування, %	$67,44 \pm 3,02^1$	не виявлено	$74,95 \pm 3,42^1$	0,709 ²	>0,05	<0,05
Лімфоцити на сьомий день лікування, %	$26,22 \pm 2,60^1$	не виявлено	$20,16 \pm 2,89^1$	-0,591 ²	>0,05	<0,05
CD 4+ у перший день лікування, %	$28,89 \pm 1,20^1$	не виявлено	$27,50 \pm 0,88^1$	0,478 ²	>0,05	<0,05
Титр антитіл до лептоспір у РМА	$575,00 \pm 112,00^1$	не виявлено	$860,00 \pm 165,00^1$	0,638 ²	>0,05	<0,05
Концентрація загального білірубину крові, мкмоль/л	$139,87 \pm 32,49^1$	не виявлено	$206,92 \pm 40,19^1$	-0,714 ²	>0,05	<0,05
Концентрація креатиніну крові, мкмоль/л	$158,14 \pm 13,45^1$	не виявлено	$633,45 \pm 63,63^1$	-0,459 ²	<0,05	<0,05

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ за результатами попарного порівняння між першою та другою групами за критерієм U-test; ² – $p < 0,05$ проведено кореляцію за методом Ч. Спірмена.

У хворих першої групи виявлено пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та кількістю лейкоцитів периферійної крові ($r_s = 0,535$, $p < 0,05$), а також пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та кількістю нейтрофілів ($r_s = 0,486$, $p < 0,05$), тоді як у хворих другої групи такої кореляції не було ($p > 0,05$). Водночас у хворих другої групи констатовано пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та показником CD4+ ($r_s = 0,478$, $p < 0,05$). Також у групі хворих із тяжким перебігом лептоспірозу зафіксовано пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування та кількістю нейтрофілів периферійної крові ($r_s = 0,709$, $p < 0,05$), та водночас оборотну кореляцію між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування та кількістю лімфоцитів ($r_s = -0,591$, $p < 0,05$).

У хворих на лептоспіроз другої групи була пряма кореляція між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування і титром антитіл до лептоспір у РМА ($r_s = 0,638$, $p < 0,05$), тобто що вищий показник ЕТ-1 у крові на сьомий день лікування, то вища концентрація протилептоспірозних антитіл.

Існує кореляція між концентрацією ЕТ-1 та деякими біохімічними показниками. Так, у хворих другої групи є оборотна кореляція між показником ЕТ-1 крові на час шпиталізації і концентрацією загального білірубину крові ($r_s = -0,714$, $p < 0,05$). У цій групі виявлено оборотну кореляцію між показником ЕТ-1 крові на час шпиталізації та концентрацією креатиніну крові ($r_s = -0,459$, $p < 0,05$). У хворих першої групи такої кореляції між концентрацією ЕТ-1 крові на час шпиталізації та показниками загального білірубину й креатиніну крові не фіксували ($p > 0,05$).

Як вияв ЕД у хворих на лептоспіроз вивчали показники, що опосередковано коригуються ET-1, зокрема, молекули клітинної адгезії, такі, як молекула міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1 - ICAM-1), молекула адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion molecule-1 - VCAM-1) та E-селектин (E-selectin), які призводять до захоплення, зв'язування та інфільтрації лейкоцитів. Мікросудинні ендотеліальні клітини мозку під впливом ET-1 посилюють експресію ICAM-1, VCAM-1 та E-selectin [13]. Цей каскад запальних подій, опосередкованих ET-1, посилює запалення та подальше передавання імунокомпетентних клітин в ушкоджену тканину [8].

Проаналізовано відмінності показника ET-1 крові хворих, показник ET-1 яких визначали двічі – на час шпиталізації і на сьомий день лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ендотеліну-1 у крові хворих на лептоспіроз під впливом семиденного лікування (пг/мл, М ± m; n; p)

Показник	Хворі з середньотяжким перебігом (перша група), n = 14		Хворі з тяжким перебігом (друга група), n = 14	
	перший день	сьомий день	перший день	сьомий день
Ендотелін, пг/мл	3,95 ± 0,51 ¹	4,96 ± 0,15	4,13 ± 0,57 ²	5,30 ± 0,36

Примітки: ¹ – $p < 0,01$ порівняно з концентрацією ET-1 на сьомий день лікування; за результатами попарного порівняння за критерієм U-test; ² – $p < 0,05$ порівняно з концентрацією ET-1 на сьомий день лікування; за результатами попарного порівняння за критерієм U-test.

З'ясовано, що у хворих першої групи під час перебування у стаціонарі спостерігали вірогідне зростання концентрації ET-1 крові – на час шпиталізації

середній показник ET-1 становив $3,95 \pm 0,51$ пг/мл, тоді як на сьомий день – $4,96 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,01$).

У хворих другої групи під час перебування у стаціонарі спостерігали вагоме зростання концентрації ET-1 крові, як і в першій групі. Так, якщо на час шпиталізації середній показник ET-1 крові становив $4,13 \pm 0,57$ пг/мл, то через сім днів лікування – $5,30 \pm 0,36$ пг/мл ($p < 0,05$).

У проспективному дослідженні, що охоплювало 20 ушпиталених хворих із тяжким лептоспірозом, яких порівнювали з 10 здоровими людьми, тяжкість хвороби визначали ураженням одного чи декількох органів або смертю. Концентрацію розчинних молекул клітинної адгезії у плазмі крові, що опосередковано коригується ET-1, оцінювали на час звернення та через місяць після виписання з лікарні. Концентрація sE-selectin та розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (soluble intercellular adhesion molecule – sICAM-1) була значно підвищена у хворих порівняно з контролем ($p < 0,0001$) і через місяць ($p < 0,0001$) із середніми значеннями 978,0 нг/мл (міжквартильний розмах – interquartile range (IQR) 787–1164; sE-selectin) та 1021,0 нг/мл (IQR 690–1428; sICAM-1). Виявлено значне підвищення концентрації sE-selectin та sICAM-1 у пацієнтів із лептоспірозом [15].

Висновки. В обох групах як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування спостерігали вірогідно вищий показник ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Визначено, що на сьомий день лікування концентрація ендотеліну-1 була вірогідно вищою у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, ніж у хворих із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). Виявлені закономірності свідчать про пряму кореляційну залежність інфекційного процесу у хворих на лептоспіроз між показником ендотеліну-1 і напруженістю всіх ланок імунітету. У хворих обох груп через сім днів лікування фіксували вірогідне зростання вмісту ендотеліну-1 ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Васильєва НА, Андрейчин МА. Лептоспіроз. Тернопіль: Укрмедкнига; 2016. 275 с. (Vasilieva NA, Andreychin MA. Leptospirosis. Ternopil: Ukrmedknyha; 2016. 275 p.)
2. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. J Mol Cell Cardiol. 2022;167:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
3. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. Curr Vasc Pharmacol. 2007;5(1):45-52. <https://doi.org/10.2174/15701610779317161>
4. Calvopiña M, Vásquez E, Coral-Almeida M, Romero-Alvarez D, Garcia-Bereguain MA, Orlando A. Leptospirosis: Morbidity, mortality, and spatial distribution of hospitalized cases in Ecuador. A nationwide study 2000-2020. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(5):e0010430. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010430>
5. Cerutti C, Ridley AJ. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. Exp Cell Res. 2017;358(1):31-38. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.003>
6. Costa ACTRB, Pereira CR, Sáfiadi T, Heinemann MB, Dorneles EMS. Climate influence the human leptospirosis cases in Brazil, 2007-2019: A time series analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2022;116(2):124-132. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tra092>
7. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: A commented review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2018;60:e23. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860023>
8. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. Life Sci. 2014;118(2):110-119. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.021>
9. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. J Infect. 2015;71(4):437-446. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016>
10. Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(3):H499-505. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00325.2011>

11. Libório AB, Braz MBM, Seguro AC, Meneses GC, Neves FM de O, Pedrosa DC et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(3):611-616. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0232>
12. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997;20(11 Suppl 2):II-3-10. <https://doi.org/10.1002/j.1932-8737.1997.tb00006.x>
13. McCarron RM, Wang L, Stanimirovic DB, Spatz M. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett.* 1993;156(1-2):31-34. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90432-K](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90432-K)
14. Piechota M, Banach M, Irzanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med.* 2007;22(4):232-239. <https://doi.org/10.1177/0885066607301444>
15. Raffray L, Giry C, Thirapathi Y, Reboux AH, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180474>
16. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
17. Strand TM, Löhmus M, Persson Vinnersten T, Rasbäck T, Sundström K, Bergström T et al. Highly Pathogenic *Leptospira* Found in Urban Brown Rats (*Rattus norvegicus*) in the Largest Cities of Sweden. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(12):779-781. <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1800>
18. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxford Med Case Reports.* 2017;2017(4):43-46. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx011>
19. Warnasekara J, Koralegedara I, Agampodi S. Estimating the burden of leptospirosis in Sri Lanka: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3655-y>

Стаття надійшла до редакції журналу 22.11.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування

Т. В. Телегіна, О. М. Зінчук

Вступ. Лептоспіроз – один із найпоширеніших зоонозів у світі. В основі патогенезу є ураження ендотелію судин. Порушення функцій ендотелію, виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) призводять до ушкодження клітинної мембрани, втрати судинної цілісності, ішемії, некрозу та розвитку дисфункції органів.

У літературі інформації про ЕД у хворих із лептоспірозом недостатньо, тож розроблення і стандартизація методів оцінювання дисбалансу ендотелію судин у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу є важливим завданням. Одним із основних маркерів ЕД є ендотелін-1 (ЕТ-1), визначення якого може стати дієвим інструментом для прогнозування тяжкості перебігу хвороби.

Мета. Дослідити показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю перебігу лептоспірозу та їхні зміни під впливом семиденного лікування.

Матеріали й методи. Вміст ЕТ-1 у сироватці крові хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом лептоспіроз, визначали методом імуноферментного аналізу. Абсолютні величини порівнювали з використанням критерію Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (U-test), відносні – за допомогою двостороннього критерію Р. Е. Фішера (F-критерій). Кореляційний аналіз здійснювали за методом Ч. Спірмена. Статистично вірогідною вважали відмінність, якщо $p < 0,05$.

Результати. Вміст ЕТ-1 визначали на час шпиталізації у перший день і через сім днів від початку лікування. Хворих ($n = 43$) поділили на дві групи залежно від тяжкості перебігу лептоспірозу: у першій групі – 21 хворий із середньотяжким перебігом, у другій – 22 хворих із тяжким перебігом. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. Під час обстеження хворих із лептоспірозом у обох групах концентрація ЕТ-1 була вірогідно вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Крім цього, частка хворих із концентрацією ЕТ-1 понад 5,5 пг/мл у крові на сьомий день лікування серед хворих першої групи становила 13,3 %, тоді як серед хворих другої групи – 43,8 %, що вірогідно більше порівняно з хворими із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). У хворих обох груп після семиденного лікування спостерігали вірогідне зростання концентрації ЕТ-1 ($p < 0,01$).

Висновки. Результати дослідження продемонстрували, що в обох групах як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування був вірогідно вищий показник ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Визначено, що на сьомий день лікування показник концентрації ендотеліну-1 був вірогідно вищим

у групі хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, ніж у хворих із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). У хворих обох груп через сім днів лікування спостерігали вірогідне зростання вмісту ендотеліну-1 ($p < 0,05$).

Ключові слова: лептоспіроз, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція.

Endothelin-1 Indices in Patients with Leptospirosis of Various Severity Degrees and Their Changes Under the Influence of Seven-Day Treatment

T. Telehina, O. Zinchuk

Introduction. Leptospirosis is one of the most common zoonoses in the world, pathogenesis of which is based on the damage of vascular endothelium. Violation of endothelial functions leads to damage of these cells plasma membranes, loss of vascular integrity, ischemia, necrosis, and, finally, the development of organ dysfunction. In current literature there is sparse information concerning endothelial dysfunction in patients with leptospirosis, therefore the development and standardization of methods for the assessment of vascular endothelium imbalance in patients with leptospirosis of different severity degrees is an urgent task. Detection of endothelin-1 (ET-1) one of the best markers of endothelial dysfunction, can become an important tool for predicting the severity of the disease.

The aim of the study. To investigate endothelin-1 indices in patients with leptospirosis of different severity degrees and to estimate their changes after the seven-day treatment.

Materials and methods. ET-1 content in the blood serum of patients with diagnosed leptospirosis was detected by ELISA method. Absolute values were compared using Mann-Whitney test (U-test); the results were statistically processed using Fisher's bilateral test (F-test). Correlation analysis was carried out according to Spearman's method. The difference was considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. endothelin-1 content was detected at time of hospitalization and after 7 days of leptospirosis treatment. Patients ($n = 43$) were divided into two groups depending on the severity of leptospirosis course: the first group with a moderate course included 21 patients; second group with a severe course included 22 patients; the control group consisted of 20 healthy individuals. Both groups of leptospirosis affected patients demonstrated significantly higher ET-1 concentration in comparison with the control group ($p < 0.01$). Moreover, the proportion of patients with high (> 5.5 pg/ml) concentration of ET-1 in the blood post the 7 days treatment was documented in 13.3 % patients of the first group, and 43.8 % patients of the second group ($p < 0.05$). It was also estimated that in both groups patients 7 days treatment of leptospirosis induced a credible increase in the concentration of ET-1 ($p < 0.05$).

Conclusions. Our results claim that at time of hospitalization and after 7 days treatment both groups of leptospirosis affected patients demonstrated significantly higher level of endothelin-1 in comparison to control group individuals ($p < 0.01$). 7 days of leptospirosis treatment caused a credible enhancement of ET-1 content ($p < 0.05$). Patients with a severe course of leptospirosis after 7 days treatment exposed significantly higher endothelin-1 concentration compared to patients with moderate course ($p < 0.05$).

Keywords: leptospirosis, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Відомости про авторів

1. Телегіна Тетяна Вікторівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра інфекційних хвороб (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)275-54-06); асистентка кафедри; м. Львів, вул. Станція Личаків, 1; +38(068)500-78-88; telegina.tania@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2314-0965>
2. Зінчук Олександр Миколайович; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра інфекційних хвороб (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)275-54-06); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; +38(066)732-83-89; olz.email@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2768-3994>