

Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 1(118), январь – февраль 2020 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап

проф. А.В. Абрамов (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, академик НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
академик НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
академик НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
N.H. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное профессиональное издание Украины категории «А», в котором публикуются результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора философии, доктора и кандидата наук. Область знаний – охрана здоровья (22); специальности: медицина – 222, педиатрия – 228, стоматология – 221, фармация, промышленная фармация – 226 (приказ МОН Украины № 1301 от 15.10.2019 г.)

Журнал включён в

WEB OF SCIENCE™

и другие международные наукометрические базы данных. Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 5 от 17.12.2019 г.
Подписан в печать
28.01.2020 г.

Редакция:

Начальник редакционно-издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полулан

Адрес редакции и издателя:

Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

Отпечатан

в типографии ООО «Х-ПРЕСС»,
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☞ Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 1/20.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 1 January – February 2020

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

© Запорожский медицинский журнал, 2020

Оригинальные исследования

Руденко К. В., Невмержицька Л. О., Дудник О. Ю., Фанта С. М., Данченко П. А., Курпаяніді І. М., Лазоришинець В. В.

Результати алкогольної септальної абляції в пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією та артеріальною гіпертензією

Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С.

Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

Немцова В. Д.

Вплив прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу на біологічний вік і темпи старіння при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу

Петелицька Л. Б., Яременко О. Б.

Клінічне значення визначення маркерів ураження судинної стінки при АНЦА-асоційованих васкулітах і вузликковому поліартеріїті

Кузьміна Г. П., Лазаренко О. М.

Взаємозв'язок між гіперферитинемією та клінічними проявами подагри

Недельська С. М., Кузнєцова О. Д.

Психологічна характеристика дітей, які хворі на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю та обсягу терапії

Гордіна М. А., Орловський В. Ф., Жаркова А. В., Руденко Т. М., Левченко Д. В.

Забезпеченість вітаміном D і показники фізичної активності, м'язової сили та маси в осіб старше за 60 років із саркопенією

Земляніцина О. В., Сінайко В. М., Савенков В. І., Кравчун П. П., Кравчун Н. О., Гончарова О. А.

Неінвазивні маркери фіброзу та еластографія в діагностиці тяжкості фіброзу у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольну жирову хворобу печінки

Пилипенко Г. С., Сірко А. Г., Ботіков В. В.

Хірургічне лікування бойових вогнепальних поранень дуральних венозних синусів, що поєднані з пошкодженням головного мозку: аналіз серії спостережень

Полковникова К. Ю.

Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза

Онщенко Н. В., Рябоконт Ю. Ю., Абрамов А. В.

Роль інтерлейкіну-10 і вплив поліморфізму гена, що його кодує, на перебіг інфекцій, які викликані вірусом varicella-zoster

Мірчук Б. М., Максимов Я. В.

Біометричний аналіз зубних рядів і положення зубів у пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів

Original research

4 Rudenko K. V., Nevmerzhitska L. O., Dudnyk O. Yu., Fanta S. M., Danchenko P. A., Kurpaianidi I. M., Lazoryshynets V. V.

The results of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension

11 Syvolap V. V., Novikov Ye. V., Potapenko M. S.
Influence of statin therapy on 24-hour blood pressure monitoring indices in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism

19 Nemtsova V. D.
Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus

25 Petelytska L. B., Yaremenko O. B.
Clinical value of determining the markers of vascular wall damage in patients with ANCA-associated vasculitis and polyarteritis nodosa

31 Kuzmina H. P., Lazarenko O. M.
Relationship between hyperferritinemia and clinical manifestations of gout

35 Nedelska S. M., Kuznietsova O. D.
Psychological characteristics of children with bronchial asthma depending on the level of control and therapeutic strategy

42 Hordina M. A., Orlovskiy V. F., Zharkova A. V., Rudenko T. M., Levchenko D. V.
Vitamin D status and physical performance, muscular strength and mass in older adults with sarcopenia

48 Zemlianitsyna O. V., Sinaiko V. M., Savenkov V. I., Kravchun P. P., Kravchun N. O., Goncharova O. A.
Non-invasive fibrosis markers and elastography in diagnosis of fibrosis severity in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

54 Pylypenko H. S., Sirko A. H., Botikov V. V.
Surgical management of battle gunshot injuries to the dural venous sinuses, combined with brain injury: an analysis of series of observations

60 Polkovnikova K. Yu.
Age-dependent characteristics of specialized scale parameters in subarachnoidal hemorrhage of non-traumatic etiology

66 Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V.
The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus

72 Mirchuk B. M., Maksymov Ya. V.
Biometric analysis of the dental arches and teeth position in partially edentulous patients

Оригинальные исследования

**Жабченко І. А., Корнієць Н. Г.,
Тертична-Телюк С. В.**

Гормонально-метаболическі особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб

Хоміцький М. Є.

Характеристики соціально-комунікативної поведінки пацієнтів з ендогенними психозами у станах ремісії / інтермісії в контексті постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій

Белов О. О., Пшук Н. Г.

Гендерні та вікові особливості клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів на сучасному етапі

**Шевяков О. В., Дорошенко Е. Ю., Михалюк Є. Л.,
Приходько В. В., Ляхова І. М., Ніканоров О. К.,
Малахова С. М., Гурєєва А. М.**

Особливості соціально-психологічної реабілітації спортсменів-паралімпійців, які спеціалізуються в пауерліфтингу

Чорний В. М.

Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву *in vitro* щодо клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів

Носівець Д. С., Мамчур В. Й., Опришко В. І.

Вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі

**Шевчук О. О., Тодор І. М., Родіонова Н. К., Посохова К. А.,
Ніколаєв В. Г.**

Дослідження мієлопротекторної активності препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора та ентеросорбції в щурів із перещепленою карциномою Герена

Обзоры

**Пупін Т. І., Немеш О. М., Гонта З. М., Шилівський І. В.,
Мороз К. А., Бумбар О. І.**

Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією

**Чорномидз А. В., Боярчук О. Р., Олещук О. М.,
Чорномидз І. Б.**

Використання бактерійних препаратів у лікуванні алергічних захворювань: аргументи «за» та «проти»

Клинический случай

**Разнатовська О. М., Нореико С. Б., Федорець А. В.,
Потапенко М. С., Грекова Т. А.**

Коморбідність у фтизіатричній практиці: мультирезистентний туберкульоз і рак гортані (2 клінічні випадки)

Original research

**79 Zhabchenko I. A., Korniiets N. H.,
Tertychna-Teliuk S. V.**

Hormonal and metabolic features of the placental complex in pregnant women-displaced persons

86 Khomitskyi M. Ye.

Characteristics of the social-communicative behavior of patients with endogenous psychoses with an episodic course in the context of post-manifestation pathopersonological transformations

91 Belov O. O., Pshuk N. H.

Gender and age features of clinical and psychopathological phenomenology of depressive disorders in modern times

**96 Sheviakov O. V., Doroshenko E. Yu., Mykhaliuk Ye. L.,
Prykhodko V. V., Liakhova I. M., Nikanorov O. K.,
Malakhova S. M., Hurieieva A. M.**

Features of social-psychological rehabilitation of sportsmen-paralympians specialized in powerlifting

103 Chorny V. M.

Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms

107 Nosivets D. S., Mamchur V. Yo., Opryshko V. I.

Diclofenac sodium effects on spontaneous behavioral activity of rats with osteoarthritis and concomitant hypothyroidism

**112 Shevchuk O. O., Todor I. M., Rodionova N. K., Posokhova K. A.,
Nikolaev V. H.**

Myeloprotective activity of granulocyte-colony stimulating factor drugs and enterosorption in rats grafted with Guerin carcinoma

Review

**122 Pupin T. I., Nemesh O. M., Honta Z. M., Shylivskyi I. V.,
Moroz K. A., Bumbar O. I.**

Modern aspects of generalized periodontitis treatment in patients with a somatic pathology

**129 Chornomydz A. V., Boyarchuk O. R., Oleshchuk O. M.,
Chornomydz I. B.**





Use of bacterial drugs for allergic diseases treatment: pros and cons

Case report

**138 Raznatovska O. M., Noreiko S. B., Fedorets A. V.,
Potapenko M. S., Hrekova T. A.**

Comorbidity in phthisiatric practice: multidrug-resistant tuberculosis and laryngeal cancer (2 case reports)

Результати алкогольної септальної абляції в пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією та артеріальною гіпертензією

К. В. Руденко*^{1,A,F}, Л. О. Невмержицька^{1,A,B,C} , О. Ю. Дудник^{1,D,E} , С. М. Фанта^{1,B} ,
П. А. Данченко^{2,D}, І. М. Курпаяніді^{3,F}, В. В. Лазоршинець^{1,F} 

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ³КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

гіпертрофічна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, алкогольна септальна абляція.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 4–10

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194463

*E-mail: kostyantyn.rudenko@gmail.com

Мета роботи – вивчити вплив артеріальної гіпертензії на результати лікування пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) методом алкогольної септальної абляції (АСА) в безпосередньому та віддаленому періодах спостереження.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 115 пацієнтів із ГКМП, яким виконали первинну ізольовану процедуру АСА в 2009–2018 рр. в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Пацієнтів поділили на 2 групи: 44 (38,3 %) особи із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), 71 (61,7 %) – без неї.

Результати. Доведено статистично значуще зменшення градієнта систолічного тиску, мітральної регургітації, функціонального класу за NYHA в обох групах у безпосередньому й віддаленому періодах. Спостерігали статистично значуще збільшення повних блокад правої ніжки пучка Гіса в обох групах, а кількість імплантованих штучних водіїв ритму серця з приводу повної атріовентрикулярної блокади в пацієнтів після проведення АСА статистично значущо не збільшилася.

У безпосередньому періоді серед хворих з АГ 31 (70,4 %) пацієнт мав хороший результат, 3 (6,8 %) – умовно незадовільний, 10 (22,7 %) – незадовільний. Серед хворих без АГ хороший результат мали 42 пацієнти (59,1 %), умовно незадовільний – 3 (4,2 %), незадовільний – 26 (36,6 %). У віддаленому періоді серед пацієнтів з АГ 32 (80,0 %) хворих мали хороший гемодинамічний результат, 1 (2,5 %) – умовно незадовільний, 7 (17,5 %) – незадовільний; серед пацієнтів без АГ – 43 (64,2 %), 4 (6,0 %) та 20 (29,8 %) пацієнтів відповідно. Не виявили статистично значущу різницю за гемодинамічними результатами між групами ані в безпосередньому, ані у віддаленому періоді.

Висновки. Результати дослідження показали, що супутня артеріальна гіпертензія в пацієнтів з обструктивною формою ГКМП після АСА не впливає на безпосередні та віддалені показники градієнта систолічного тиску у ВТЛШ, мітральної недостатності, товщини МШП, функціонального класу за NYHA, частоту виникнення нелетальних ускладнень (повної блокади правої ніжки пучка Гіса, повної атріовентрикулярної блокади), летальність.

Key words:

hypertrophic cardiomyopathy, hypertension, catheter ablation.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 4–10

The results of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension

K. V. Rudenko, L. O. Nevmerzhitska, O. Yu. Dudnyk, S. M. Fanta, P. A. Danchenko, I. M. Kurpaianidi, V. V. Lazoryshynets

Objective: to study the impact of arterial hypertension on the results of treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with alcohol septal ablation (ASA) in short-term and long-term follow-up.

Materials and methods. The study included 115 patients with HCM who underwent primary isolated ASA during 2009–2018 years at Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine and were divided into 2 groups: 44 (38.3 %) with accompanying arterial hypertension (AH) and 71 (61.7 %) without it.

Results. Statistically significant decreases in the systolic pressure gradient, mitral regurgitation, NYHA functional class in both groups within short- and long-term periods were proved. There was a statistically significant increase in complete right-bundle branch blocks in both groups, whereas the quantity of implanted pacemakers due to complete AV-block in patients after ASA did not increase statistically.

Among the patients with AH, 31 patients (70.4 %) had good result, 3 (6.8 %) – relatively unsatisfactory, 10 (22.7 %) – unsatisfactory in the short-term period. Among the patients without AH, the good result had 42 patients (59.1 %), relatively unsatisfactory – 3 (4.2 %), unsatisfactory – 26 (36.6 %). In the long-term period, among the patients with AH, 32 (80.0 %) had good hemodynamic result, 1 (2.5 %) – relatively unsatisfactory, 7 (17.5 %) – unsatisfactory; among the patients without AH – 43 (64.2 %), 4 (6.0 %) and 20 (29.8 %) patients, respectively. There was no statistically significant difference in results between two groups neither in short-term, nor in the long-term period.

Conclusions. The results of the study showed that comorbid arterial hypertension in patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy who underwent ASA does not affect the short- and long-term parameters of the systolic pressure gradient in left ventricular outflow tract, mitral insufficiency, interventricular septum thickness, NYHA functional class, rate of non-fatal outcomes (complete right-bundle branch block, complete AV-block), mortality.

Результаты алкогольной септальной абляции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и артериальной гипертензией

К. В. Руденко, Л. А. Невмержицкая, А. Ю. Дудник, С. М. Фанта, П. А. Данченко, И. Н. Курпаяниди, В. В. Лазоришинец

Цель работы – изучить влияние артериальной гипертензии на результаты лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) методом алкогольной септальной абляции (АСА) в непосредственном и отдаленном периодах наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включили 115 пациентов с ГКМП, которым выполнена первичная изолированная процедура АСА в 2009–2018 гг. в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины». Больных поделили на 2 группы: 44 (38,3 %) с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), 71 (61,7 %) – без нее.

Результаты. Доказано статистически значимое снижение градиента систолического давления, митральной регургитации, функционального класса NYHA в обеих группах в непосредственном и отдаленном периодах. Наблюдали статистически значимое увеличение полных блокад правой ножки пучка Гиса в обеих группах, а количество имплантированных искусственных водителей ритма сердца по причине полной атриовентрикулярной блокады у пациентов после проведения АСА статистически значимо не увеличилось.

В непосредственном периоде среди больных с АГ у 31 (70,4 %) пациента отмечен хороший результат, у 3 (6,8 %) – условно неудовлетворительный, у 10 (22,7 %) – неудовлетворительный. Среди больных без АГ хороший результат имели 42 (59,1 %) пациента, условно неудовлетворительный – 3 (4,2 %), неудовлетворительный – 26 (36,6 %). В отдаленном периоде среди пациентов с АГ 32 (80,0 %) пациента имели хороший гемодинамический результат, 1 (2,5 %) – условно неудовлетворительный, 7 (17,5 %) – неудовлетворительный; среди пациентов без АГ – 43 (64,2 %), 4 (6,0 %) и 20 (29,8 %) соответственно. Статистически значимая разница между двумя группами не установлена ни в непосредственном, ни в отдаленном периоде.

Выводы. Результаты исследования показали, что сопутствующая артериальная гипертензия у пациентов с обструктивной формой ГКМП после АСА не влияет на непосредственные и отдаленные показатели градиента систолического давления в ВТЛЖ, митральной недостаточности, толщины МЖП, функционального класса NYHA, частоту возникновения нелепальных осложнений (полной блокады правой ножки пучка Гиса, полной атриовентрикулярной блокады), летальность.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – генетично детерміноване первинне захворювання міокарда, що характеризується асиметричною гіпертрофією міжшлуночкової перегородки різної локалізації, збільшенням розмірів стулок мітрального клапана, затримкою проведення збудження в зоні гіпертрофії, стадійністю перебігу з наступним внутрішньосерцевим порушенням гемодинаміки та високим ризиком раптової смерті (Г. Книшов, В. Лазоришинець та ін., 2013).

Артеріальна гіпертензія – одне з найбільш поширених серцево-судинних захворювань, що діагностують у 30 % осіб у дорослій популяції. ГКМП має поширеність 0,2 % (1 на 500) у загальній популяції. Отже, можна очікувати, що майже третина пацієнтів із ГКМП мають супутню артеріальну гіпертензію.

Хворі на ГКМП і гіпертензію є, як правило, старшими, ніж ті, які мають нормотензію, та звертаються за медичною допомогою у віці після 60 років. Це відповідає збільшенню поширеності гіпертензії в літніх людей порівняно з загальною популяцією.

Пацієнти з ГКМП і системною артеріальною гіпертензією становлять складне терапевтичне та діагностичне завдання для клініцистів. Хоча вазодилататори є найефективнішими та найкраще переносяться пацієнтами для лікування артеріальної гіпертензії, для хворих з обструктивною та необструктивною формами ГКМП ці препарати можуть бути небезпечними. У пацієнтів з обструктивною формою вазодилататори можуть викликати симптоми серцевої недостатності, стенокардії або синкопе, зменшуючи перед- і післянавантаження та збільшуючи обструкцію у вихідному тракті лівого шлуночка. У деяких пацієнтів із необструктивною формою ГКМП, а особливо тих, які мають малий кінцево-діаголічний розмір лівого шлуночка, зменшення переднавантаження

може спричинити зменшення ударного об'єму та спровокувати виникнення симптомів [1].

Пацієнти з ГКМП і системною артеріальною гіпертензією мають суттєвіше порушення функції міокарда лівого шлуночка, що погіршує прогноз щодо раннього розвитку серцевої недостатності [2].

Дані Фремінгемського дослідження показали: в загальній популяції безсимптомні пацієнти з помірною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) можуть мати мутації саркомерних білків, що пов'язані з виникненням ГКМП [3]. Інша гіпотеза полягає в тому, що підвищення систолического артеріального тиску, яке спостерігали в пацієнтів із ГКМП, може виникати при швидкому вигнанні крові в ранню систолу, до того, як відбудеться обструкція ЛШ. Отже, в пацієнтів з обструктивною ГКМП може бути гемодинамічний компонент артеріальної гіпертензії [1].

Реєстр Euro-ASA [4] демонстрував низьку перипроцедурну та довгострокову смертність після АСА в загальній популяції. Це втручання забезпечило тривале полегшення симптомів і зменшення обструкції ЛШ у відібраних і симптомних пацієнтів з обструктивною ГКМП. Оскільки постпроцедурна обструкція, ймовірно, пов'язана з гіршим функціональним станом і прогнозом, оптимальна терапія повинна бути орієнтована на усунення градієнта вихідного тракту ЛШ.

Ch.-Y. Li та Y.-Q. Shi [5] у дослідженні 224 пацієнтів, яким виконали АСА, встановили, що артеріальна гіпертензія була незалежним фактором ризику ускладнень, що пов'язані з процедурою АСА. Ускладнення, які отримали: серцева смерть, кардіогенний шок, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, фібриляція шлуночків, повна АВ блокада, повна блокада правої ніжки пучка Гіса, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, а також

Ключевые слова:
гипертрофическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, алкогольная септальная абляция.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 4–10

ускладнення, що пов'язані з пункцією. Автори дійшли до висновку, що виконання АСА може бути безпечнішим та ефективнішим, якщо виконується тільки в експертних центрах.

Для нормалізації гемодинаміки в пацієнтів із ГКМП нині широко застосовують хірургічне лікування або алкогольну септальну абляцію як альтернативний метод лікування [6]. АСА забезпечує полегшення симптомів і тривалість життя, що зрівняна з загальною популяцією [7].

Вплив артеріальної гіпертензії на результати алкогольної септальної абляції (АСА) при ГКМП описані недостатньо. Оскільки чимала частка пацієнтів із ГКМП, яким виконують АСА, мають артеріальну гіпертензію, доцільно визначити, чи є достатньо ефективним застосування цього методу лікування в таких пацієнтів.

Мета роботи

Визначити вплив артеріальної гіпертензії на результати лікування пацієнтів із ГКМП після алкогольної септальної абляції в безпосередньому й віддаленому періодах спостереження.

Матеріали і методи дослідження

За період 2009–2018 рр. у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у відділі лікування серцевої недостатності та трансплантації серця виконали 115 первинних ізольованих процедур алкогольної септальної абляції пацієнтам із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП). Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) мали 44 (38,3 %) особи, без неї – 71 (61,7 %) хворий. Середній вік становив $57,02 \pm 9,30$ року та $41,66 \pm 15,40$ року відповідно. У групі з АГ 25 (56,8 %) жінок і 19 (43,2 %) чоловіків, у групі без АГ – 31 (43,7 %) та 40 (56,3 %) відповідно. Хворі на АГ утворили групу дослідження, без АГ – порівняння.

Період спостереження віддалених результатів після АСА становив у пацієнтів з АГ $42,78 \pm 23,70$ місяця, в пацієнтів без АГ – $42,69 \pm 28,80$ місяця. У віддаленому періоді у групі пацієнтів з АГ проаналізували дані 40 хворих, у групі без АГ – 67 хворих. В обох групах вибули зі спостереження по 4 пацієнти: по 1 померли в безпосередньому періоді, по 3 не з'явилися на повторні візити.

У цих групах пацієнтів для оцінювання ефективності процедури виконали дослідження гемодинамічних і морфометричних показників із використанням ехокардіографії (на апараті General Electric), функціональних класів за NYHA в доопераційному, безпосередньому й віддаленому післяопераційному періодах. Показники порівнювали як всередині груп, так і за групами загалом.

Результати

У групі пацієнтів з АГ, як і в групі без неї, в безпосередньому періоді відбулося статистично значуще зменшення таких показників: градієнта систолічного тиску у вихідному тракті лівого шлуночка (ГСТ у ВТЛШ) – з $85,82 \pm 34,00$ мм рт. ст. до $40,05 \pm 24,00$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) і з $86,60 \pm 38,20$ мм рт. ст. до $44,60 \pm 25,70$ мм

рт. ст. ($p = 0,001$) відповідно; мітральної регургітації – з $1,91 \pm 0,60$ (+) до $1,32 \pm 0,40$ (+) ($p = 0,001$) і з $1,92 \pm 0,60$ (+) до $1,41 \pm 0,50$ (+) ($p = 0,001$) відповідно.

Товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) у безпосередньому періоді залишилася без значущої динаміки, оскільки остаточно постінфарктний рубець унаслідок АСА формується протягом 3 місяців. Статистичну динаміку за товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) також не спостерігали, бо ремоделювання лівого шлуночка та зменшення цього показника відбувається протягом тривалого часу унаслідок зниження ГСТ у ВТЛШ та оптимальної медикаментозної терапії. Тому остаточно ці показники можна оцінити тільки у віддаленому періоді (табл. 1).

Динаміка решти досліджуваних морфометричних показників (кінцево-діастолічного індексу (КДІ), кінцево-сistolічного індексу (КСІ), ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ), розміру лівого передсердя, тиску у правому шлуночку) в безпосередньому періоді спостереження також не є статистично значущою ($p > 0,05$).

Під час порівняння досліджуваних гемодинамічних і морфометричних показників, що отримані в безпосередньому періоді після АСА, в пацієнтів з і без АГ статистично значущу різницю не встановили ($p > 0,05$). Це свідчить про відсутність впливу супутньої артеріальної гіпертензії на безпосередні показники після АСА в пацієнтів із ГКМП.

Для оцінювання гемодинамічних результатів у пацієнтів після АСА як основний показник обрали значення ГСТ у ВТЛШ. Відповідно до його значень розрізняли хороші, умовно незадовільні та незадовільні результати. Хорошим вважали результат зі зменшенням ГСТ у ВТЛШ до <50 мм рт. ст.; умовно незадовільним – зменшення більше ніж удвічі порівняно з вихідним, але з залишковим значенням ≥ 50 мм рт. ст.; незадовільним – залишковий ГСТ >50 мм рт. ст. при його зменшенні менше ніж удвічі від вихідного.

У безпосередньому періоді отримали такі результати: серед хворих на АГ 31 (70,4 %) пацієнт мав хороший результат, 3 (6,8 %) – умовно незадовільний, 10 (22,7 %) – незадовільний; серед хворих без АГ хороший результат мали 42 (59,1 %) пацієнти, умовно незадовільний – 3 (4,2 %), незадовільний – 26 (36,6 %).

Порівнюючи гемодинамічні результати в безпосередньому періоді після АСА між цими двома групами пацієнтів, статистично значущу різницю не встановили ($p > 0,05$). Отже, незадовільні гемодинамічні результати після АСА не пов'язані з супутньою артеріальною гіпертензією.

Велика частка незадовільних результатів (22,7 % хворих на АГ і 36,6 % пацієнтів без АГ) у структурі цієї популяції пацієнтів може бути пов'язана з вихідною важкістю їхнього стану, анатомічними особливостями проходження септальних гілок ПМШГ ЛКА, які обрані для абляції, поширеністю гіпертрофії МШП, органічними ураженнями міокарда ЛШ (уже наявним вираженим фіброзом) і мітрального клапана (вираженим кальцинозом).

Для цих груп пацієнтів виконали дослідження динаміки ступеня мітральної недостатності (МНД). Серед хворих з і без АГ відбулося статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із МНД I ст. унаслідок суттєвого зменшення кількості пацієнтів із МНД II ст. із покращен-

Таблиця 1. Гемодинамічні та морфометричні показники пацієнтів з і без АГ після АСА в безпосередньому періоді спостереження

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ (n = 44)			Пацієнти без АГ (n = 71)		
	До процедури АСА	Безпосередній період	p	До процедури АСА	Безпосередній період	p
ГСТ у ВТЛШ, мм рт. ст.	85,82 ± 34,00	40,05 ± 24,00	0,001*	86,6 ± 38,2	44,6 ± 25,7	0,001*
Мітральна регургітація, +	1,91 ± 0,60	1,32 ± 0,40	0,001*	1,92 ± 0,60	1,41 ± 0,50	0,001*
Товщина МШП, см	2,35 ± 0,40	2,1 ± 0,5	0,207	2,45 ± 0,40	2,2 ± 0,6	0,235
Товщина ЗС, см	1,29 ± 0,30	1,15 ± 0,40	0,353	1,27 ± 0,30	1,23 ± 0,40	0,597

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів до та в безпосередньому періоді після проведення процедури АСА, n (%)

ФК	Пацієнти з АГ (n = 44)			Пацієнти без АГ (n = 71)		
	До процедури	Безпосередній період	p	До процедури	Безпосередній період	p
I	0	7 (15,9 %)	0,006*	0	20 (28,2 %)	0,0001*
II	20 (45,4 %)	28 (63,6 %)	0,088	36 (50,7 %)	35 (49,3 %)	0,867
III	23 (52,3 %)	8 (18,2 %)	0,001*	35 (49,3 %)	15 (21,1 %)	0,0001*
IV	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0,998	0	1 (1,4 %)	0,317

Таблиця 3. Гемодинамічні та морфометричні показники пацієнтів з і без АГ після АСА у віддаленому періоді спостереження

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ			Пацієнти без АГ		
	До процедури (n = 44)	Віддалений період (n = 40)	p	До процедури (n = 71)	Віддалений період (n = 67)	p
ГСТ у ВТЛШ, мм рт. ст.	85,82 ± 34,00	30,88 ± 24,10	0,0001*	86,60 ± 38,2	41,16 ± 29,30	0,0001*
Мітральна регургітація, +	1,91 ± 0,6	1,36 ± 0,50	0,0001*	1,92 ± 0,60	1,37 ± 0,40	0,0001*
Товщина МШП, см	2,35 ± 0,40	2,09 ± 0,40	0,004*	2,45 ± 0,40	2,15 ± 0,50	0,003*
Товщина ЗС, см	1,29 ± 0,30	1,26 ± 0,20	0,588	1,27 ± 0,30	1,03 ± 0,40	0,001*
Розмір лівого передсердя, см	4,79 ± 0,50	4,62 ± 0,50	0,136	4,68 ± 0,60	4,44 ± 0,60	0,024*

ням у них показника зворотного току на мітральному клапані до значення I ст. Так, кількість хворих із МНД I ст. збільшилася з 3 (6,8 %) до 24 (54,5 %) ($p = 0,0001$) серед пацієнтів з АГ і з 9 (12,7 %) до 31 (43,7 %) ($p = 0,0001$) серед пацієнтів без АГ. Кількість хворих із МНД II ст. зменшилася з 34 (77,3 %) до 18 (40,9 %) ($p = 0,0001$) та з 58 (81,7 %) до 39 (54,9 %) ($p = 0,0001$) відповідно. Статистично значущу динаміку за кількістю пацієнтів із МНД III ст. в обох групах не спостерігали: з 7 (15,9 %) до 2 (4,5 %) ($p = 0,077$) та з 4 (5,6 %) до 1 (1,4 %) ($p = 0,171$) відповідно.

Порівнюючи кількість пацієнтів із I–III ст. мітральної недостатності в безпосередньому періоді у групі з АГ і без неї, не встановили статистично значущу різницю ($p > 0,05$). Отже, наявність АГ у пацієнтів із ГКМП не впливає на ступінь мітральної недостатності в безпосередньому періоді після АСА.

До виконання АСА та в безпосередньому періоді після в обох групах дослідили характеристики серцевого ритму. Так, виявили статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із повною блокадою правої ніжки пучка Гіса (ПБПНПГ): з 1 (2,3 %) до 16 (36,4 %) ($p = 0,0001$) серед хворих на АГ; з 2 (2,8 %) до 16 (22,5 %) ($p = 0,0001$) серед хворих без неї.

У цих когортах пацієнтів у результаті поділу хворих, яким штучний водій ритму серця (ШВРС) встановлено у доопераційному періоді для лікування ГКМП як метод корекції динамічної обструкції у ВТЛШ, не відбулося статистично значущого збільшення кількості пацієнтів, яким пристрій був встановлений із приводу повної атріовентрикулярної (АВ) блокади в безпосередньому періоді. Так, серед хворих з АГ кількість таких пацієнтів збільшилася з 2 (4,5 %) до 7 (15,9 %) ($p = 0,077$), серед хворих без АГ – з 4 (5,6 %) до 9 (12,7 %) ($p = 0,145$).

Решта досліджуваних показників (кількість пацієнтів із синусовим ритмом, із ФП, ТП, АВ блокадою, БЛНПГ) не мала статистично значущої динаміки всередині груп.

Під час порівняння всіх названих характеристик ритму між групами в безпосередньому періоді статистично значущу різницю не визначили. Отже, наявність супутньої артеріальної гіпертензії не є фактором ризику виникнення порушень ритму серця та провідності (ПБЛНПГ, повних АВ блокад з імплантацією надалі ШВРС) у пацієнтів із ГКМП після АСА.

У пацієнтів до та після АСА оцінили функціональний стан за класифікацією NYHA. В обох групах пацієнтів виконали порівняльний аналіз кількості хворих із I–IV ФК до процедури та в безпосередньому періоді.

Серед пацієнтів з АГ відбулося статистично значуще збільшення кількості хворих із I ФК (з 0 до 7 (15,9 %), $p = 0,006$) та значуще зменшення осіб із III ФК (із 23 (52,3 %) до 8 (18,2 %), $p = 0,001$) внаслідок поліпшення функціонального стану в післяопераційному періоді.

Серед пацієнтів без АГ також спостерігали статистично значуще збільшення кількості хворих із I ФК (з 0 до 20 (28,2 %), $p = 0,0001$) і значуще зменшення пацієнтів із III ФК (із 35 (49,3 %) до 15 (21,1 %), $p = 0,0001$).

Статистично значущу динаміку за кількістю пацієнтів із II та IV ФК в обох групах не спостерігали ($p > 0,05$) (табл. 2).

Отже, проведення АСА в пацієнтів із ГКМП і з АГ, і без неї має суттєвий сприятливий вплив на поліпшення функціонального стану хворих.

Летальність у безпосередньому періоді спостереження становила у групі хворих з АГ – 1 (2,3 %) пацієнт (помер через 10 годин після АСА в результаті кардіогенного шоку); у групі без АГ – 1 (1,4 %) пацієнт (помер через 1 годину після АСА в результаті асистолії).

За результатами безпосереднього періоду спостереження остаточно оцінити ефективність проведення АСА неможливо, оскільки ще не відбулося ремоделювання міокарда та формування постінфарктного рубця. Тому є необхідність аналізу даних віддаленого періоду спостереження.

У віддаленому періоді спостереження отримали дані гемодинаміки та морфометрії в пацієнтів з і без АГ, що свідчать про статистично значуще зменшення таких показників: градієнта систолічного тиску у вихідному тракці лівого шлуночка (ГСТ у ВТЛШ) із $85,82 \pm 34,00$ мм рт. ст. до $30,88 \pm 24,10$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$) та з $86,60 \pm 38,20$ мм рт. ст. до $41,16 \pm 29,30$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$) відповідно; мітральної регургітації з $1,91 \pm 0,60$ (+) до $1,36 \pm 0,50$ (+) ($p = 0,0001$) та з $1,92 \pm 0,60$ (+) до $1,37 \pm 0,40$ (+) ($p = 0,0001$) відповідно; товщини міжшлуночкової перетинки з $2,35 \pm 0,40$ см до $2,09 \pm 0,40$ см ($p = 0,004$) та з $2,45 \pm 0,40$ см до $2,15 \pm 0,50$ см ($p = 0,003$) відповідно. Статистично значуще зменшення товщини задньої стінки лівого шлуночка та розміру лівого передсердя спостерігали тільки в пацієнтів без АГ – з $1,27 \pm 0,30$ см до $1,03 \pm 0,40$ см ($p = 0,001$) та з $4,68 \pm 0,60$ см до $4,44 \pm 0,60$ см ($p = 0,024$) відповідно.

У пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією не відбулося значущого зменшення цих показників унаслідок впливу на них підвищеного артеріального тиску.

Різниця за динамікою решти досліджуваних показників (КДІ, КСІ, УІ, ФВ, тиск у ПШ) у віддаленому періоді спостереження статистично незначуща (табл. 3).

Під час порівняльного аналізу всіх досліджуваних гемодинамічних і морфологічних показників, що отримані у віддаленому періоді спостереження після АСА, в пацієнтів з і без АГ статистично значущу різницю не визначили ($p > 0,05$).

Під час оцінювання гемодинамічних результатів після АСА у хворих з і без АГ у віддаленому періоді спостереження пацієнти були поділені на ті самі групи, що й у безпосередньому післяопераційному періоді.

У віддаленому періоді серед пацієнтів з АГ 32 (80,0 %) особи мали хороший гемодинамічний результат, 1 (2,5 %) – умовно незадовільний, 7 (17,5 %) – незадовільний; серед пацієнтів без АГ – 43 (64,2 %), 4 (6,0 %) та 20 (29,8 %) пацієнтів відповідно.

Отже, порівнюючи гемодинамічні результати у віддаленому періоді з тими, що отримані в безпосередньому, дійшли до висновку, що в обох групах статистично значущо кількість пацієнтів із хорошими, умовно незадовільними та незадовільними результатами не відрізнялася ($p > 0,05$). Це свідчить про однаково стійкий позитивний вплив АСА на значення ГСТ у ВТЛШ, рівень якого є критерієм ефективності процедури в пацієнтів з АГ, і нормальним артеріальним тиском.

Порівняння отриманих у віддаленому періоді гемодинамічних результатів хворих з і без АГ показало: статистично значущої різниці в кількості пацієнтів із хорошими, умовно незадовільними та незадовільними результатами між цими групами також не було ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність впливу супутньої артеріальної гіпертензії на віддалені результати після АСА в пацієнтів із ГМКП.

Для груп пацієнтів з і без артеріальної гіпертензії зберігалася спільна динаміка щодо змін ступеня міт-

ральної недостатності у віддаленому періоді після АСА порівняно зі значеннями до проведення процедури. У хворих з і без АГ відбулося статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із I ст. МНд (із 3 (6,8 %) до 21 (52,5 %), $p = 0,0001$) та з 9 (12,7 %) до 30 (44,8 %), $p = 0,0001$ відповідно) внаслідок значущого зменшення кількості пацієнтів із II ст. МНд (з 34 (77,3 %) до 17 (42,5 %), $p = 0,001$) та з 58 (81,7 %) до 36 (53,7 %), $p = 0,0001$ відповідно) з покращенням у них показника зворотного току на мітральному клапані до значення I ст. Статистично значущу динаміку за кількістю пацієнтів із МНд III ст. в обох групах не спостерігали.

У групі пацієнтів з АГ (як і у групі без неї) не відбулися значущі зміни за кількістю пацієнтів із I–III ст. МНд під час порівняння значень, що отримані в безпосередньому та віддаленому післяопераційному періодах ($p > 0,05$). Це свідчить про стійкість досягнутого ефекту покращення ступеня мітральної недостатності в пацієнтів після АСА протягом усього періоду віддаленого спостереження.

У віддаленому періоді спостереження статистично значущу різницю за кількістю пацієнтів із МНд I–III ст. між групами хворих з і без АГ не визначили ($p > 0,05$). Отже, наявність супутньої артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ГМКП не впливає на ступінь мітральної недостатності у віддаленому періоді після АСА.

Аналізуючи характеристики серцевого ритму, встановили, що при порівнянні показників до проведення процедури АСА та у віддаленому післяопераційному періоді в обох групах, як і в безпосередньому періоді, отримали статистично значуще збільшення тільки кількості пацієнтів із повною блокадою правої ніжки пучка Гіса: з 1 (2,3 %) до 13 (32,5 %) ($p = 0,0001$) серед хворих на АГ та з 2 (2,8 %) до 17 (25,4 %) ($p = 0,0001$) у пацієнтів без неї.

У випадку такого розподілу хворих з імплантованими ШВРС до процедури у віддаленому періоді на групи пацієнтів з і без АГ статистично значущу різницю при порівнянні з показниками до процедури також не визначили. Серед пацієнтів з АГ відбулося збільшення кількості таких хворих із 2 (2,4 %) до 6 (15,0 %) ($p = 0,109$), а серед пацієнтів без АГ – із 4 (5,6 %) до 9 (13,4 %) ($p = 0,120$).

Решта досліджуваних показників ритму – також без статистично значущої динаміки всередині груп.

Порівнюючи досліджувані характеристики серцевого ритму між групами з і без АГ у віддаленому періоді після АСА, статистично значущу різницю не виявили. На підставі цього можна зробити висновок про відсутність впливу супутньої артеріальної гіпертензії на серцевий ритм у пацієнтів із ГМКП у віддаленому періоді після АСА, зокрема на виникнення післяопераційних ускладнень – повної атріовентрикулярної блокади (зокрема з імплантацією надалі ШВРС), повної блокади правої ніжки пучка Гіса.

У пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді функціональний стан оцінювали так само, як і в безпосередньому періоді: за класифікацією NYHA, виконували порівняльний аналіз кількості хворих із I–IV ФК із даними до процедури.

Порівнюючи доопераційні показники з даними у віддаленому періоді у групі з АГ, визначили ті самі зміни, що і в безпосередньому: статистично значуще збільшення кількості хворих із I ФК (з 0 до 6 (15,0 %),

Таблиця 4. Клінічна характеристика пацієнтів з і без АГ до та у віддаленому періоді після процедури АСА, n (%)

ФК	Пацієнти з АГ			Пацієнти без АГ		
	До процедури (n = 44)	Віддалений період (n = 40)	p	До процедури (n = 71)	Віддалений період (n = 67)	p
I	0	6 (15,0 %)	0,011*	0	20 (29,8 %)	0,0001*
II	20 (45,4 %)	23 (57,5 %)	0,273	36 (50,7 %)	29 (43,3 %)	0,384
III	23 (52,3 %)	10 (25,0 %)	0,011*	35 (49,3 %)	18 (26,9 %)	0,007*
IV	1 (2,3 %)	1 (2,5 %)	0,946	0	0	–

p = 0,011) та значуще зменшення кількості осіб із III ФК (із 23 (52,3 %) до 10 (25,0 %), p = 0,011) внаслідок поліпшення функціонального стану у віддаленому післяопераційному періоді.

Серед пацієнтів без АГ також спостерігали статистично значуще збільшення кількості хворих із I ФК (з 0 до 20 (28,8 %), p = 0,0001) і значуще зменшення кількості пацієнтів із III ФК (з 35 (49,3 %) до 18 (26,9 %), p = 0,007).

Статистичну значущу динаміку за кількістю пацієнтів із II та IV ФК в обох групах не спостерігали (p > 0,05) (табл. 4).

Летальний наслідок у віддаленому періоді спостереження після АСА серед хворих на АГ був в 1 (2,5 %) пацієнта, який мав хороший гемодинамічний результат і помер раптово через 3 місяці після АСА.

У пацієнтів без АГ летальність у віддаленому періоді становила 3 (4,5 %) пацієнти. Усі вони мали хороший гемодинамічний результат; 1 пацієнтка мала супутнє ожиріння та померла в результаті дихальної недостатності через 60 місяців після АСА, 2 – внаслідок раптової смерті через 19 і 39 місяців після АСА.

Обговорення

У міжнародних наукометричних базах не знайшли подібні дослідження гемодинамічних, морфометричних результатів і функціонального класу пацієнтів за НУНА.

Ch.-Y. Li та Y.-Q. Shi [5] у своєму дослідженні описують вплив артеріальної гіпертензії на підвищення ризику ускладнень (серцевої смерті, кардіогенних шоків, інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, фібриляції шлуночків, повних АВ блокад, повних блокад правої ніжки пучка Гіса, повних блокад лівої ніжки пучка Гіса й пункційних ускладнень), що пов'язані з процедурою АСА.

Дослідили вплив АГ на частоту виникнення таких ускладнень у пацієнтів після АСА: серцева смерть, повна АВ блокада, повна блокада правої та лівої ніжок пучка Гіса. За нашими даними, частота названих ускладнень у групі пацієнтів з АГ і без неї не відрізнялася. Тому не можемо стверджувати, що супутня АГ є фактором ризику виникнення ускладнень процедури АСА.

Висновки

1. Алкогольна септальна абляція може бути методом вибору для лікування пацієнтів з обструктивною формою ГКМП та артеріальною гіпертензією.

2. Супутня артеріальна гіпертензія в пацієнтів з обструктивною формою ГКМП після АСА не впливає на безпосередні та віддалені показники градієнта систолічного тиску у ВТЛШ, мітральної недостатності та товщини МШП.

3. Частота виникнення нелетальних ускладнень (повна АВ блокада та повна блокада правої ніжки пучка Гіса) після АСА не пов'язана з наявністю супутньої артеріальної гіпертензії у хворих на ГКМП.

4. Рівень летальності в безпосередньому та віддаленому періоді в пацієнтів із ГКМП після АСА не відрізняється у групах з АГ і без неї.

5. Виконання АСА в пацієнтів із ГКМП як з АГ, так і без неї має значущий сприятливий вплив на поліпшення функціонального стану хворих, який оцінювали за НУНА.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 11.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Відомості про авторів:

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи,

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-0515-3295

Невмержицька Л. О., магістр, молодший науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-6232-4225

Дудник О. Ю., лікар-інтерн, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-7748-5726

Фанта С. М., магістр, лікар-хірург, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-0712-8157

Данченко П. А., старший лаборант, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Курпаяніді І. М., генеральний директор КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-0515-3295

Information about authors:

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director

for Medical Coordination, State Institution "National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Nevmerzhytska L. O., MD, Master of medicine, Junior Researcher, State Institution "National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Dudnyk O. Yu., MD, Intern, State Institution "National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Fanta S. M., MD, Master of medicine, Surgeon, State Institution "National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Danchenko P. A., Senior Laboratory Assistant, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Kurpaianidi I. M., General Director, Municipal Institution «Regional Medical Center of Cardiovascular Diseases» of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine.
 Lazoryshynets V. V., MD, PhD, DSc, Academician of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution «National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv.

Сведения об авторах:

Руденко К. В., д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по лечебно-координационной работе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Невмержицкая Л. А., магистр, младший научный сотрудник, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Дудник А. Ю., врач-интерн, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Фанта С. М., магистр, врач-хирург, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Данченко П. А., старший лаборант, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Курпаяниди И. Н., генеральный директор КУ «Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний» ЗОС, г. Запорожье, Украина.
 Лазоришинец В. В., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

ten Berg, J., & Faber, L. (2016). Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *European Heart Journal*, 37(19), 1517–1523. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>

- [5] Li, C. -Y., & Shi, Y. -Q. (2019). Retrospective Analysis of Risk Factors for Related Complications of Chemical Ablation on Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112(4), 432–438. <https://doi.org/10.5935/abc.20190060>
- [6] Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., Tillmanns, C., ... Sekhri, N. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [7] Spaziano, M., & Lefèvre, T. (2016). L'alcoolisation septale dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive: indications, aspects techniques et résultats cliniques [Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: indications, technical aspects and clinical results]. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 28(6), 251–261. <https://doi.org/10.1684/stv.2016.0959>

Список літератури

- [1] Antihypertensive Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy / E. Argulian et al. *The American Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 111. Issue 7. P. 1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.026>
- [2] Strain Analysis of Left Ventricular Function in the Association of Hypertrophic Cardiomyopathy and Systemic Arterial Hypertension / T. Gil et al. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2019 Vol. 113. Issue 4. P. 677–684. <https://doi.org/10.5935/abc.20190176>
- [3] Single-Gene Mutations and Increased Left Ventricular Wall Thickness in the Community / H. Morita et al. *Circulation*. 2006. Vol. 113. Issue 23. P. 2697–2705. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.593558>
- [4] Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry / J. Veselka et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 19. P. 1517–1523. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>
- [5] Li C.-Y., Shi Y.-Q. Retrospective Analysis of Risk Factors for Related Complications of Chemical Ablation on Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019. Vol. 112. Issue 4. P. 432–438. <https://doi.org/10.5935/abc.20190060>
- [6] 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy / P. M. Elliott et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Iss. 39. P. 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [7] Spaziano M., Lefèvre T. L'alcoolisation septale dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive: indications, aspects techniques et résultats cliniques. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2016. Vol. 28. Issue 6. P. 251–261. <https://doi.org/10.1684/stv.2016.0959>

References

- [1] Argulian, E., Messerli, F. H., Aziz, E. F., Winson, G., Agarwal, V., Kaddaha, F., Kim, B., & Sherrid, M. V. (2013). Antihypertensive Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 111(7), 1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.026>
- [2] Gil, T., Castier, M., Gondar, A., Sales, A., Santos, M., Lima, F., & Mourilhe-Rocha, R. (2019). Strain Analysis of Left Ventricular Function in the Association of Hypertrophic Cardiomyopathy and Systemic Arterial Hypertension. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 113(4), 677–684. <https://doi.org/10.5935/abc.20190176>
- [3] Morita, H., Larson, M. G., Barr, S. C., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., Hirschhorn, J. N., Levy, D., Corey, D., Seidman, C. E., Seidman, J. G., & Benjamin, E. J. (2006). Single-Gene Mutations and Increased Left Ventricular Wall Thickness in the Community. *Circulation*, 113(23), 2697–2705. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.593558>
- [4] Veselka, J., Jensen, M. K., Liebrechts, M., Januska, J., Krejci, J., Bartel, T., Dabrowski, M., Hansen, P. R., Almaas, V. M., Seggewiss, H., Horstkotte, D., Tomasov, P., Adlova, R., Bundgaard, H., Steggerda, R.,

Вплив статинотерапії на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

В. В. Сиволап^{*A,C,F}, Є. В. Новіков^{B,D,E}, М. С. Потапенко^{A,C}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) і велика питома вага прошарку хворих із неадекватним контролем артеріального тиску (АТ) зумовлюють необхідність вивчення причин недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії. Є дані щодо впливу субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку, зокрема на артеріальний тиск. Але бракує відомостей щодо впливу супутнього субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку та ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ. Також залишається нез'ясованим питання впливу статинів на параметри добового моніторування артеріального тиску при лікуванні антигіпертензивними препаратами першої лінії хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з субклінічним гіпотиреозом.

Мета роботи – вивчити вплив статинів на параметри добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 74 особи, які хворі на ГХ 1–3 ступенів, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, із них – 43 пацієнти без і 31 особа із супутнім субклінічним гіпотиреозом. Залежно від застосованої терапії хворих поділили на 3 групи. У першу включили 22 особи, які хворі на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, їм призначили тільки антигіпертензивні препарати без додавання статинів. У другу групу ввійшов 21 хворий на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів, до третьої – 31 пацієнт із ГХ і супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати зі статинами.

Групи зіставні за віком, статтю, основними антропометричними показниками хворих. До початку лікування та через рік спостереження всім пацієнтам виконали ДМАТ на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Инкарт», СПб., РФ) з одночасною реєстрацією АТ та ЕКГ.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квартилі – Me (Q_{25} ; Q_{75}). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента та Манна-Уїтні залежно від характеру розподілу. Якісні показники порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати. У 82 % (18/22) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановлено досягнення цільового рівня артеріального тиску, вірогідне зниження на 5,3 % ($p = 0,013$) середнього САТ у денні години спостереження та на 7 % ($p = 0,009$) середнього САТ у нічні години. Не відбулися вірогідні зміни добових профілів САТ і ДАТ, індексів гіпертензії та гіпотензії, варіабельності САТ і ДАТ удень і вночі.

У хворих на ГХ без супутнього СГ на тлі тривалої (впродовж року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$), показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САТ за день на 21 % ($p = 0,035$) за відсутності змін показників ПАТ, варіабельності САТ і ДАТ у денні години та нічний період спостереження, а також добових профілів САТ і ДАТ. Під впливом антигіпертензивної терапії із включенням статинів цільового рівня артеріального тиску становили 86 % (18/21) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 4,4 % ($p = 0,044$), середнього ДАТ за день на 9,8 % ($p = 0,034$), «% перевищення САТ за день» на 31 % ($p = 0,029$), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % ($p = 0,031$), індексу часу САТ за день на 33 % ($p = 0,031$) за відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ і ДАТ як у денні години, так і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Висновки. Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, що знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів до схем антигіпертензивного лікування сприяє покращенню його результатів.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, добуве моніторування артеріального тиску, статинотерапія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11–18

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194470

*E-mail: s1966vv@gmail.com

Key words:

hypertension,
subclinical
hypothyroidism,
24-hour
blood pressure
monitoring,
statin therapy.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 11–18

Influence of statin therapy on 24-hour blood pressure monitoring indices in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism

V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov, M. S. Potapenko

The high prevalence of arterial hypertension (AH) and the proportion of patient category with inadequate blood pressure control, mainly leading to cardiovascular complications of hypertension, necessitate a further study of reasons for antihypertensive therapy ineffectiveness. There are data on subclinical hypothyroidism (SH) influence on systemic hemodynamics, in particular, on arterial blood pressure. However, there is a lack of information regarding the effect of concomitant SH on systemic hemodynamics and antihypertensive therapy effectiveness in AH patients. There is also an outstanding issue related to the influence of statins on 24-hour blood pressure monitoring parameters in the first-line antihypertensive drugs treatment for patients with AH and concomitant SH.

The aim of this work: to study the effect of statins on the parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with AH combined with SH.

Materials and methods. After an informed consent was signed, 74 patients with stage II AH, grade 1–3, high and very high additional cardio-vascular risk were included in the study, of whom 43 were patients without and 31 patients with concomitant SH. Depending on the therapy assigned, the patients were divided into three groups. The first group included 22 patients with AH without concomitant SH who were prescribed only antihypertensive drugs without statin add-on therapy. The second group consisted of 21 patients with AH and without concomitant SH who were prescribed antihypertensive drugs with statin add-on therapy. The third group was composed of 31 patients with AH and concomitant SH who were prescribed antihypertensive drugs with statin add-on therapy. The groups were matched for age, gender and main anthropometric indices. Prior to treatment and after an one-year follow-up, all patients underwent 24-h blood pressure monitoring on a bifunctional device “Kardiotechnica-04” (“INCART”, St. P., the RF) with simultaneous registration of blood pressure and ECG. Statistical processing of the material was performed using the software package Statistica 13.0 (Statsoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J). The normality of quantitative signs distribution was analyzed by the Shapiro–Wilk test. Parameters with a normal distribution were presented as an arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$). For indices that had a different from normal distribution, descriptive statistics data were provided as medians and lower and upper quartiles, Me (Q25; Q75). Comparison of quantitative indices in groups was performed using Student's and Mann–Whitney criteria, depending on the distribution character. Qualitative indices were compared using Pearson's χ^2 . A difference of $P < 0.05$ was considered statistically significant. All tests were two-sided.

Results. In 82 % (18/22) patients with AH without concomitant SH on long-term antihypertensive treatment without statin add-on therapy, the target blood pressure level as well as a significant 5.3 % ($P = 0.013$) decrease in the mean daytime SBP and a 7 % ($P = 0.009$) decrease in the mean nighttime SBP was achieved. There were no significant changes in the daily profiles of SBP and DBP, indices of hypertension and hypotension, SBP and DBP variability during the day and night.

In patients with AH without concomitant SH on the long-term antihypertensive treatment with statin add-on therapy over a period of one-year, there was a significant 6.6 % ($P = 0.025$) decrease in the mean daytime SBP, 11.8 % ($P = 0.002$) in the mean nighttime SBP, 7.7 % ($P = 0.037$) in the mean nighttime DBP, 23 % ($P = 0.010$) in the daytime SBP hypertension index, 34 % ($P = 0.035$) in the index of daytime percentage DBP increase, 21 % ($P = 0.035$) in the index of daytime SBP load in the absence of changes in pulse pressure indices, SBP and DBP variability during the day and night as well as daily profiles of SBP and DBP.

The target level of arterial blood pressure was achieved in 86 % (18/21) of patients with AH without concomitant SH on antihypertensive treatment with statin add-on therapy.

The patients with AH and concomitant SH on the long-term antihypertensive treatment with statin add-on therapy over a period of one-year demonstrated a significant decrease in the mean daytime SBP by 4.4 % ($P = 0.044$), mean daytime DBP by 9.8 % ($P = 0.034$), index of daytime percentage SBP increase by 31 % ($P = 0.029$), index of daytime percentage DBP increase by 27 % ($P = 0.031$), index of daytime SBP load by 33 % ($P = 0.031$) in the absence of changes in circadian rhythms of pressure, SBP and DPB variability during the day and night. As a result of the treatment, the target daytime and nighttime SBP levels were achieved in 74 % (23/31) and 65 % (20/31) of patients, respectively; the target daytime and nighttime DBP levels were achieved in 87 % (27/31) and 71 % (22/31) of patients, respectively.

Conclusions. Subclinical hypothyroidism is an additional cardio-vascular risk factor that reduces the effectiveness of antihypertensive therapy, while the addition of statins to antihypertensive treatment regimens contributes to an improvement in results.

Ключевые слова:

гипертоническая
болезнь,
субклинический
гипотиреоз,
суточное
мониторирование
артериального
давления,
статиноterapia.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 11–18

Влияние статинотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

В. В. Сыволап, Е. В. Новиков, М. С. Потапенко

Значительная распространенность гипертонической болезни (ГБ) и высокий удельный вес части больных с неадекватным контролем артериального давления (АД) обуславливает необходимость изучения причин недостаточной эффективности гипотензивной терапии. Существуют данные о влиянии субклинического гипотиреоза (СГ) на системную гемодинамику, в частности на артериальное давление. Однако не хватает сведений о влиянии сопутствующего СГ на системную гемодинамику и эффективность антигипертензивной терапии у больных ГБ. Также остается невыясненным вопрос влияния статинов на параметры суточного мониторирования артериального давления при лечении антигипертензивными препаратами первой линии больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

Цель работы – изучить влияние статинов на параметры суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

Матеріали і методи. Після підписання інформованого згоди в дослідження включено 74 хворих ГБ 1–3 ступеня, II стадії, високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, з яких 43 пацієнти без і 31 людина з супутнім субклінічним гіпотиреозом. В залежності від призначеної терапії хворих розділили на 3 групи. В першу групу включили 22 хворих ГБ без супутнього СГ, яким призначено тільки антигіпертензивні препарати без додавання статинів. Во другу групу включили 21 пацієнта з ГБ і супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначено антигіпертензивні препарати з додаванням статинів. Третю групу склали 31 хворий ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначено антигіпертензивні препарати, які приймають антигіпертензивні препарати со статинами. Групи сопоставимі по віку, статі, основним антропометричним показателям. До початку лікування і через рік спостереження всім хворим виконано СМАД на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Інкарт», СГБ, РФ) з одночасною реєстрацією АД і ЕКГ. Статистична обробка матеріалу здійснюється за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Параметри, які мали нормальне розподілення, представлені в формі середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для показувачів, які мали розподілення, відмінне від нормального, дані описальної статистики представлені в формі медіани і нижнього і верхнього квартилей – Me (Q25; Q75). Порівняння кількісних показувачів в групах проводили за допомогою критерію Стюдента і Манна–Уїтні в залежності від характеру розподілення. Якісні показувачі порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. Всі тести були двосторонніми.

Результати. У 82 % (18/22) хворих ГБ без супутнього СГ під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановлено досягнення цільового рівня артеріального тиску, достовірне зниження на 5,3 % ($p = 0,013$) середнього САД в денні години спостереження і на 7 % ($p = 0,009$) середнього САД в нічні години. Не відбулося достовірних змін суточних профілів САД і ДАД, індексів гіпертензії і гіпотензії, варіабельності САД і ДАД як днем, так і вночі.

У хворих ГБ без супутнього СГ на фоні тривалої (в період більше року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали достовірне зниження середнього САД за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САД за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАД за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САД за день на 23 % ($p = 0,010$), показувача «% перевищення ДАД за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САД за день на 21 % ($p = 0,035$) при відсутності змін показувачів ПАД, варіабельності САД і ДАД в денні години і нічний період спостереження, а також суточних профілів САД і ДАД. Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням статинів цільового рівня артеріального тиску досягли 86 % (18/21) хворих ГБ без супутнього СГ.

У хворих ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом на фоні тривалої (в період більше року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали достовірне зниження середнього САД за день на 4,4 % ($p = 0,044$), середнього ДАД за день на 9,8 % ($p = 0,034$), «% перевищення САД за день» на 31 % ($p = 0,029$), «% перевищення ДАД за день» на 27 % ($p = 0,031$), індексу часу САД за день на 33 % ($p = 0,031$) при відсутності змін циркадних ритмів тиску, показувачів варіабельності САД і ДАД як в денні години, так і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску в денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску в денний період спостереження досягли 7 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Висновки. Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, який знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів в схему антигіпертензивного лікування сприяє покращенню її результатів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) та основні її прояви та діагностичні критерії: підвищений систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ), а також високий пульсовий (ПАТ) тиск – один з основних чинників, що призводять до прогресування хвороб серця та судин і збільшують смертність від них [1–3]. Досягнення цільових показувачів АТ значуще знижує ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності [4–6]. Метод добового моніторингу АТ (ДМАТ) – основний у діагностиці АГ, допомагає виявити АГ «білого халата» та «приховану» АГ [2,3,7]. Чимала поширеність (майже 40 % дорослого населення) та недостатньо ефективний контроль АТ зумовлюють необхідність вивчення його причин [8].

Навряд чи дані щодо впливу змін вмісту тиреоїдних гормонів у хворих на субклінічний гіпотиреоз на системну гемодинаміку, зокрема на артеріальний тиск [9–15]. Але бракує відомостей щодо впливу супутнього субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку та ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ. Також залишається нез'ясованим питання впливу статинів на параметри добового моніторингу артеріального тиску

під час лікування антигіпертензивними препаратами першої лінії хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом [16–21].

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики ЗДМУ в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 74 особи, які хворі на ГХ 1–3 ступенів, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, з них – 43 пацієнти без і 31 хворий із супутнім субклінічним гіпотиреозом. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [1], діагноз субклінічного гіпотиреозу – відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації [22].

Залежно від застосованої терапії хворих поділили на 3 групи. У першу групу включили 22 особи, які хворі (54 ± 9 років, 91 % жінок) на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу та яким призначили тільки

антигіпертензивні препарати без додавання статинів. У другу групу – 21 хворого (56 ± 6 років, 86 % жінок) на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів. До третьої групи включили 31 хворого (середній вік – 58 ± 10 років, 90 % жінок) на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, їм призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів. Групи були зрівняні за віком, статтю, основними антропометричними показниками хворих.

Усі пацієнти отримували комбінацію 2–3 антигіпертензивних препаратів першої лінії в середніх терапевтичних добових дозах. Із групи статинів використовували тільки аторвастатин у дозі 20–30 мг на добу.

До початку лікування та через більш ніж рік спостереження всім хворим виконали ДМАТ на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Инкарт», СПб., РФ) з одночасною реєстрацією АТ та ЕКГ. Дослідили середні значення за денний і нічний періоди аналізу показників САТ і ДАТ, індекси навантаження гіпертензією (% перевищення тиску, індекс часу за добу, за день, ніч) САТ і ДАТ, варіабельність САТ і ДАТ удень та вночі, циркадні ритми САТ і ДАТ.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, котрі мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квартилі $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента та Манна–Уїтні залежно від характеру розподілу. Якісні показники порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати

Вплив антигіпертензивної терапії без додавання статинів на показники ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу. Під впливом терапії в першій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 82 % (18/22) хворих, за нічний період спостереження – 82 % (18/22); цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 82 % (18/22) пацієнтів, за нічний період спостереження – 82 % (18/22).

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії без додавання статинів відбулося вірогідне зниження середнього САТ у денні години спостереження на $5,3$ % ($p = 0,013$) з $135,10 \pm 10,28$ мм рт. ст. до $128,00 \pm 10,28$ мм рт. ст., середнього САТ у нічні години на 7 % ($p = 0,009$) із $122,00 \pm 9,80$ мм рт. ст. до $113,45 \pm 11,72$ мм рт. ст.

Вірогідні зміни середнього ДАТ у денні та нічні години спостереження не виявили. Показники нічного підйому як САТ, так і ДАТ вірогідно знизилися у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу на 25 % ($p = 0,00002$). Не відбувалося вірогідного підвищення значень індексів гіпотензії САТ і ДАТ удень і вночі.

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії без додавання статинів не відбулося вірогідне зниження індексів навантаження гіпертензією (% перевищення тиску, індексу часу за добу, за день, ніч). Також не спостерігали вірогідні зміни показників варіабельності САТ і ДАТ за день і ніч.

Аналіз профілів циркадних змін САТ і ДАТ не виявив суттєвих змін через рік лікування хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Розподіл змін циркадних профілів САТ: кількість хворих з ознаками dipper невірогідно ($p = 0,552$) збільшилась із 50 % ($n = 11$) до 59 % ($n = 13$), over dipper залишилася ($p = 1,0$) на попередньому рівні (до лікування 9 % ($n = 2$), після – 9 % ($n = 2$)), non dipper невірогідно ($p = 0,524$) зменшилась з 36 % ($n = 8$) до 27 % ($n = 6$), а night peaker також залишилася ($p = 1,0$) на попередньому рівні (до – 5 % ($n = 2$), після – 5 % ($n = 2$)).

Розподіл змін циркадних профілів ДАТ: кількість хворих з ознаками dipper невірогідно ($p = 0,213$) збільшилась з 36 % ($n = 8$) до 55 % ($n = 12$), як і кількість хворих з ознаками night peaker з 5 % ($n = 1$) до 9 % ($n = 2$), але невірогідно ($p = 0,505$). Також невірогідно ($p = 0,479$) зменшилась кількість хворих з ознаками over dipper (з 27 % ($n = 6$) до 18 % ($n = 4$)) та non dipper ($p = 0,322$) з 32 % ($n = 7$) до 18 % ($n = 4$).

Отже, у 82 % хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановили досягнення цільового рівня артеріального тиску, вірогідне зниження на $5,3$ % ($p = 0,013$) середнього САТ у денні години спостереження та на 7 % ($p = 0,009$) середнього САТ у нічні години, а також на 25 % ($p = 0,00002$) показників нічного підйому САТ і ДАТ. Не відбулися вірогідні зміни добових профілів САТ і ДАТ; індексів гіпертензії та гіпотензії, варіабельності САТ і ДАТ удень і вночі.

Зміни показників ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням статинів. Під впливом терапії у другій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 86 % (18/21) хворих, за нічний період спостереження – 86 % (18/21); цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 86 % (18/21) пацієнтів, за нічний період спостереження – 86 % (18/21).

Антигіпертензивна терапія з додаванням статинів протягом року спостереження у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу супроводжувалася вірогідним зниженням середнього САТ за день на $6,6$ % ($p = 0,025$) з $135,62 \pm 12,89$ мм рт. ст. до $126,62 \pm 12,29$ мм рт. ст., середнього САТ за ніч на $11,8$ % ($p = 0,002$) з $126,71 \pm 12,26$ мм рт. ст. до $111,70 \pm 17,56$ мм рт. ст., середнього ДАТ за ніч на $7,7$ % ($p = 0,037$) з $66,33 \pm 7,39$ мм рт. ст. до $61,20 \pm 8,73$ мм рт. ст. У хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної та статинотерапії за даними ДМАТ у нічні години спостерігали вірогідне зниження відсоткового показника підйому САТ із $0,11 \pm 0,45$ % до $0,00 \pm 0,00$ % та ДАТ із $0,16 \pm 0,68$ % до $0,00 \pm 0,00$ %. Встановлена тенденція до зниження абсолютних значень середнього САТ удень.

Спостерігали вірогідне зниження індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$). Інші індекси гіпертензії мали тільки тенденцію до зниження: індекс гіпертензії САТ за день ($p = 0,435$), індекс гіпертензії ДАТ за день ($p = 0,154$), індекс гіпертензії ДАТ за ніч ($p = 0,524$).

Під впливом лікування суттєво знизився показник «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$) з $13,05 \pm 17,44$ до $8,59 \pm 15,23$. У нічні години спостереження показник «% перевищення ДАТ» знизився невірогідно.

У цих хворих також вірогідно знизився часовий показник навантаження систолічним тиском, але тільки в денний період спостереження. Так, індекс часу САТ за день знизився на 21 % ($p = 0,035$) з $27,26 \pm 24,80$ % до $21,49 \pm 21,80$ %. Індекси часу ДАТ за добу та ніч знизилися невірогідно – $p = 0,885$ та $p = 0,997$ відповідно.

Аналіз змін добового профілю САТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу не виявив вірогідні зміни до та після лікування. Відбулося невірогідне ($p = 0,211$) збільшення кількості хворих із *dipper* профілем тиску з 45 % ($n = 9$) до 65 % ($n = 13$), зменшення кількості хворих із *non-dipper* профілем тиску з 45 % ($n = 9$) до 30 % ($n = 6$) ($p = 0,333$) та з *over-dipper* профілем із 5 % ($n = 1$) до 0 % ($n = 0$) ($p = 0,318$), кількість хворих із *night-riscker* профілем залишилась незмінною – 5 % ($n = 1$) до та після лікування.

Вивчення змін добових профілів ДАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу на тлі терапії антигіпертензивними препаратами та статинами також не показало наявності вірогідної різниці до та після року лікування. Спостерігали невірогідне ($p = 0,211$) збільшення кількості хворих із *dipper* профілем з 35 % ($n = 7$) до 55 % ($n = 11$), кількості *night-peaker* з 5 % ($n = 1$) до 15 % ($n = 3$), зменшення кількості *non-dipper* ($p = 0,111$) з 50 % ($n = 10$) до 25 % ($n = 5$) та *over-dipper* ($p = 0,552$) з 10 % ($n = 2$) до 5 % ($n = 1$).

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу антигіпертензивна терапія в комбінації зі статинотерапією не викликала надмірного зниження систолічного артеріального тиску, про що свідчить зниження індексу гіпотензії САТ у денні години на 16 % ($p = 0,029$) із $4,38 \pm 10,36$ до $3,62 \pm 6,34$. Вірогідні зміни індексів гіпотензії САТ у нічний період, ДАТ у денний і нічний періоди не спостерігали.

Варіабельність САТ і ДАТ у денні години та нічний період у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом лікування суттєво не змінилась.

Отже, у хворих на ГХ без супутнього СГ на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$), показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САТ за день на 21 % ($p = 0,035$) за відсутності змін показників ПАТ, варіабельності САТ і ДАТ у денні години та нічний період спостереження, а також добових профілів САТ і ДАТ. Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням статинів цільового рівня артеріального тиску становили 86 % (18/21) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Зміни показників ДМАТ у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом лікування протягом року антигіпертензивними препаратами із додаванням статинів. Під впливом терапії у третій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) пацієнтів, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Тривала антигіпертензивна терапія з додаванням статинів у хворих на ГХ із супутнім СГ супроводжувалася вірогідним зниженням середнього САТ за день на 4,4 % ($p = 0,044$) з $135,62 \pm 12,89$ мм рт. ст. до $129,35 \pm 15,15$ мм рт. ст., середнього ДАТ за день на 9,8 % ($p = 0,034$) із $82,50 \pm 21,39$ мм рт. ст. до $74,36 \pm 9,92$ мм рт. ст. У цих хворих за даними ДМАТ у нічні години спостерігали вірогідне відносно зниження відсоткового показника підйому тільки ДАТ на 86,7 % ($p = 0,00014$) з $1,45 \pm 5,38$ % до $0,19 \pm 0,79$ %, а показник нічного підйому САТ знизився з $1,45 \pm 5,98$ % до $0,65 \pm 1,52$ % – невірогідно ($p = 0,803$). Виявили тенденцію до зниження абсолютних значень середнього САТ і ДАТ у нічні години.

Визначили також тенденцію до зниження індексів навантаження тиском. Так, індекс гіпертензії САТ за день знизився на 28 % ($p = 0,090$), індекс гіпертензії ДАТ за день на 24 % ($p = 0,154$), індекс гіпертензії САТ за ніч на 25 % ($p = 0,245$), індекс гіпертензії ДАТ за ніч на 27 % ($p = 0,951$).

Під впливом лікування суттєво знизилися денні показники «% перевищення САТ» на 31 % ($p = 0,029$) з $36,54 \pm 31,9$ до $25,06 \pm 31,33$, «% перевищення ДАТ» на 27 % ($p = 0,031$) з $20,03 \pm 26,05$ до $14,48 \pm 23,32$. У нічні години спостереження показники «% перевищення САТ і ДАТ» знизилися невірогідно.

У цих хворих також вірогідно знизився часовий показник навантаження систолічним тиском, але тільки в денний період спостереження. Так, індекс часу САТ за день знизився на 33 % ($p = 0,031$) з $37,13 \pm 33,05$ до $24,83 \pm 31,13$. Індекс часу ДАТ за день також знизився на 21 %, але невірогідно ($p = 0,09$).

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі статинотерапії виявилися чутливішими до антигіпертензивних препаратів, про що свідчить вірогідне підвищення індексу гіпотензії САТ у нічні години майже вдвічі ($p = 0,002$) з $1,00 \pm 3,49$ до $2,03 \pm 8,28$, індексу гіпотензії ДАТ за день в 1,31 раза ($p = 0,005$) з $6,87 \pm 10,07$ до $15,87 \pm 15,43$, індексу гіпотензії ДАТ за ніч в 1,74 раза ($p = 0,023$) із $4,14 \pm 9,6$ до $11,35 \pm 20,15$.

Варіабельність САТ і ДАТ у денні години та нічний період у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом лікування суттєво не змінилась.

У хворих на ГХ із супутнім СГ не відбулися вірогідні зміни циркадних профілів артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії із додаванням статинів. Спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із *dipper* профілем САТ із 41 % ($n = 12$) до 55 % ($n = 17$) ($p = 0,2826$) унаслідок зменшення кількості хворих з *over-dipper* профілем САТ з 7 % ($n = 2$) до 0 % ($n = 0$) ($p = 0,1394$), зменшення кількості хворих із *non-dipper* профілем САТ з 38 % ($n = 11$)

до 29 % (n = 9) (p = 0,4629), незначного збільшення хворих з night-peaker профілем САТ з 14 % (n = 4) до 16 % (n = 5) (p = 0,8293). Спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із dipper профілем ДАТ із 41 % (n = 12) до 52 % (n = 16) (p = 0,3969); не змінилася кількість хворих із non-dipper профілем ДАТ 28 % (n = 8) до лікування та 26 % (n = 8) через рік лікування (p = 0,8621); несуттєве зменшення кількості хворих з over-dipper профілем ДАТ із 21 % (n = 6) до 16 % (n = 5) (p = 0,5689) і з night-peaker профілем ДАТ із 10 % (n = 3) до 6 % (n = 2) (p = 0,5689).

Отже, у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 4,4 % (p = 0,044), середнього ДАТ за день на 9,8 % (p = 0,034), відсоткового показника підйому ДАТ у нічні години на 86,7 % (p = 0,00001), «% перевищення САТ за день» на 31 % (p = 0,029), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % (p = 0,031), індексу часу САТ за день на 33 % (p = 0,031) за відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ і ДАТ і в денні години, і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) пацієнтів; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Обговорення

Аналіз даних наукової літератури та результати власних досліджень щодо впливу СГ на показники ДМАТ наведені в попередній публікації [23].

Слід зауважити, що є нечисленні дані, які вказують на вплив статинотерапії на зміни АТ [24–26]. Так, проаналізували 20 рандомізованих, контрольованих випробувань (828 пацієнтів), протягом яких не змінювали схему антигіпертензивної терапії або антигіпертензивну терапію взагалі не використовували. У паралельних групових випробуваннях 291 пацієнт отримували статини, а 272 пацієнти – плацебо. У перехресних випробуваннях 265 пацієнтів отримували статини або плацебо (в одному дослідженні – пробукол). Систолічний артеріальний тиск був значущо нижчим у пацієнтів, які отримували статини (в середньому – на 1,9 мм рт. ст., 95 % довірчий інтервал -3,8 до -0,1). Ефект був сильніший, якщо спочатку АТ становив >130 мм рт. ст. (у середньому – 4,0; 95 % довірчий інтервал від -5,8 до -2,2). Також була тенденція до зниження ДАТ порівняно з контрольною групою: -0,9 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал: -2,0 до 0,2) загалом, -1,2 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал: -2,6 до 0,1) у дослідженнях із початковим ДАТ >80 мм рт. ст. Вираженіший ефект від терапії зі статинами визначили при вищому вихідному АТ, але ефект не залежав від віку, змін рівня холестерину сироватки, тривалості дослідження. Отже, статини мають відносно невеликий, проте статистично значущий і клінічно виражений ефект на рівень артеріального тиску [24].

Цікавими виявилися також результати субаналізів досліджень статинотерапії, котрі не мали на меті вивчення змін АТ як первинної кінцевої точки [27,28]. У цих дослідженнях спостерігали тенденцію до суттєвішого зниження артеріального тиску у хворих, які вживали статини. На жаль, зміни АТ при додаванні статинів у хворих на АГ, що поєднана з СГ, раніше не вивчали.

У групі хворих на ГХ із супутнім СГ отримали найнижчі показники досягнення цільового рівня САТ у нічний період спостереження – 65 %, найвищі – у групі хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, яким додавали статини, – 86 %. У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які не вживали статини, цей показник становив 82 %. Попри відсутність статистично вірогідної різниці (ймовірно, пов'язано з малою статистичною потужністю дослідження) цих показників у групах дослідження, виявлена тенденція переконливо свідчить про негативний вплив навіть субклінічної гіпофункції щитоподібної залози на досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, особливо в нічний період спостереження. Додавання статинів до схем терапії сприяє підвищенню ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Групи хворих виявилися зіставними за показниками зниження середніх САТ за денний і нічний періоди спостереження з тенденцією до суттєвішого зниження у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які вживали статини. Плейотропні ефекти статинів, як-от гальмування ендотеліальної дисфункції, можна розглядати як імовірний механізм підсилення дії антигіпертензивних препаратів у цих хворих на ГХ.

Не виявили вірогідні зміни циркадних профілів САТ і ДАТ у жодній із груп дослідження, хоча в кожній із них простежується чітка тенденція до збільшення через рік лікування питомої ваги хворих на ГХ, які мають dipper ознаки добового профілю САТ і ДАТ. У групі хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які не застосовували статини, до лікування dipper ознаки добового профілю САТ мали 50 % пацієнтів, після лікування – 59 %; у другій групі (зі статинами) до лікування – 45 %, через рік лікування – 65 %; у третій групі до лікування – 41 %, після – 55 %. Збільшення відсотка хворих на ГХ із dipper ознаками добового профілю САТ відбулося переважно внаслідок зменшення питомої ваги хворих із non-dipper профілем циркадного ритму тиску в кожній групі.

Висновки

Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, що знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів у схеми антигіпертензивного лікування сприяє покращенню його результатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 10.09.2019

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Новіков Є. В., аспірант каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Novikov Ye. V., MD, Postgraduate student of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Новиков Е. В., аспирант каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008 р.). *Артеріальна гіпертензія*. 2012. № 1. С. 96-152.
- [2] Conen D., Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 26. Issue 7. P. 1290–1299. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f97854>
- [3] Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease / A. M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens, C. Heneghan. *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30. Issue 3. P. 449–456. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834e4aed>
- [4] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report / A. V. Chobanian et al. *JAMA*. 2003. Vol. 289. Issue 19. P. 2560–2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
- [5] Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2000. Vol. 356. Issue 9246. P. 1955–1964. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03307-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03307-9)
- [6] Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis / B. M. Psaty et al. *JAMA*. 1997. Vol. 277. Issue 9. P. 739-745.
- [7] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia et al. *Journal Of Hypertension*. 2013. Vol. 31. Iss. 7. P. 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- [8] Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналіт.-стат. посіб. / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ : ДУ «ННЦ «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска», 2014. 279 с.
- [9] Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008. Т. 4. № 1. С. 48-52.
- [10] Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / Е. Б. Кравец и др. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008. Т. 4. № 3. С. 50-54.
- [11] Iqbal A., Figschay Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. *Journal of Human Hypertension*. 2006. Vol. 20. Issue 12. P. 932–936. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002091>
- [12] Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents / T. Ittermann et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 3. P. 828–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>

- [13] The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study / H. Völzke et al. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24. Issue 10. P. 1947–1953. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244942.57417.8e>
- [14] Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study / J. P. Walsh et al. *Clinical Endocrinology*. 2006. Vol. 65. Issue 4. P. 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02619.x>
- [15] Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т. А. Некрасова и др. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015. Т. 11. № 2. С. 55-62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>
- [16] Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases / T. Walley et al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. Vol. 328. Issue 7436. P. 385–386. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7436.385>
- [17] Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S. M. Grundy et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 44. Issue 3. P. 720–732. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>
- [18] Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality / M. Studer et al. *Archives of Internal Medicine*. 2005. Vol. 165. Issue 7. P. 725-730. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.725>
- [19] Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*. 2004. Vol. 109. Issue 23. Suppl. 1. P. III-39-III-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131517.20177.5a>
- [20] Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study / H. D. Aronow et al. *The Lancet*. 2001. Vol. 357. Issue 9262. P. 1063–1068. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04257-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04257-4)
- [21] Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D. P. Early vascular benefits of statin therapy. *Current Medical Research and Opinion*. 2003. Vol. 19. Issue 6. P. 540–556. <https://doi.org/10.1185/030079903125002225>
- [22] 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. S. Pearce et al. *European Thyroid Journal*. 2013. Vol. 2. Issue 4. P. 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [23] Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив субклінічного гипотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику. *Запорожський медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 2. С. 170–176. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>
- [24] Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / P. Strazzullo et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49. Issue 4. P. 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>
- [25] Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study / C. Borghi et al. *American Heart Journal*. 2004. Vol. 148. Issue 2. P. 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003>
- [26] Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs / T. Ikeda et al. *American Journal of Hypertension*. 2004. Vol. 17. Issue 6. P. 502–506. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.002>
- [27] Statins Lower Blood Pressure: Results from the UCSD Statin Study / B. A. Golomb, J. B. Ritchie, M. H. Criqui, J. E. Dimsdale. *Circulation*. 2004. Vol. 110. Issue 17. Suppl. 3. P. 402.
- [28] Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / P. Strazzullo et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49. Issue 4. P. 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>

References

- [1] Working Group on Hypertension of the Ukrainian Association of Cardiologists. (2012). Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik) [Hypertension. Updated and adapted evidence-based clinical setting (2012)]. *Arterialna hipertenzija*, (1), 96-152. [in Ukrainian].
- [2] Conen, D., & Bamberg, F. (2008). Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 26(7), 1290–1299. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f97854>
- [3] Ward, A. M., Takahashi, O., Stevens, R., & Heneghan, C. (2012). Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease. *Journal of Hypertension*, 30(3), 449–456. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834e4aed>
- [4] Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 289(19), 2560–2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>

- [5] Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. (2000). *The Lancet*, 356(9246), 1955–1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03307-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03307-9)
- [6] Psaty, B. M., Smith, N. L., Siscovick, D. S., Koepsell, T. D., Weiss, N. S., Heckbert, S. R., Lemaire, R. N., Wagner, E. H., & Furberg, C. D. (1997). Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 277(9), 739-745.
- [7] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., ... Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- [8] Kovalenko, V. M., & Komatskiy, V. M. (Eds.). (2014). *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema [Circulatory system diseases as a medico-social and socio-political problem]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Demidova, T., & Galieva, O. (2008). K voprosu lecheniya subklinicheskogo gipotireoza u bol'nykh ozhireniem [Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 4(1), 48-52. [in Russian].
- [10] Kravez, E. V., Idrisova, E. M., Damdindorsh, D., Latypova, V. N., & Stolarova, V. A. (2008). Osobennosti sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u bol'nykh s autoimmunnym tireoiditom v faze subklinicheskogo gipotireoza [Daily Rhythm of Arterial Pressure in Patients with Autoimmune Thyroiditis in a Phase Subclinical Hypothyroidism]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 4(3), 50-54. [in Russian].
- [11] Iqbal, A., Figenschau, Y., & Jorde, R. (2006). Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. *Journal of Human Hypertension*, 20(12), 932–936. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002091>
- [12] Iltermann, T., Thamm, M., Wallaschofski, H., Rettig, R., & Völzke, H. (2012). Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 828–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>
- [13] Völzke, H., Alte, D., Dörr, M., Wallaschofski, H., John, U., Felix, S. B., & Rettig, R. (2006). The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *Journal of Hypertension*, 24(10), 1947–1953. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244942.57417.8e>
- [14] Walsh, J. P., Bremner, A. P., Bulsara, M. K., O'Leary, P., Leedman, P. J., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2006). Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clinical Endocrinology*, 65(4), 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02619.x>
- [15] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Morozova, E. P., Durigina, E. M., & Kasakova, L. V. (2015). Modifikatsionnoye vliyaniye subklinicheskogo gipotireoza na techeniye arterial'noi gipertenzii: vzaimosvyazi so skrytoi neeffektivnost'yu lecheniya, sutochnym profil'em arterial'nogo davleniya i sostoyaniem organov-mishenei [Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 11(2), 55-62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62> [in Russian].
- [16] Walley, T., Folino-Gallo, P., Schwabe, U., van Ganse, E., & EuroMed-Stat group (2004). Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7436), 385–386. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7436.385>
- [17] Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Bairey Merz, C. N., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., Pasternak, R. C., Smith, S. C., & Stone, N. J. (2004). Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(3), 720–732. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>
- [18] Studer, M., Briel, M., Leimenstoll, B., Glass, T. R., & Bucher, H. C. (2005). Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 165(7), 725-730. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.725>
- [19] Davignon, J. (2004). Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, 109(23 suppl. 1), III-39-III-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131517.20177.5a>
- [20] Aronow, H. D., Topol, E. J., Roe, M. T., Houghtaling, P. L., Wolski, K. E., Lincoff, A. M., Harrington, R. A., Califf, R. M., Ohman, E. M., Kleiman, N. S., Keltai, M., Wilcox, R. G., Vahanian, A., Armstrong, P. W., & Lauer, M. S. (2001). Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *The Lancet*, 357(9262), 1063–1068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04257-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04257-4)
- [21] Tsiara, S., Elisaf, M., & Mikhailidis, D. P. (2003). Early vascular benefits of statin therapy. *Current Medical Research and Opinion*, 19(6), 540–556. <https://doi.org/10.1185/030079903125002225>
- [22] Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. -L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 2(4), 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [23] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko M. S. (2019). Vplyv subklinicheskogo hipotireoza na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterial'nogo tysku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzkyu [Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk]. *Zaporozhye medical journal*, 21(2), 170–176. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329> [in Ukrainian].
- [24] Strazzullo, P., Kerry, S. M., Barbatto, A., Versiero, M., D'Elia, L., & Cappuccio, F. P. (2007). Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, 49(4), 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>
- [25] Borghi, C., Dormi, A., Veronesi, M., Sangiorgi, Z., Gaddi, A., & Brisighella Heart Study Working Party (2004). Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *American Heart Journal*, 148(2), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003>
- [26] Ikeda, T., Sakurai, J., Nakayama, D., Takahashi, Y., Matsuo, K., Shibuya, Y., Gomi, T., Moriya, H., & Kobayashi, S. (2004). Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *American Journal of Hypertension*, 17(6), 502–506. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.002>
- [27] Golomb, B. A., Ritchie, J. B., Criqui, M. H., Dimsdale, J. E. (2004). Statins Lower Blood Pressure: Results from the UCSD Statin Study. *Circulation*, 110(17 suppl. 3), 402.
- [28] Strazzullo, P., Kerry, S. M., Barbatto, A., Versiero, M., D'Elia, L., & Cappuccio, F. P. (2007). Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, 49(4), 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>

Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus

V. D. Nemtsova 

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Purpose: to study the state of oxidative-antioxidative balance and its influence on the biological age (BA) and the features of aging in patients with a comorbid course of arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. In 96 patients with II stage AH and T2DM and 40 patients with isolated II stage AH (IAH), a BA, rate of aging (according to the method of V. P. Voytenko et al.) and oxidative stress (OS) indexes (activity of glutathione peroxidase, serum levels of sulfhydryl groups, malonic dialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine) were investigated.

Results. In IAH patients, physiological aging (PhA) was detected in 12.5 %, delayed type of aging (DTA) – in 55.0 %, accelerated type of aging (ATA) – in 32.5 %. In AH and T2DM, PhA was in 9.4 %, DTA – in 31.3 %, ATA – in 59.4 % of patients. Only 5 patients (12.5 %) with IAH and 3 patients (3.13 %) with AH and T2DM had no signs of OS. The patients with ATA in comorbid pathology were characterized by a significant activation of oxidative and stimulation of antioxidant systems compared to those with DTA, which was less common among IAH patients. The presence of correlations between the antioxidant system indicators and age parameters characterizing the degree of aging was found.

Conclusions. OS, which is one of the significant factors resulting in premature aging, was more enhanced in AH and T2DM than in IAH. OS manifestations were more significant in ATA regardless of nosology, but were more pronounced in AH and T2DM. Therefore, OS evaluation together with age-related characteristics can be used both to assess an organism state and as an integral indicator characterizing the effectiveness of therapeutic and preventive measures.

Key words:

hypertension, type 2 diabetes mellitus, aging, oxidative stress.

DOI:

10.14739/2310-1210.2020.1.194475

***E-mail:**

valeriy@ukr.net

Zaporozhye medical journal

2020; 22 (1), 19–24

Вплив прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу на біологічний вік і темпи старіння при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу

В. Д. Немцова

Мета роботи – вивчити стан оксидантно-антиоксидантного балансу та його вплив на біологічний вік (БВ) та особливості старіння у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із супутнім перебігом цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т).

Матеріали та методи. У 96 пацієнтів з АГ II ступеня та ЦД2Т і 40 пацієнтів з ізольованою АГ (ІАГ) II ступеня досліджували біологічний вік, темпи старіння (за методом В. П. Войтенка та співавт.) і показники оксидативного стресу (ОС): активність глутатіонпероксидази, рівні сульфгідрильних груп, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2-деоксигуанозину в сироватці крові.

Результати. При ІАГ фізіологічне старіння (ФС) виявили у 12,5 % пацієнтів, уповільнений тип старіння (УТС) – у 55,0 %, прискорений тип старіння (ПТС) – у 32,5 %. При АГ та ЦД2Т: ФС – у 9,4 %, УТС – у 31,3 %, ПТС – у 59,4 % хворих. Тільки в 5 (12,5 %) пацієнтів з ІАГ і 3 (3,13 %) пацієнтів з АГ і ЦД2Т не виявили ознаки ОС. Наявність ПТС при коморбідній патології характеризувалась вірогідною активацією оксидантної та стимуляцією антиоксидантної системи порівняно з особами з УТС, що не так характерно для пацієнтів з ІАГ. Встановили кореляційні зв'язки між показниками антиоксидантної системи й віковими показниками, що характеризують ступінь старіння.

Висновки. Оксидативний стрес, який є одним зі значущих чинників, що призводять до передчасного старіння, при АГ і ЦД2Т був вираженішим, ніж при ІАГ. Прояви ОС були значущі при ПТС незалежно від нозології, але при АГ і ЦД2Т виражені більше. Тому дослідження оксидативного стресу разом із віковими характеристиками можна використовувати і для оцінювання стану організму, і як інтегральний показник, що характеризує ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, старіння, оксидативний стрес.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 19–24

Влияние прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса на биологический возраст и темпы старения при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа

В. Д. Немцова

Цель работы – изучить состояние окислительно-антиоксидантного баланса и его влияние на биологический возраст (БВ) и особенности старения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (СД2Т).

Материалы и методы. У пациентов с АГ II стадии в сочетании с СД2Т и 40 пациентов с изолированной АГ (ИАГ) II стадии исследовали БВ, темпы старения (по методу В. П. Войтенко и соавт.) и показатели оксидативного стресса (ОС): активность глутатіонпероксидазы, уровни сульфгидрильных групп, малонового диальдегида, 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в сыворотке крови.

Результаты. При ИАГ физиологическое старение (ФС) установлено у 12,5 %, замедленный тип старения (ЗТС) – у 55,0 %, ускоренный тип старения (УТС) – у 32,5 %. При АГ и СД2Т: ФС – у 9,4 %, ЗТС – у 31,3 %, УТС – у 59,4 % пациентов. Только у 5 (12,5 %) пациентов с ИАГ и 3 (3,13 %) пациентов с АГ и СД2Т не установили признаки ОС. Наличие УТС при коморбидной патологии характеризовалось значительной активацией окислительной и стимуляцией антиоксидантной систем по сравнению с таковыми при ЗТС, что не столь характерно для пациентов с ИАГ. Установлены корреляционные связи между показателями антиоксидантной системы и возрастными параметрами, характеризующими степень старения.

Ключевые слова:

гипертензия, сахарный диабет 2 типа, старение, оксидативный стресс.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 19–24

Выводы. При АГ и СД2Т отмечен более выраженный, чем при ИАГ оксидативный стресс, который является одним из значимых факторов, приводящих к преждевременному старению. Проявления ОС были более значимы при УТС, независимо от нозологии, но при АГ и СД2Т выражены в большей степени. Таким образом, определение ОС в сочетании с возрастными характеристиками может быть использовано и для оценки состояния организма, и как интегральный показатель, характеризующий эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

The growth of elderly and senile population has characterized the world demographic situation changes in recent decades, as a result of which the aging process is increasingly becoming the subject of numerous medical and social studies. At present, Ukraine experiences a challenging medical and demographic situation characterized by a decline in fertility, an increase in all-cause mortality, which, combined with the increasing number of elderly and senile age persons, is a rather powerful argument for activating research in the field of aging demography.

The chronological (calendar) age does not give a proper idea of the body's age-related damage degree and cannot serve as a reliable criterion for determining the life expectancy. Individuals of the same sex and age based on birthdate have varying degrees of age-related disorders in organs and systems of the body, various genetic determinants, pathological processes occurring in the body, have experienced a varying degree of lifetime exposure to environmental damaging factors influence [1,2].

Therefore, at present, the concept of biological age (BA) is used as one of the diagnostic criteria for aging, which is an integral indicator of the human health status, reflecting the reserve potential of the organism. By assessing the deviation of the BA from the proper biological age (PBA) – the population standard of aging, it can be judged whether the body aging is physiological, or it is delayed, or premature [1,3,4]. Although it is impossible to influence the calendar age, BA is a variable value and depends on many factors.

Premature aging promotes the early development of age-related pathology – ischemic heart disease, arterial hypertension (AH), cancer, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the onset of diseases accelerates the rate of human aging [5].

Certain factors, the so-called predictors of premature aging, including, according to modern concepts, oxidative stress (OS) contribute to the pathological (premature) type of aging [5,6]. Today, the theory of OS is considered one of the most popular theories, explaining not only aging, but also the initiation, as well as the progression of many diseases in modern humans, namely cardiovascular diseases, diabetes mellitus (DM). Recently, OS is being actively studied in order to better understand the protective mechanisms and the interaction between oxidative damage and the aging process [7]. The cause of OS is known to be the prooxidant and antioxidant imbalance. Antioxidant levels and providing a good protection by antioxidant systems are very important for preventing OS [6].

Numerous studies have shown that one of the most important indicators of aging is the blood pressure level, which is included in all formulas for BA calculating. Thus, in patients with hypertension, an accelerated rate of aging (ARA) was mainly observed [8]. On the other hand, the same mechanisms that play the important role in DM pathogenesis are characteristic of age involution (endothelial dysfunction, inflammation, OS etc.) [5,6]. The incidence of DM is known

to have a clear tendency to increase with age due to patients with type 2 of the disease. With a general increase in the life expectancy of people, the number of patients with T2DM grows from year to year, thus determining the social significance of the problem [9]. Back in 1975, T. Furukawa et al., using a battery of 12 tests, after performing a comparative assessment of the aging rate in healthy people and patients with AH and DM, showed that both types of pathology accelerate the course of age-related processes [8].

However, currently available studies on the human aging mechanisms, focused on the latter assessment in individuals with multiple organ pathologies, contains insufficient data on the specific contribution of various diseases to these processes [1,8,10]. The existence of age-related features of the healthy and sick organism reactivity suggests the existence of an interaction between an age-related pathology and aging as a general biological process. Identification of such mechanisms would permit individualizing and optimizing the tactics of geroprophylactic therapy in patients with various pathologies.

Aim

Thus, the purpose of the research was to study the state of oxidative-antioxidative balance and its influence on the biological age and the features of aging in patients with the comorbid course of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods

The study included 96 patients (39 males and 57 females), the mean age – 62.66 ± 4.2 years, with stage II AH (disease duration of 10.2 ± 3.7 years, mean systolic blood pressure – 141.05 ± 11.34 mm Hg, diastolic blood pressure – 84.05 ± 5.59 mm Hg) and T2DM (disease duration of 4.1 ± 2.4 years, mean fasting glucose level – 8.46 ± 0.53 mmol/l, mean glycosylated hemoglobin – 7.62 ± 0.23 %). As a comparison group, the study included 40 sex- and age-matched (mean age of 60.59 ± 2.37 years) patients with isolated stage II AH. The control group consisted of 22 sex- and age-matched volunteers (mean age 58.3 ± 1.96 years, 10 males and 12 females) to the examined patients and without cardiovascular diseases and endocrinopathies.

For the patients selection, the AH diagnostic criteria, agreed with the ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of AH (2013) were applied [11]. The diagnosis of T2DM was established in compliance with the International Recommendations of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [12].

Along with the dietary recommendations, all patients received basic therapy in accordance with International and National guidelines for the management of patients with the related pathology [11,12]. So, stable antihypertensive therapy was received by all the patients for at least 6 months prior to inclusion into the study with individually-selected

doses using angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEI/ARB), diuretics (indapamide); some patients received calcium antagonists (amlodipine or lercanidipine). As antidiabetic therapy, patients with T2DM received metformin at individually-selected doses ranging from 1,000 to 2,000 mg per day, and 3 patients (3.13 %) additionally received a sodium glucose linked transporter-2 (SGLT2) inhibitor and 5 patients (5.21 %) – an agonist of glucagon-like peptide 1 (GLP 1). The study did not include patients with symptomatic AH, type 1 DM and other endocrinological disorders, clinical signs of coronary heart disease or severe concomitant chronic diseases.

All patients were anthropometrically measured; arterial pressure level was recorded as the arithmetic mean, three measurements were carried out with 2-minute intervals in a seated position on the dominant arm.

To study the antioxidant system status, the activity of glutathione peroxidase (GPO) and the level of sulfhydryl groups (SH-groups) were assessed. GPO plays an important role in protecting biological cell membranes against oxidative damage by increasing the concentration of reduced glutathione (oxidized glutathione ratio – GSSG-R) in the process of aerobic glycolysis. SH-groups are organic compounds containing a sulfhydryl group. Among all the antioxidants that are available in the body, they constitute the major portion of the total body antioxidants and play a significant role in defense against reactive oxygen species (ROS). The level of malondialdehyde (MDA) was used as a marker of lipid peroxidation (LPO) and oxidative system activity. The activity of GPO (EC 1.11.1.9) in Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-hemolizate was determined by the decrease in a reduced glutathione content within the 5-minute period of a test hemolizate sample incubation in the presence of an oxidizing substrate – cumene hydroperoxide by means of the photometric method [13]. The SH-groups and MDA were determined in the blood serum using the photometric method [13]. The following reagents were used: thiobarbituric acid (Organika, Germany), dithiobis nitrobenzoic acid (Merck, Germany), glutathione (Sigma-Aldrich, Japan), cumene hydroperoxide (Merck, Germany). The determination of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) in the blood serum as one of oxidative damage biomarkers, including oxidative DNA damage, was carried out by ELISA with "Bio-Vendor" kits (Czech Republic).

Among the wide variety of methods for determining BA, the method by V. P. Voitenko et al. has been extensively used in many studies on the problems of aging as the most accessible and integral one [1,2]. It consists in calculating the actual BA value for each examined patient and rationing its individual values by comparing with the estimated value appropriate to the population standard – PBA [1]. To calculate BA, the following indices were used: systolic blood pressure (SBP, mm Hg), pulse blood pressure (PBP, mm Hg), static balancing time on the left leg (SB) in seconds, time inspiratory capacity (TIC) in seconds, body mass (BM) and subjective health assessment (SHA, in relative value units) – the number of negative responses to the questionnaire. The SHA index was determined using a questionnaire containing 29 questions. With the number of negative answers equal to zero, health was considered ideal, with 29 – bad. The resulting SHA index value was included in the formula to determine the BA index.

The BA was calculated using the following formula:

$$\text{BA of men} = 26.985 + 0.215 \times \text{SBP} - 0.149 \times \text{TIC} - 0.151 \times \text{SB} + 0.723 \times \text{SHA}.$$

$$\text{BA of women} = (-1.463) + 0.415 \times \text{PBP} - 0.141 \times \text{SB} + 0.248 \times \text{BM} + 0.694 \times \text{SHA}.$$

PBA values were calculated using the formulas below:

$$\text{PBA of men} = 0.629 \times \text{CA} + 18.56;$$

$$\text{PBA of women} = 0.581 \times \text{CA} + 17.24,$$

where CA is the chronologic age of an individual in years.

The absolute deviation of BA from the population standard was judged by the biological age coefficient (BA-PBA), the relative deviation – by the BA/PBA index. With BA-PBA = 0 or BA/PBA = 1, the biological age matching with the population norm was recorded. Deviation from these values indicated accelerated or slow aging – the higher the BA deviation from its proper value (BA-PBA > 0, BA/PBA > 1), the faster an individual was aging, and vice versa, the more BA lagged behind PBA (BA-PBA < 0, BA/PBA < 1), the slower was the rate of aging [8,10].

The results obtained were presented as a mean value \pm standard deviation from the mean ($M \pm SD$). Statistic data processing was performed using the Statistica software package, version 8.0. To assess the differences between groups with the distribution close to normal, the Student's t-criterion and the Pearson's χ^2 were used. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. The correlation between quantitative/qualitative variables was assessed using the Spearman rank correlation coefficient (R). Chaddock scale was used to assess the strength of an association.

The work was performed in compliance with the basic provisions of the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2000) and the MOH of Ukraine Order No 690 dated September 23, 2009.

Results

When analyzing the studied age characterizing indices (Table 1), the following results were obtained: there were statistically significant differences in all the studied parameters, except for the chronologic age, between patients with AH and T2DM and those of the control group. Patients with isolated AH did not demonstrate significant differences with the control group (except for PBA). The coefficients characterizing the rate of aging in AH and T2DM were changed to a greater extent than in isolated AH, which combined with the value of BA exceeding the PBA for this group of patients meant the premature aging signs presence.

When assessing the type of aging among patients with isolated AH, physiological aging (PhA, chronologic age = BA) was detected in 5 (12.5 %), delayed type of aging (DTA) – in 22 (55.0 %), accelerated type of aging (ATA) – in 13 (32.5 %) patients. Among individuals with a combined course of AH and T2DM, PhA was observed in 9 (9.4 %), DTA – in 30 (31.3 %), ATA – in 57 (59.4 %) patients.

When assessing the oxidant (OX) and antioxidant (AOX) systems status in the examined patients, only 5 patients (12.5 %) with AH and 3 patients (3.13 %) with AH and T2DM did not present any signs of OS.

Table 1. Comparative characteristics of age indexes in the studied groups (M ± m)

Index	Control (n = 22)	Patients with AH (n = 40)	Patients with AH and T2DM (n = 96)
Chronologic age (CA), years	58.30 ± 1.96	60.59 ± 2.37	62.66 ± 4.20
Biological age (BA), years	50.20 ± 1.68	52.73 ± 1.14	57.41 ± 1.30*, # *P = 0.009
Proper biological age (PBA), years	50.93 ± 0.42	53.46 ± 0.81 [†]	56.22 ± 0.79*, # *P = 0.018
Coefficient of aging (BA-CA), years	-8.12 ± 0.97	-7.86 ± 1.23	-5.25 ± 1.10*
Index of aging (BA/PBA)	0.96 ± 0.02	0.98 ± 0.03	1.03 ± 0.04*
Biological age coefficient (BA-PBA)	-0.73 ± 0.33	-0.87 ± 1.34	0.19 ± 1.68*

*: P < 0.05 changes are significant compared with the control group; #: significant difference between the isolated AH group and the AH with T2DM group.

Table 2. Comparative characteristics of oxidant-antioxidant system indices in the examined patient groups (M ± m)

Index	Control (n = 22)	Patients with AH (n = 40)	Patients with AH and T2DM (n = 96)
8-hydroxy-2-deoxyguanosine, ng/l	6.66 ± 0.97	16.26 ± 0.83 [†]	15.89 ± 0.76 [†]
Glutathionperoxidase, μkat/gHb	6.77 ± 0.52	5.78 ± 0.25 [†]	5.41 ± 0.20 [†]
Malonic dialdehyde, μmol/l	4.07 ± 0.22	6.11 ± 0.31 [†]	6.55 ± 0.27 [†]
SH-groups, μmol/l	712.26 ± 11.08	570.54 ± 12.64 [†]	573.52 ± 10.91 [†]

*: P < 0.05, changes are significant compared with the control group.

Table 3. Oxidative stress indexes depending on aging type of the examined patients (M ± m)

Index	Patients with AH (n = 35)		Patients with AH and T2DM (n = 87)	
	DTA 1a (n = 22)	ATA 1b (n = 13)	DTA 2a (n = 30)	ATA 2b (n = 57)
Aging degree				
8-hydroxy-2-deoxyguanosine, ng/l	17.80 ± 2.01	16.38 ± 1.01	17.76 ± 1.31	14.89 ± 0.97* P = 0.048
Glutathionperoxidase, μkat/gHb	6.09 ± 0.31	5.18 ± 0.38* P = 0.046	4.95 ± 0.30	5.40 ± 0.41
SH-groups, μmol/l	549.24 ± 18.00	573.48 ± 14.76	549.30 ± 12.34	578.05 ± 14.86* P = 0.05
Malonic dialdehyde, μmol/l	5.84 ± 0.30	6.25 ± 0.64	6.25 ± 0.37	7.06 ± 0.35* P = 0.025

DTA: delayed type of aging, ATA: accelerated type of aging, *: significant difference between ATA and DTA in the corresponding groups.

Comparative analysis showed significant differences in all OS indexes when comparing the studied groups with the control group. None of the indices showed significant differences between the studied patient groups (Table 2).

The correlation analysis revealed the correlations between the AOXs indices and the age indices characterizing the aging degree, the most significant of which was the positive correlation between the coefficient of aging (BA-CA) and SH-groups ($r = 0.390$, $P = 0.027$ – in isolated AH group and $r = 0.354$, $P = 0.047$ – in AH and T2DM group, respectively), the positive correlation between the index of aging (BA/PBA) and SH-groups ($r = 0.370$, $P = 0.037$) and BA coefficient (BA-PBA) and the GPO level ($r = 0.364$, $P = 0.040$) in AH and T2DM group. No correlation was found between the levels of MDA and age characteristics.

To assess the effect of OS indices on the aging degree, both groups of patients were divided into subgroups: 1a (n = 22) and 2a (n = 30) subgroups included AH patients (1a) and AH with T2DM patients (2a) with DTA; 1b (n = 13)

and 2b (n = 57) included AH patients (1b) and AH with T2DM patients (2b) with ATA (Table 3).

Patients with PhA were not evaluated at this study stage due to a small number of observations in both of the groups.

According to the study results, it was revealed that the LPO rate (MDA) increased with the aging rate acceleration, regardless of the diagnosis, reaching significant differences only in patients of 2a subgroup ($P = 0.025$). However, the correlation analysis revealed the presence of MDA correlations only in AH patients of the DTA subgroup (with CA – $r = 0.515$, $P = 0.034$ and PBA – $r = 0.495$, $P = 0.043$).

Blood levels of 8-OH-dG decreased with ATA in both subgroups of patients, with AH and AH with T2DM, but significant differences were observed only when combined with T2DM.

The correlation analysis revealed the positive correlation of moderate strength between the 8-OH-dG level and BA in the DTA of 1a subgroup ($r = 0.557$, $P = 0.020$). The correlation analysis also revealed the presence of significant interactions between the 8-OH-dG level and such age characteristics as CA ($r = 0.408$, $P = 0.038$) and the aging rate (ATA, DTA or PhA; $R = -0.520$, $P = 0.019$), which confirmed the significance of this index not only as a marker of OS, but also as a biomarker of aging.

As it can be seen from Table 3, the thiol status in the DTA subgroups was characterized by the same level indicating the presence of mechanisms maintaining AOX protection at a certain level regardless of the metabolic processes disorder degree. The presence of ATA was accompanied by the thiol status activation; in the presence of comorbid pathology, an increase in SH-groups reached significant values ($P = 0.05$). The correlation analysis revealed the positive correlation of moderate strength between the concentration of SH-groups and the coefficient of aging (BA-CA) in individuals with DTA of both subgroups 1a ($r = 0.615$, $P = 0.009$) and 2a ($r = 0.662$, $P = 0.01$). In ATA, a correlation between SH-groups and age indices was only detected in the group of isolated AH (with the coefficient of aging (BA-CA) – $r = 0.662$, $P = 0.01$).

The presence of ATA in AH and T2DM group was accompanied by an insignificant increase in the GPO level as opposed to the dynamics of this index in isolated AH, where a significant decrease of the above index was observed ($P = 0.046$). However, no correlation was found between GPO and the age indices in ATA subgroups. In DTA, the presence of correlation relationships between GPO and the age indices was only revealed in 1a subgroup (with the coefficient of aging (BA-CA) – $r = 0.615$, $P = 0.009$).

Assessment of the relationship between the indices characterizing OS and the aging rate features was carried out using the Spearman rank correlation coefficient, which revealed the presence of negative correlations between the GPO level and the aging rate ($R = -0.397$, $P = 0.024$) in isolated AH group as well as between the blood level of 8-OH-dG and the aging rate ($R = -0.520$, $P = 0.019$) in AH with T2DM group.

Discussion

The urgency of determining the aging rate is due to the fact that it can have a real prognostic value for assessing the health of both an individual and groups exposed to one

or another risk (hereditary, environmental, social, occupational, etc.). In addition, the quantitative characteristics of the aging rate can serve as an objective efficacy measure of such impacts on humans as lifestyle changes, dietary intervention, various bioadditives, medications or other therapeutic effects [4].

In our study, the absence of significant differences in the aging characterizing indexes between the control group and patients with isolated hypertension is explained, on the one hand, by the presence of stable antihypertensive therapy, which allows patients to maintain stable blood pressure levels, which was the criterion for inclusion in the study, and on the other hand, patients with complicated and uncontrolled hypertension were not included in the study. The simultaneous presence of DM significantly affects the aging indicators, which is evident from significant differences not only in relation to the control group, but also in relation to the isolated course of hypertension. Currently, there is no doubt that insulin resistance, which plays a major role in the pathogenesis of diabetes and its complications, is also one of the leading factors in the development of age-related and accelerated aging process diseases [14]. The data of this work confirm the hypothesis that biological age is a dynamic indicator that reflects not only the state of the body, but also the therapeutic and preventive measures effectiveness.

The study of OS was mainly conducted in hypertension without diabetes or diabetes without hypertension [15–17].

In patients with a combined course of AH and DM, previous studies of OS were mainly focused on its effect on carbohydrate metabolism, blood pressure levels, risk factors [18]. The effect of OS on the aging process in this comorbid pathology has not been practically studied.

The lack of OX-AOX systems stabilization in the most patients of this study, in our opinion, is due to insufficient medicamentous correction particularly of blood pressure and partly of carbohydrate metabolism at the time of inclusion in the study, which, in its turn, is characterized by the processes leading to OS development and progression.

Thus, despite the permanent blood pressure control, which was the criterion for inclusion in our study, the target levels (as recommended by the European Society of Cardiology [19]) of SBP in group with isolated AH were not reached by 16 (40.00 %) patients, in group with AH and T2DM – by 57 (59.38 %) patients. The target level of the DBP were not reached by 23 patients (57.50 %) in group with isolated AH and by 77 (80.21 %) – in group with AH and T2DM.

Hyperglycemia is known to cause glycosylation and inactivation of antioxidants, which is also observed in our work. The presence of insignificant differences in OS indices between patients of groups with isolated AH and with AH and T2DM may be explained by the fact that a significant proportion of AH and T2DM group patients (50 patients – 52.08 %) had a compensated status of carbohydrate metabolism (glycosylated hemoglobin was less than 7.5 %) on antidiabetic therapy. In addition, the beneficial effect of metformin, received by all patients with AH and T2DM in this study, on OS has been shown in many studies [20].

Considering the above, to clarify the role of OS in this comorbidity, it is necessary to conduct large-sample comparative studies on the oxidative-prooxidant balance state

when reaching and not reaching the target blood pressure levels and T2DM compensation. This will make it possible to consider OS not only as a pathogenetic and prognostic factor of these diseases, but also as a marker for controlling therapeutic measures.

In groups of patients, changes in the parameters characterizing AOX system (AOXS) were not unidirectional, which is probably due to the varying degree of the studied AOXS parameters compensatory activation in response to the increased free radical processes, as well as to the degree of AOX inhibition in response to long-term LPO activation.

The presence of significant differences between subgroups, taking into account aging degree, not for all indices characterizing the OS, may indicate a sufficiently pronounced compensation at this stage (the study did not include patients with pronounced cardiovascular and diabetic complications). Nevertheless, ATA with comorbid pathology was still characterized by a significant activation of LPO, stimulation of antioxidant protection compared to persons with the DTA, which was not so typical for patients with isolated AH.

The observed decrease in 8-OH-dG plasma levels in the ATA was more pronounced in patient with comorbid pathology confirming, on the one hand, the current opinion on the antioxidants inactivation during hyperglycemia and its negative impact on the levels of DNA damage products caused by the oxidative process [21], and on the other hand, indicates the depletion of AOX reserves in the ATA.

In our opinion, such an ambiguous and multidirectional status of the OX-AOX system with the ATA can be explained by the fact that the mechanisms triggering the process of accelerated aging at the body level seem to include processes providing both negative and protective (stimulating) action on the antioxidant protection system, which requires further study.

Conclusions

1. Oxidative stress in most cases accompanies the course of both isolated AH and its combination with T2DM, regardless of the aging rate, including mediation of DNA oxidative damage development.
2. Patients with a combined course of AH and T2DM, have a more pronounced oxidative stress than those with an isolated AH course, which is one of the significant factors leading to the premature aging development.
3. The accelerated rate of aging, regardless of the existing pathological processes and states, is accompanied by more significant manifestations of oxidative stress than the delayed rate of aging.

Thus, determination of BA and the aging rate in the period of late ontogenesis with a high degree of accuracy reflects the degree of the physiological body adaptation impairment, resulting from a combination of age-dependent and pathological processes including OS, therefore OS evaluation together with age characteristics can be used not only to assess the body status, but also as an integral indicator characterizing the treatment and prevention measures efficacy.

Funding

The article is a fragment of the Kharkiv National Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine research project "Improving the diagnosis and treatment of comorbid pathology (arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus) based on the assessment of cardiac hemodynamics, metabolism and pharmacogenetic trial", state registration No 0118U000923.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 26.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Information about author:

Nemtsova V. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7916-3168

Відомості про автора:

Немцова В. Д., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Немцова В. Д., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Kononova, N. Yu., Chernyshova, T. E., & Zagrdinova, R. M. (2017). Otsenka biologicheskogo vozrasta i tempa stareniya u patientskoy s nedifferentsirovannoy displaziei soedinitel'noi tkani [Assessment of biological age and rate of aging of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Archive of Internal Medicine*, 7(4), 287–291. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291> [in Russian].
- [2] Sebastiani, P., Thyagarajan, B., Sun, F., Schupf, N., Newman, A. B., Montano, M., & Perls, T. T. (2017). *Biomarker signatures of aging*. *Aging Cell*, 16(2), 329–338. <https://doi.org/10.1111/ace.12557>
- [3] Mitnitski, A., Song, X., & Rockwood, K. (2013). Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology*, 14(6), 709–717. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9446-3>
- [4] Zhang, W. -G., Zhu, S. -Y., Bai, X. -J., Zhao, D. -L., Jiang, S. -M., Li, J., Li, Z. -X., Fu, B., Cai, G. -Y., Sun, X. -F., & Chen, X. -M. (2014). Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. *AGE*, 36(3), 9639. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9639-y>
- [5] Chernysheva, E. N., Panova, T. N., & Donskaya, M. G. (2013). Protsessy perekisnogo oksileniya lipidov i prezhdevremennoe starenie pri metabolicheskom sindrome [The process of lipid peroxidation and senilism due metabolic syndrome]. *Kuban Scientific Medical Herald*, (1), 181–184. [in Russian].
- [6] Kalinchenko, S. Yu., Vorslov, L. O., Tyuzikov, I. A., & Tishova, Yu. A. (2014). Oksilitel'nyi stress kak prichina sistemnogo stareniya. Rol' preparatov α -lipoevoy kisloty (Espa-Lipon) v lechenii i profilaktike vozrast-assotsirovannykh zabolovaniy [Oxidative stress as cause of systemic aging. Role of α -lipoic acid (Espa-Lipon) in the treatment and prevention of age-associated diseases]. *Farmateka*, (6), 43–54. [in Russian].
- [7] Höhn, A., Weber, D., Jung, T., Ott, C., Hugo, M., Kochlik, B., Kehm, R., König, J., Grune, T., & Castro, J. P. (2017). Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biology*, 11, 482–501. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.001>
- [8] Ahaladze, N., & Ena, L. (2009). *Biologicheskii vozrast cheloveka: otsenka tempa stareniya, sostoyaniya zdorov'ya i zhiznesposobnosti [Human biological age: assessment of the rate of aging, health status and vitality]*. Kyiv. [in Russian].
- [9] Emel'yanov, V. V. (2007). *Metabolicheskie faktory uskorennoy stareniya organizma u bolnykh saharным диабетом 2-go tipa i ih korrektsiya*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Metabolic factors of accelerated aging in patients with type 2 diabetes mellitus and their correction. Dr. med. sci. diss.] Chelyabinsk [in Russian].
- [10] Barkhudaryan, M. S., Sarkisyan, G. T., & Kogan, V. Yu. (2014). Sravnitel'naya otsenka tempa stareniya i biologicheskogo vozrasta rabotnikov umstvennogo i fizicheskogo truda [Comparative assessment of aging rates and biological age of workers involved in mental and physical work]. *Medical Science of Armenia*, LIV(2), 81–87. [in Russian].
- [11] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., ... Zannad, F. (2014). 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Pressure*, 23(1), 3–16. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629>
- [12] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
- [13] Khavinson, V. Kh. (Ed.). (2000). *Metody otsenki svobodno radikal'nogo oksileniya i antioksidantnoi sistemy organizma [Assessment methods of free radical oxidation and the antioxidant system of the body]*. Foliant. [in Russian].
- [14] Dudinskaya, E. N., Tkacheva, O. N., Strazhesko, I. D., & Akasheva, D. U. (2013). Rol' insulinorezistentnosti i ee korrektsii v protsessakh sosudistogo stareniya [Role of insulin resistance and its correction in the processes of vascular aging]. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 9(2), 163–170. [in Russian].
- [15] Barrows, I. R., Ramezani, A., & Raj, D. S. (2019). Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in Hypertension – Partners in Crime? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(2), 122–130. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.03.001>
- [16] Ito, F., Sono, Y., & Ito, T. (2019). Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*, 8(3), 72. <https://doi.org/10.3390/antiox8030072>
- [17] Zhang, W., Tian, Y., Chen, X., Wang, L., Chen, C., & Qiu, C. (2018). Liraglutide ameliorates beta-cell function, alleviates oxidative stress and inhibits low grade inflammation in young patients with new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 10, 91. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0392-8>
- [18] Ohara, M., Kohata, Y., Nagaike, H., Koshibu, M., Gima, H., Hiromura, M., Yamamoto, T., Mori, Y., Hayashi, T., Fukui, T., & Hirano, T. (2019). Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11, 29. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0425-y>
- [19] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., Simone, G. de, Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Desormais, I. & ESC Scientific Document Group. (2019). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [20] Zilov, A. V., Abdelaziz, S. I., AlShammary, A., Al Zahrani, A., Amir, A., Assaad Khalil, S. H., Brand, K., Elkafrawy, N., Hassoun, A. A. K., Jahed, A., Jarrah, N., Mrabeti, S., & Paruk, I. (2019). Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(7), Article e3173. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3173>
- [21] Kant, M., Akış, M., Çalan, M., Arkan, T., Bayraktar, F., Dizdaroglu, M., & İşlekel, H. (2016). Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2 α as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes. *DNA Repair*, 48, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.09.004>

Клінічне значення визначення маркерів ураження судинної стінки при АНЦА-асоційованих васкулітах і вузликівому поліартеріїті

Л. Б. Петелицька^{*B,C,D}, О. Б. Яременко^{A,E,F}

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначення діагностичного значення сироваткових рівнів ендотеліну-1, альфа-актину-2 та еластину у хворих на первинні системні васкуліти.

Матеріали та методи. Обстежили 28 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, 8 хворих на вузликовий поліартеріїт із середньою чи високою активністю васкуліту (BVAS >11) і 26 здорових людей (група контролю). Визначали сироваткові рівні ендотеліну-1, альфа-актину-2 та еластину методом імуноферментного аналізу, використовуючи комерційні набори фірм Biomedica, Biorbyt та Bender Medsystems.

Результати. Рівень ендотеліну-1 у хворих на первинний системний васкуліт у середньому суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи, однак у хворих із залученням нирок (n = 15) його рівень ($0,40 \pm 0,33$ пмоль/л) був вірогідно вищим порівняно з хворими без уражень нирок ($0,28 \pm 0,22$ пмоль/л; $p = 0,04$) та контрольною групою ($0,27 \pm 0,10$ пмоль/л, $p < 0,01$).

Рівень альфа-актину-2 у групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти був більше ніж удвічі вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$), що можна використати під час діагностики цієї групи захворювань (AUC $0,96 \pm 0,16$; 95 % ДІ $0,60-1,00$; чутливість 83 %, специфічність 84 %, $p < 0,01$). Рівень еластину у групі хворих на вузликовий поліартеріїт був істотно вищим не тільки порівняно з контролем (в 1,6 рази, $p < 0,05$), але й порівняно з хворими на АНЦА-асоційовані васкуліти (в 1,9 рази, $p < 0,01$).

За даними ROC аналізу, діагностична цінність еластину для диференційної діагностики вузликового поліартеріїту та АНЦА-асоційованих васкулітів AUC становить $0,81 \pm 0,10$; 95 % ДІ $0,60-1,00$; чутливість 75 %, специфічність 89 %, $p < 0,01$.

Висновки. Підвищення сироваткового рівня альфа-актину-2 з високою чутливістю та специфічністю дає можливість діагностувати АНЦА-асоційований васкуліт. Сироватковий рівень еластину майже удвічі вищий у хворих на вузликовий поліартеріїт порівняно з хворими на АНЦА-асоційовані васкуліти, що може бути використано під час диференційної діагностики первинних системних васкулітів. Підвищений сироватковий рівень ендотеліну-1 визначили у хворих з ураженням нирок.

Ключові слова:

первинні системні васкуліти, АНЦА-асоційований васкуліт, вузликовий поліартеріїт, імунобіохімічні маркери, діагностика, ендотелін-1, альфа-актин-2, еластин.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 25–30

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194478

*E-mail: l.petelytska@gmail.com

Clinical value of determining the markers of vascular wall damage in patients with ANCA-associated vasculitis and polyarteritis nodosa

L. B. Petelytska, O. B. Yaremenko

The aim of the study – to determine the diagnostic value of serum levels of endothelin-1, alpha-actin-2 and elastin in patients with primary systemic vasculitis.

Materials and methods. Twenty eight patients with ANCA-associated vasculitis, 8 patients with polyarteritis nodosa of moderate or high vasculitis activity (BVAS >11) and 26 healthy subjects (control group) were examined. Serum levels of endothelin-1, alpha-actin-2 and elastin were determined by immunoassay using commercial kits of Biomedica, Biorbyt and Bender Medsystems.

Results. The level of endothelin-1 in patients with primary systemic vasculitis did not significantly differ from that of the control group, but its level (0.40 ± 0.33 pmol/l) was significantly higher in patients with kidney involvement (n = 15) compared with patients without kidney damage (0.28 ± 0.22 pmol/l, $P = 0.04$) and the control group (0.27 ± 0.10 pmol/l, $P < 0.01$).

The level of alpha-actin-2 in the group of patients with ANCA-associated vasculitis was twice as high as in the control group ($P < 0.05$), which can be used for diagnosis this group of diseases (AUC 0.96 ± 0.16 ; 95 % CI $0.60-1.00$; sensitivity 83 %, specificity 84 %, $P < 0.01$). The level of elastin in the group of patients with polyarteritis nodosa was significantly higher not only in comparison to the control group (1.6 times, $P < 0.05$), but also in comparison to patients with ANCA-associated vasculitis (1.9 times, $P < 0.01$).

According to the ROC analysis of the elastin diagnostic value for differential diagnosis of polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitis, the AUC was 0.81 ± 0.10 ; 95 % CI $0.60-1.00$; sensitivity 75 %, specificity 89 %, $P < 0.01$.

Conclusions. The elevated level of alpha-actin-2 with high sensitivity and specificity allows the diagnosis of ANCA-associated vasculitis in patients suspected of these diseases. The serum level of elastin is almost twice as high in patients with polyarteritis nodosa compared to patients with ANCA-associated vasculitis, which can be used in the differential diagnosis of primary systemic vasculitis. An elevated serum endothelin-1 level is found in patients with kidney damage.

Key words:

systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, polyarteritis nodosa, biomarkers, diagnosis, endothelin-1, alpha-actin-2, elastin.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 25–30

Ключевые слова:

первичные системные васкулиты, АНЦА-ассоциированный васкулит, узелковый полиартериит, иммунобиохимические маркеры, диагностика, эндотелин-1, альфа-актин-2, эластин.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 25–30

Клиническое значение определения маркеров поражения сосудистой стенки при АНЦА-ассоциированных васкулитах и узелковом полиартериите

Л. Б. Петелицкая, О. Б. Яременко

Цель работы – определение диагностического значения сывороточных уровней эндотелина-1, альфа-актина-2 и эластана у больных первичными системными васкулитами.

Материалы и методы. Обследовали 28 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, 8 больных с узелковым полиартериитом со средней или высокой активностью васкулита (BVAS >11) и 26 здоровых людей (группа контроля). Определили сывороточные уровни эндотелина-1, альфа-актина-2 и эластана методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирм Biomedica, Biorbyt и Bender Medsystems.

Результаты. Уровень эндотелина-1 у больных первичным системным васкулитом в среднем существенно не отличался от показателя контрольной группы, однако у больных с вовлечением почек ($n = 15$) его уровень ($0,40 \pm 0,33$ пмоль/л) был достоверно выше по сравнению с больными без поражений почек ($0,28 \pm 0,22$ пмоль/л, $p = 0,04$) и контрольной группой ($0,27 \pm 0,10$ пмоль/л, $p < 0,01$). Уровень альфа-актина-2 в группе больных АНЦА-ассоциированными васкулитами был вдвое выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что может быть использовано для диагностики этой группы заболеваний (AUC $0,96 \pm 0,16$; 95 % ДИ $0,60-1,00$; чувствительность 83 %, специфичность 84 %, $p < 0,01$). Уровень эластана в группе больных узелковым полиартериитом был значительно выше не только по сравнению с контролем (в 1,6 раза, $p < 0,05$), но и по сравнению с больными АНЦА-ассоциированными васкулитами (в 1,9 раза, $p < 0,01$). По данным ROC анализа, диагностическая ценность эластана для дифференциальной диагностики узелкового полиартериита и АНЦА-ассоциированных васкулитов AUC составляет $0,81 \pm 0,10$; 95 % ДИ $0,60-1,00$; чувствительность 75 %, специфичность 89 %, $p < 0,01$.

Выводы. Повышение уровня альфа-актина-2 с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет диагностировать АНЦА-ассоциированный васкулит. Сывороточный уровень эластана почти вдвое выше у больных с узелковым полиартериитом в сравнении с больными АНЦА-ассоциированными васкулитами, что может быть использовано в ходе дифференциальной диагностики первичных системных васкулитов. Повышенный сывороточный уровень эндотелина-1 установлен у больных с поражением почек.

Первинні системні васкуліти (ПСВ) – гетерогенна група захворювань, характерною ознакою яких є запалення судинної стінки [1]. При асоційованих з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами (АНЦА) васкулітах патологічний процес розгортається в судинах дрібного калібру, які не мають вираженої еластичної мембрани. Патогенетичною особливістю вузликів поліартеріїту (ВП) є ураження середніх і дрібних судин м'язового типу з руйнуванням зовнішньої та внутрішньої еластичної мембрани та формуванням мікроаневризм [2]. Слід зазначити, що залучення судин різного калібру при АНЦА-асоційованих васкулітах і ВП не завжди виявляється відмінностями клінічної симптоматики, особливо в дебюті захворювання. При всіх некротизувальних ПСВ найчастіше початкові клінічні прояви є неспецифічними: лихоманка, міалгії, артралгії, схуднення, шкірний висип тощо [3,4].

Незважаючи на стандартну терапію ПСВ цитостатичними препаратами та глюкокортикоїдами [5], варіабельність перебігу захворювання та смертність залишаються високими. Смертність хворих на АНЦА-асоційований васкуліт у 2,6 рази перевищує середньостатистичну в загальній популяції [6,7]. Враховуючи широкий спектр і клінічну неспецифічність можливих уражень при ПСВ, залишається актуальною проблема ранньої діагностики різних форм васкулітів. Наприклад, за нашими даними [8], діагноз гранулематозу з поліангітом (ГПА) встановлюють у середньому тільки через 15,4 місяця (1–60 міс.). Без своєчасної діагностики неможливе призначення адекватного лікування, яке дає змогу запобігти прогресуванню хвороби та інвалідизації хворих. Несвоєчасно розпочата терапія призводить до погіршення прогнозу захворювання.

Чинні класифікаційні критерії АНЦА-асоційованих васкулітів і ВП затверджено Американською колегією ревматологів (ACR) у 1990 р., однак вони мають недо-

статньо високу специфічність (наприклад, для мікроскопічного поліангіїту (МПА) – 78,7 %, для ВП – 86,9 %) та розраховані на розпізнавання хвороби на розгорнутій, але не ранній стадії. Негативність за АНЦА, хоча і входить у визначення ВП за Міжнародною погоджувальною конференцією у Chapel Hill 2012 р., але АНЦА виявляють методом імунофлуоресцентного аналізу в 10,7 % хворих на ВП, асоційованих із вірусом гепатиту В, та у 27,3 % хворих на ВП без маркерів гепатиту В, а при використанні імуноферментного методу – у 11,1 % та 20,0 % хворих відповідно. Крім того, в групі АНЦА-асоційованих васкулітів приблизно 10–20 % хворих на ГПА та МПА і 40–50 % хворих на еозинофільний гранулематоз з поліангітом (ЕГПА) є негативними за АНЦА [9,10]. Тобто позитивність/негативність за АНЦА також не розв'язує проблему диференційної діагностики ПСВ.

Отже, невисока специфічність класифікаційних/діагностичних критеріїв ПСВ, включаючи АНЦА, зумовлює необхідність пошуку нових імунобіохімічних маркерів як додаткових критеріїв диференційної діагностики та моніторингу перебігу АНЦА-асоційованих васкулітів і ВП. Потенційно корисними в цьому контексті могли б бути сироваткові рівні показників, що показують дисфункцію чи деструктивне ураження судин різного калібру. На цю роль можуть претендувати альфа-актин-2, ендотелін-1 (ЕТ-1) та еластин. Альфа-актин-2 – компонент контрактильних філаментів гладеньком'язових клітин судинної стінки, який не тільки бере участь у процесі скорочення, але і впливає на синтез компонентів позаклітинного матриксу, які регулюють проліферацію та міграцію клітин у відповідь на пошкодження судин [11]. ЕТ-1 – головний вазоконстрикторний пептид, синтез якого відбувається в ендотеліальних клітинах із попередника big ET-1 під дією матричної металопротеїнази. Зв'язування аутоантител та імунних комплексів на поверхні ендотеліальних клітин стимулює синтез ЕТ-1, що при-

зводить до активації макрофагів та адгезії нейтрофілів, ремоделювання судинної стінки та її пошкодження [12]. Еластин – нерозчинний і гідрофобний білок, який синтезується гладеньком'язовими клітинами середньої оболонки судин і фібробластами адвентиції шляхом зшивання його попередника тропоеластину під дією лізілоксидози та допоміжних протеїнів фібуліну-4 або фібуліну-5 [13]. Еластин є головним компонентом позаклітинного матриксу артеріальної стінки та становить 50 % від його сухої маси. Кількість еластину коливається залежно від калібру і типу судин. Дані фахової літератури про зміни рівня цих маркерів ураження судинної стінки при ПСВ поодинокі [14] і свідчать про підвищення рівня ET-1 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти. Інформацію щодо сироваткових рівнів еластину та альфа-актину-2 у хворих на ПСВ у доступній фаховій літературі не виявили.

Мета роботи

Визначити сироваткові рівні білків, які показують ураження судинної стінки (ET-1, альфа-актину-2 та еластину) у хворих на ПСВ і можливість їхнього використання в діагностичному процесі.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 48 хворих на ПСВ (ГПА – 22, ЕГПА – 9, МПА – 6, ВП – 11) на етапах встановлення діагнозу (n = 9) чи отримання вже призначеної протизапальної терапії (n = 39). Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 80 років, встановлений діагноз ПСВ згідно з критеріями ACR (1990) або критеріями Міжнародної погоджувальної конференції в Chapel Hill (1993, 2012), наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні та здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.

Критерії виключення: важкі супутні захворювання серцево-судинної системи (ССС) (серцева недостатність IIБ–III стадії), нервової системи та психічної сфери, легень (легенева недостатність II–III стадії), печінки, нирок (XXH 2–5 стадії), крові, ендокринної системи, інші декомпенсовані захворювання або гострі стани, здатні вплинути на результати дослідження.

Хворих обстежували, використовуючи автоматичні гематологічні й біохімічні аналізатори (автоматичний біохімічний аналізатор ACCENT 200, виробник Sorpta, Польща), інструментальних методів залежно від спектра клінічних уражень і потреб диференційної діагностики. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год) визначали за методом Вестергрена (системи для вимірювання ШОЕ, MICROVETTE CB 200 МКЛ, виробник SARSTEDT, ФРН), рівень С-реактивного білка (СРБ, мг/л) – за допомогою латекс-тесту (тест системи ТОВ НВП «Гранум», Україна), перинуклеарні та цитоплазматичні АНЦА – методом імуноферментного аналізу (ELISA, аналізатор iMark Mikroplate Reader, виробник BIO RAD, США). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD. Лабораторні аналізи виконали на базі клінічної діагностичної лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Для визначення активності захворювання

використовували Бірмінгемський індекс активності васкуліту (BVAS, версія 3).

Демографічну, анамнестичну та клініко-лабораторну характеристику хворих, яких залучили в дослідження, наведено в таблиці 1. Серед обстежених – 30 жінок і 18 чоловіків віком від 28 до 72 років (у середньому $49,3 \pm 15,2$ року), тривалість захворювання становила в середньому 26 місяців (від 1,5 місяця до 8 років), більшість (54,2 %) отримували глюкокортикоїди (ГК), 27,1 % – цитостатики (ЦС) як індукційну терапію. Активність захворювання була високою, про що свідчили середня величина BVAS – 19 балів, поліорганність ураження з залученням життєво важливих органів і середні значення ШОЕ ($32,2 \pm 18,6$ мм/год) і СРБ ($53,4 \pm 64,9$ мг/л).

У хворих з активним (BVAS >11) ПСВ (28 хворих на АНЦА-асоційований васкуліт, 8 хворих на ВП) визначали рівні ET-1 (пмоль/л), альфа-актину-2 (нг/мл) та еластину (нг/мл) у сироватці венозної крові, що відібрана вранці натще, методом імуноферментного аналізу (аналізатор iMark Mikroplate Reader, виробник BIO RAD, США) з використанням комерційних наборів фірм Biomedica, Biorbyt і Bender Medsystems відповідно у клінічній діагностичній лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Контрольна група – 26 здорових людей, які на момент дослідження не мали будь-яких аутоімунних, запальних чи серцево-судинних захворювань і не приймали імуносупресивні препарати. Серед осіб групи контролю було 10 чоловіків і 16 жінок віком від 27 до 68 років (в середньому $48,80 \pm 4,63$ року).

Для вирішення завдань дослідження визначали відмінності між рівнями лабораторних показників обстежених із різними нозологічними формами ПСВ. Статистичну обробку даних виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакетів статистичних програм SPSS v.15.0.1, Statistica 7.0. (StatSoft Inc., 2004) та MedCalc Statistical Software версія 12.7.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). Категоріальні показники наведені як абсолютну кількість і відсотки (n, %), кількісні показники – як середнє арифметичне та його стандартне квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$). Розподіл значень лабораторних показників на нормальність оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка, що показав відмінний від нормального розподіл показників, і тому вони були проаналізовані з використанням непараметричних методів статистики.

Для оцінювання вірогідності розбіжностей середніх у незалежних сукупностях використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Відмінність вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для визначення діагностичних цінностей лабораторних маркерів, а також для визначення їхніх порогових значень використовували ROC аналіз (Receiver Operator Characteristic) з оцінюванням площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC) і визначенням 95 % ДІ, чутливості та специфічності.

Під час дослідження дотримувалися принципів, що висвітлені в Гельсінській декларації прав людини, Європейській конвенції з прав людини та біомедицини і відповідних законах України, що спрямовані на охорону здоров'я пацієнтів, захист прав пацієнтів, людську гідність, а також моральні та етичні стандарти.

Таблиця 1. Характеристика хворих на ПСВ за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками

Показники, одиниці вимірювання	Значення
Вік хворих (M ± σ), роки	49,3 ± 15,2
Тривалість ПСВ (M ± σ), міс.	26,1 ± 29,2
Стать	
чол., n (%)	18 (37,5)
жін., n (%)	30 (62,5)
Лихоманка, n (%)	43 (89,6)
Втрата маси тіла (>2 кг), n (%)	36 (75,0)
Ураження м'язів	
Міалгії, n (%)	23 (47,9)
Міозит, n (%)	5 (10,4)
Ураження суглобів	
Артралгії, n (%)	18 (37,5)
Артрит, n (%)	18 (37,5)
Ураження шкіри, n (%)	31 (64,6)
Ураження нервової системи	
Периферична сенсорна полінейропатія, n (%)	22 (45,8)
Мононеврит, n (%)	12 (25,0)
Ураження центральної нервової системи, n (%)	8 (16,7)
Ураження черепно-мозкових нервів, n (%)	9 (18,8)
Діастолічна АГ, що вперше виникла, n (%)	2 (4,2)
Ураження ШКТ	
Абдомінальний біль, n (%)	4 (8,3)
Перфорація кишечника, n (%)	1 (2,1)
Ураження серцево-судинної системи	
Синдром Рейно, n (%)	6 (12,5)
Ліведо, n (%)	5 (10,4)
Кардіалгії, n (%)	2 (4,2)
Аритмії, n (%)	3 (6,3)
Перикардит, n (%)	8 (16,7)
Дигітальні артеріїти, n (%)	3 (6,3)
Ураження органів дихання	
Пульмоніт, n (%)	25 (52,1)
Бронхіальна астма, n (%)	7 (14,6)
Плеврит, n (%)	1 (2,1)
Кровохаркання, n (%)	2 (4,2)
Ураження верхніх дихальних шляхів	
Риніт, n (%)	15 (31,3)
Полісинусит, n (%)	27 (56,3)
Поліпоз носу і приносних пазух, n (%)	7 (14,6)
Сідлоподібна деформація носа, n (%)	7 (14,6)
Субглотковий стеноз, n (%)	6 (20,8)
Гранульома приносних пазух, n (%)	2 (4,2)
Деструктивні зміни порожнини носа, n (%)	4 (8,3)
Нефропатія, n (%)	20 (41,7)
Лімфаденопатія, n (%)	13 (27,1)
Ураження органа зору, n (%)	21 (43,8)
Ураження органа слуху, n (%)	15 (31,3)
Ендокринна патологія	
Аутоімунний тиреоїдит, n (%)	6 (20,8)
Нецукровий діабет, n (%)	3 (6,3)
Позитивність за ц-АНЦА, n (%)	24 (50)
Позитивність за п-АНЦА, n (%)	11 (23)
ШОЕ, мм/год, (M ± σ)	32,2 ± 18,6
СРБ, мг/л, (M ± σ)	53,4 ± 64,9
Лейкоцитоз >12 × 10 ⁹ /л, n (%)	16 (33,3)
Тромбоцитоз >400 × 10 ⁹ /л, n (%)	12 (25,0)
Анемія (Hb <110 г/л), n (%)	19 (39,6)
Рівень сироваткового креатиніну >125 мкмоль/л, n (%)	10 (20,8)
Приїом ГК, n (%)	26 (54,2)
Приїом ЦС, n (%)	13 (27,1)
BVAS, бали, (M ± σ)	19,3 ± 8,7

Результати

Середні величини сироваткових рівнів маркерів ураження судинної стінки, традиційних лабораторних маркерів запалення, індексу активності васкуліту та частоту виявлення АНЦА у хворих на активні (BVAS >11) ПСВ наведено в таблиці 2. За результатами, що наведені,

хворі на активний ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти не розрізнялися за рівнями ШОЕ та СРБ, величинами BVAS. Двоє хворих на ВП були позитивними за АНЦА, а у 4 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти АНЦА не виявили, що підтверджує недостатню диференційно-діагностичну значущість цього лабораторного маркера.

Рівень ЕТ-1 у двох групах хворих на ПСВ був однаковим і суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи (p > 0,05). Водночас у хворих, які не отримували лікування (n = 9), він був істотно підвищеним (0,62 ± 0,58 пмоль/л, p = 0,03). Під час аналізу значень ЕТ-1 залежно від залучення різних органів і систем виявилось, що тільки у хворих із залученням нирок (n = 15) його рівень (0,40 ± 0,33 пмоль/л) був вірогідно вищим порівняно з хворими на ПСВ без ураження нирок (0,28 ± 0,22 пмоль/л, p = 0,04) та контрольною групою (p < 0,01). Протягом ROC-аналізу для визначення діагностичної цінності ЕТ-1 для діагностики ураження нирок виявили, що АUC становить 0,75 ± 0,09 (95 % ДІ 0,58–0,88; p = 0,01), що свідчить про хорошу здатність ЕТ-1 (порогове значення 0,58 пмоль/л) диференціювати групи хворих на ПСВ з ураженням нирок і без нього (чутливість 80,0 %, специфічність 78,3 %), але ЕТ-1 за діагностичною цінністю поступається традиційному методу оцінювання функції нирок – розрахунку ШКФ (AUC 0,89 ± 0,06; 95 % ДІ 0,742–0,972; p = 0,001; чутливість 73,3 %, специфічність 95,0 %).

Рівень іншого маркера ураження судинної стінки – альфа-актину-2 у групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти був більш ніж удвічі вищим порівняно з контролем (p < 0,05), що можна використати для діагностики цієї групи захворювань. Під час ROC-аналізу та побудови характерної кривої для сироваткового рівня альфа-актину-2 виявили відмінну прогностичну здатність цієї моделі згідно з експертною шкалою для значень АUC (0,96 ± 0,16; 95 % ДІ 0,60–1,00; p < 0,01).

Порогове значення рівня альфа-актину-2 85,8 нг/мл із високою чутливістю (83 %) і специфічністю (84 %) дає змогу діагностувати АНЦА-асоційований васкуліт. Натомість при ВП сироватковий рівень альфа-актину-2 не відрізнявся від групи контролю.

У хворих на ПСВ із залученням нирок (n = 15) сироватковий рівень альфа-актину-2 (114 ± 116 нг/мл) вірогідно не відрізнявся від такого у хворих на ПСВ без ураження нирок (88,3 ± 94,5 нг/мл, p = 0,14).

У групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти рівень еластину в сироватці крові не відрізнявся від такого в контрольній групі. Але у групі хворих на ВП він був значно вищим не тільки порівняно з контролем (в 1,6 раза, p < 0,05), але й щодо хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (в 1,9 раза, p < 0,01). Відмінність між групами хворих за рівнем еластину, як і за рівнем альфа-актину-2 не пов'язана з різним ступенем активності ураження судинної стінки, оскільки за клінічними та лабораторними показниками активності запалення (BVAS, ШОЕ, СРБ) групи хворих із ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами не відрізнялися.

Під час ROC-аналізу та побудови характерної кривої для сироваткового рівня еластину встановили дуже добру прогностичну здатність цієї моделі згідно з експертною шкалою для значень АUC (0,81 ± 0,10; 95 % ДІ 0,60–1,00; p < 0,01). Отже, порогове значення

рівня еластину 5,84 нг/мл із високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %) дає змогу диференціювати хворих на ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти. Цей рівень діагностичної значущості еластину суттєво перевищує інформативність класифікаційних критеріїв ACR 1990 р. для ВП за показником специфічності (64,7 %, $p < 0,01$).

Аналізуючи значення еластину залежно від залучення нирок, не виявили вірогідні відмінності між сироватковими рівнями еластину у хворих на ПСВ з ураженням нирок ($3,90 \pm 2,14$ нг/мл) та у хворих на ПСВ без ураження нирок ($5,02 \pm 3,79$ нг/мл, $p = 0,55$).

Обговорення

Здійснене дослідження підтвердило відомості фахової літератури, що позитивність/негативність за АНЦА має важливе, але не вирішальне значення в диференційній діагностиці ВП та АНЦА-асоційованих васкулітів [9, 10]. Так, АНЦА виявили у 25 % обстежених хворих на ВП, а у 14,3 % пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами вони відсутні. Групи хворих із ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами не відрізнялися за рівнями традиційних лабораторних маркерів запалення – ШОЕ та СРБ. Натомість результати дослідження виявили можливі діагностичні маркери ПСВ: підвищення сироваткового рівня альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти й еластину у хворих на ВП. Щодо ЕТ-1, то, за нашими даними, його рівень у двох групах хворих на ПСВ у середньому не відрізнявся від показників здорових осіб, хоча визначили підвищення його рівня у хворих із нелікованим ПСВ і ПСВ з ураженням нирок. За даними інших авторів [14], у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти сироватковий рівень ЕТ-1 у 2,2 раза перевищував його рівень у контрольній групі, що може бути пов'язано з більшою кількістю хворих з ураженням нирок (73 % проти 42 % у нашій когорті). У нирках, особливо в мозковому шарі, активно синтезується ЕТ-1 і виявляють найвищу концентрацію рецепторів ЕТ-1. За нашими даними, підвищення сироваткового рівня ЕТ-1 (понад 0,58 пмоль/л) можна вважати додатковим способом оцінювання ураження нирок у хворих на ПСВ із прийнятною чутливістю (80 %) і специфічністю (78,3 %). ROC-аналіз величин ШКФ як маркера ураження нирок показав вищі значення AUC (0,89 проти 0,75 для ЕТ-1) і специфічності (95 %), але нижчу чутливість (73,3 %). Саме нижча чутливість ШКФ дає змогу вважати оцінювання рівня ЕТ-1 доцільним способом діагностики ураження нирок при ПСВ на ранніх стадіях, оскільки зниження ШКФ відбувається тільки тоді, коли пошкоджено приблизно 40–50 % ниркової паренхіми [15].

За даними, які отримали, сироватковий рівень альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, на відміну від пацієнтів із ВП, був більше ніж удвічі вищим порівняно з величинами здорових осіб. ROC-аналіз показав відмінну діагностичну значущість цього маркера ураження судинної стінки (AUC $0,96 \pm 0,16$; 95 % ДІ 0,60–1,00; $p < 0,01$), при порогових значеннях якого 85,8 нг/мл АНЦА-асоційований васкуліт діагностується з високою чутливістю та специфічністю (відповідно 83 % та 84 %). Відомості фахової літератури щодо змін рівня альфа-актину-2 у хворих на ПСВ у доступних джерелах не виявили. На нашу думку, підвищення рівня альфа-ак-

Таблиця 2. Рівень маркерів запалення та ураження судинної стінки у хворих на активний ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти ($M \pm \sigma$)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 26)	ВП (n = 8)	АНЦА-асоційовані васкуліти (n = 28)
ЕТ-1, пмоль/л	$0,27 \pm 0,10$	$0,31 \pm 0,11$	$0,31 \pm 0,26$
Альфа-актин-2, нг/мл	$44,7 \pm 25,7$	$42,3 \pm 58,1$	$102 \pm 103^*$
Еластин, нг/мл	$4,82 \pm 2,38$	$7,56 \pm 4,04^*$	$4,00 \pm 2,93^*$
ШОЕ, мм/год	–	$32,8 \pm 11,1$	$34,5 \pm 19,9$
СРБ, мг/л	–	$87,6 \pm 77,3$	$68,7 \pm 78,3$
Позитивність за АНЦА, n (%)	–	2 (25)	4 (14,3)
BVAS, бали, ($M \pm \sigma$)	–	$20,1 \pm 5,73$	$22,3 \pm 7,56$

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, *: $p < 0,01$ порівняно з групою ВП.

тину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти зумовлено руйнуванням чи фрагментацією гладеньком'язових клітин середнього шару судинної стінки та його роллю в репарації стінки судини [11].

Підвищення рівня еластину у хворих на ВП може зумовлюватися переважним ушкодженням при цьому захворюванні судинної стінки артерій еластичного типу та може використовуватися під час диференційної діагностики з АНЦА-асоційованими васкулітами, для яких ураження артерій середнього та великого калібру з вираженою еластичною мембраною не характерне. ROC-аналіз показав, що підвищення сироваткового рівня еластину (понад 5,84 нг/мл) дає змогу розрізнити ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти з високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %). Еластин, окрім структурної функції, безпосередньо взаємодіє з клітинами судинної стінки, впливає на клітинну активність, регулюючи міграцію клітин-мішеней, хемотаксис, проліферацію гладеньком'язових клітин і формування міофібрил [13], тому підвищення його рівня може показувати не тільки деструкцію, але й запалення стінки артерій.

Основними обмеженнями здійсненого дослідження є невелика кількість обстежених хворих, об'єднання в одну групу всіх трьох АНЦА-асоційованих васкулітів, включення в аналіз як медикаментозно наївних пацієнтів, так і хворих, що почали отримувати протизапальну терапію. Надалі необхідні дослідження на більших контингентах хворих із ВП, окремими формами пов'язаних з АНЦА васкулітів, порівняння з іншими васкулітами з ураженням судин різного калібру, вивчення впливу імуносупресивної терапії на рівень маркерів ураження судинної стінки.

Висновки

1. У хворих на ПСВ з ураженням нирок визначили підвищення сироваткового рівня ЕТ-1 (на 48 % порівняно з контролем та на 43 % порівняно з хворими без ураження нирок), що можна використовувати як додатковий метод виявлення ушкодження нирок (чутливість 80,0 %, специфічність 78,3 %).

2. Сироватковий рівень альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, на відміну від ВП, підвищений більш ніж удвічі порівняно зі здоровими особами. При його значеннях понад 85,8 нг/мл АНЦА-асоційовані васкуліти можуть бути діагностовані з чутливістю 83 % і специфічністю 84 %.

3. У хворих на ВП сироватковий рівень еластину майже удвічі вищий порівняно з хворими на

АНЦА-асоційовані васкуліти і з високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %) дає змогу диференціювати ці захворювання (порогове значення – 5,84 нг/мл).

Перспективи подальших досліджень полягають у підтвердженні та уточненні на більших масивах хворих діагностичної цінності маркерів ураження судинної стінки, визначенні їх значення для оцінювання активності ПСВ і відповіді на лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Відомості про авторів:

Петелицька Л. Б., аспірант каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Яременко О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Petelytska L. B., MD, PhD-student of the Department of Internal Medicine No 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Петелицкая Л. Б., аспирант каф. внутренней медицины № 3, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Яременко О. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Ball G. V., Bridges S. L. Nomenclature and classification of vasculitic syndromes. *Oxford Textbook of Vasculitis*. 3rd ed. / eds.: G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges Jr. Oxford University Press. 2014. P. 34. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [2] Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13. P. 381-386. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.68>
- [3] Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 60-64. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
- [4] Clinical Spectrum of Medium-Sized Vessel Vasculitis / Alibaz-Oner F. et al. *Arthritis Care & Research*. 2017. Vol. 69. Issue 6. P. 884-891. <https://doi.org/10.1002/acr.23007>
- [5] OP0053 Eular/ERA-EDTA Recommendations for The Management of Anca-Associated Vasculitis / Yates M. et al. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2016. Vol. 75. Suppl. 2. P. 74.274. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1168>
- [6] Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. i60-i66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>
- [7] Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies / Tan J. et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76. Issue 9. P. 1566-1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>
- [8] Яременко О. Б., Петелицька Л. Б. АНЦА-асоційовані васкуліти: гетерогенність клінічних проявів, прогноз, сучасні можливості фармакотерапії. *Медична наука України*. 2017. Т. 13. № 12. С. 98-105.
- [9] Savige J., Trevisan M., Pollock W. Testing and reporting antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in treated vasculitis and non-vasculitic disease. *Journal of Immunological Methods*. 2018. Vol. 458. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.02.016>
- [10] The immunopathology of ANCA-associated vasculitis / E. McKinney, L. Willcocks, V. Broecker, K. Smith. *Seminars in Immunopathology*.

2014. Vol. 36. Issue 4. P. 461-478. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0436-6>

- [11] Zhou N., Stoll S., Leimena C., Qiu H. *Vascular Smooth Muscle Cell. Muscle Cell and Tissue – Current Status of Research Field*. / ed. K. Sakuma. *IntechOpen*. 2018. P. 209-227. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77249>
- [12] Szekanecz Z., Kerekes G., Koch A. Biology of endothelial cells. *Oxford Textbook of Vasculitis*. 3rd ed. / eds.: G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges Jr. Oxford University Press. 2014. P. 43. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [13] Xu J., Shi G.-P. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2014. Vol. 1842. Issue 11. P. 2106-2119. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.07.008>
- [14] Эндотелиальная функция сосудов и реологические свойства крови при ANCA-ассоциированном системном васкулите / Синяченко О.В. и др. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4. С. 81-86.
- [15] Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients / Steubl D. et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 10. P. e3011. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003011>

References

- [1] Ball, G. V., & Bridges, S. L. (2014). Nomenclature and classification of vasculitic syndromes. In G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges. (Eds.), *Oxford Textbook of Vasculitis* (3rd ed., pp. 3-4). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [2] Ozen, S. (2017). The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13, 381-386. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.68>
- [3] Yates, M., & Watts, R. (2017). ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*, 17(1), 60-64. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
- [4] Alibaz-Oner, F., Koster, M., Crowson, C., Makol, A., Ytterberg, S., Salvarani, C., Matteson, E., & Warrington, K. (2017). Clinical Spectrum of Medium-Sized Vessel Vasculitis. *Arthritis Care & Research*, 69(6), 884-891. <https://doi.org/10.1002/acr.23007>
- [5] Yates, M., Watts, R., Bajema, I., Cid, M., Crestani, B., Hauser, T., Hellmich, B., Holle, J., Laudien, M., Little, M., Luqmani, R., Mahr, A., Merkel, P., Mills, J., Mooney, J., Segelmark, M., Tesar, V., Westman, K., Vaglio, A., ... Mukhtyar, C. (2016). OP0053 Eular/ERA-EDTA Recommendations for The Management of Anca-Associated Vasculitis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 75(Suppl. 2), 74.274. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1168>
- [6] Westman, K., Flossmann, O., & Gregorini, G. (2015). The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(Suppl. 1), i60-i66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>
- [7] Tan, J., Dehghan, N., Chen, W., Xie, H., Esdaile, J., & Avina-Zubieita, J. (2017). Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1566-1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>
- [8] Yaremenko, O. B., & Petelytska, L. B. (2017). ANTsA-asotsiiovani vaskulyty: heterohennist klinichnykh proiaviv, prognos, suchasni mozhlyvosti farmakoterapii [ANCA-associated vasculitis: heterogeneity of clinical manifestations, prognosis, current opportunities of pharmacotherapy]. *Medical science of Ukraine*, 13(12), 98-105.
- [9] Savige, J., Trevisan, M., & Pollock, W. (2018). Testing and reporting antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in treated vasculitis and non-vasculitic disease. *Journal of Immunological Methods*, 458, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.02.016>
- [10] McKinney, E., Willcocks, L., Broecker, V., & Smith, K. (2014). The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Seminars in Immunopathology*, 36(4), 461-478. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0436-6>
- [11] Zhou, N., Stoll, S., Leimena, C., & Qiu, H. (2018). *Vascular Smooth Muscle Cell. Muscle Cell And Tissue – Current Status Of Research Field* (pp. 209-227). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77249>
- [12] Szekanecz, Z., Kerekes, G., & Koch, A. (2014). Biology of endothelial cells. In G. V. Ball, Fessler, B. J., S. L. Bridges Jr (Eds.), *Oxford Textbook of Vasculitis* (3rd ed., p. 43). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [13] Xu, J., & Shi, G.-P. (2014). Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1842(11), 2106-2119. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.07.008>
- [14] Syniachenko, O. V., Bevzenko, T. B., Yermolayeva, M. V., Sedaia, L. V., & Malakhova, Z. V. (2015). Endotelial'naya funktsiya sosudov i reologicheskie svoistva krovi pri ANCA-assotsiiovannom sistemnom vaskulite [Endothelial function of blood vessels and blood rheology in ANCA-associated systemic vasculitis]. *Ukrainian Journal of Rheumatology*, (4), 81-86. [in Russian].
- [15] Steubl, D., Block, M., Herbst, V., Nockher, W. A., Schlumberger, W., Satanovskij, R., Angermann, S., Hasenau, A. -L., Stecher, L., Heemann, U., Renders, L., & Scherberich, J. (2016). Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine*, 95(10), Article e3011. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003011>

Relationship between hyperferritinemia and clinical manifestations of gout

H. P. Kuzmina*^{A,E,F}, O. M. Lazarenko^{A,B,C,D} 

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Kryvyi Rih

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Aim. To study the parameters of ferritin, uric acid in the serum and urine, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in patients with hypertension in combination with gout and the relationship between these data and clinical manifestations of gout.

Materials and methods. 61 patients with hypertension, middle age of whom amounted to 54.25 (10.29) years, had been surveyed, 39 (64 %) men and 22 (36 %) women. All patients were divided into two groups: the main group – 36 patients with hypertension in combination with gout and the comparison group – 25 patients with hypertension without gout. Determination of ferritin level in serum was carried out by using an immunochemical method with electrochemiluminescence detection (Cobas 6000 analyzer, Roche Diagnostics test system, Switzerland). Colorimetric analysis was used to determine the concentration of serum uric acid, the spectrophotometric method – of uric acid in urine, the immunoassay method – of hsCRP.

Results. The average serum uric acid level significantly differed ($P = 5.4 \text{ E-}5$) in the main group and the comparison group and was 443.44 (129.66) $\mu\text{mol/L}$ and 317.16 (77.60) $\mu\text{mol/L}$, respectively. The level of ferritin in the main group was significantly higher (237 (237; 247), $P = 4.3 \text{ E-}5$ ng/mL) than in the comparison group (137 (83,23; 137) ng/mL), as well as the level of hsCRP ($P = 4.4 \text{ E-}6$) 11.78 (3.70; 12.66) mg/L and 1.07 (0; 3.82) mg/L, respectively. The level of uric acid in urine was not significantly different ($P = 0.23$) in both groups and amounted to 2470.92 (836.89) $\mu\text{mol/L}$ in the main group and 2198.00 (881.73) $\mu\text{mol/L}$ in the comparison group. A significant correlation ($r = 0.30$; $P < 0.05$) was found between the levels of serum uric acid and ferritin in the main group patients, as well as a significant correlation between the levels of serum uric acid and the duration of gout ($r = 0.41$; $P < 0.05$), the total number of affected joints ($r = 0.51$; $P < 0.05$), gout severity ($r = 0.36$; $P < 0.05$), the level of ferritin and the number of gout exacerbation ($r = 0.31$; $P < 0.05$).

Conclusions. Elevated serum ferritin concentration increases the risk of gouty arthritis exacerbation. Establishing the relationship between the concentration of ferritin and serum levels of uric acid and the number of gout exacerbations in the main group suggests that iron plays an important role in the disease pathogenesis.

Key words:

iron metabolism, inflammation, comorbidity, gout.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (1), 31–34

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194480

*E-mail:
revmatologymed@
bigmir.net

Взаємозв'язок між гіперферитинемією та клінічними проявами подагри

Г. П. Кузьміна, О. М. Лазаренко

Мета роботи – вивчення показників феритину, сечової кислоти крові та сечі, високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з подагрою та встановлення взаємозв'язків між цими показниками та клінічними проявами подагри.

Матеріали та методи. Обстежили 61 пацієнта з АГ, середній вік (SD) становив 54,25 (10,29) року, серед них – 39 (64 %) чоловіків і 22 (36 %) жінки. Усіх пацієнтів поділили на дві групи: основна – 36 хворих на АГ у поєднанні з подагрою; група порівняння – 25 пацієнтів, які хворі на АГ без супутньої подагри. Визначення рівня феритину крові здійснювали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Колориметричним методом визначали концентрацію сечової кислоти у крові, спектрофотометричним – сечової кислоти в сечі, імуноферментним методом – hsCRP.

Результати. Середній показник рівня сечової кислоти крові вірогідно відрізнявся ($p = 5,4 \text{ E-}5$) в основній групі та групі порівняння та становив 443,44 (129,66) мкмоль/л і 317,16 (77,60) мкмоль/л відповідно. Значення феритину в основній групі вірогідно більше (237 (237; 247), $p = 4,3 \text{ E-}5$ нг/мл), ніж у групі порівняння (137 (83,23; 137) нг/мл), як і значення hsCRP ($p = 4,4 \text{ E-}6$) – 11,78 (3,70; 12,66) мг/л та 1,07 (0; 3,82) мг/л відповідно. Значення сечової кислоти в сечі вірогідно не відрізнялося ($p = 0,23$) в обох групах і становило в основній групі 2470,92 (836,89) мкмоль/л, у групі порівняння – 2198,00 (881,73) мкмоль/л. Між рівнем сечової кислоти крові та феритину в пацієнтів основної групи встановили вірогідний кореляційний зв'язок ($r = 0,30$; $p < 0,05$). Крім того, вірогідний кореляційний зв'язок виявили між рівнем сечової кислоти у крові та тривалістю подагри ($r = 0,41$; $p < 0,05$), загальною кількістю уражених суглобів ($r = 0,51$; $p < 0,05$), ступенем тяжкості подагри ($r = 0,36$; $p < 0,05$), а також між рівнем феритину та кількістю спалахів подагри ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Висновки. Надмірна концентрація феритину в сироватці крові підвищує ризик розвитку загострення подагричного артрити. Встановлення зв'язків між концентрацією феритину й сироватковим рівнем сечової кислоти у крові та кількістю загострень подагри свідчить, що залізо відіграє важливу роль у патогенезі захворювання.

Ключові слова:

обмін заліза, запалення, коморбідна патологія, подагра.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 31–34

Взаимосвязь между гиперферритинемией и клиническими проявлениями подагры

А. П. Кузьмина, О. Н. Лазаренко

Цель работы – изучение показателей ферритина, мочевой кислоты крови и мочи, высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с подагрой и установление взаимосвязей между данными показателями и клиническими проявлениями подагры.

Ключевые слова: обмен железа, воспаление, коморбидная патология, подагра.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 31–34

Материалы и методы. Обследовали 61 пациента с АГ, средний возраст (SD) которых составил 54,25 (10,29) года, среди которых 39 (64 %) мужчин и 22 (36 %) женщины. Всех пациентов поделили на две группы: основная – 36 больных с АГ в сочетании с подагрой; сравнения – 25 пациентов с АГ без сопутствующей подагры. Определение уровня ферритина крови осуществлялось иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией (анализатор Cobas 6000, тест-системы Roche Diagnostics, Швейцария). Колориметрическим методом определяли концентрацию мочевой кислоты крови, спектрофотометрическим – мочевой кислоты крови, иммуноферментным методом – hsCRP.

Результаты. Средний показатель уровня мочевой кислоты крови достоверно отличался ($p = 5,4 \cdot 10^{-5}$) в основной группе и группе сравнения и составил 443,44 (129,66) мкмоль/л и 317,16 (77,60) мкмоль/л соответственно. Значение ферритина в основной группе достоверно выше (237 (237; 247), $p = 4,3 \cdot 10^{-5}$ нг/мл), чем в группе сравнения (137 (83,23; 137) нг/мл), как и значение hsCRP ($p = 4,4 \cdot 10^{-6}$) – 11,78 (3,70; 12,66) мг/л и 1,07 (0; 3,82) мг/л соответственно. Значение мочевой кислоты в моче достоверно не отличалось ($p = 0,23$) в обеих группах и составило в основной группе 2470,92 (836,89) мкмоль/л, в группе сравнения – 2198,00 (881,73) мкмоль/л. Между уровнем мочевой кислоты крови и ферритина у пациентов основной группы установлена достоверная корреляционная связь ($r = 0,30$; $p < 0,05$). Кроме того, достоверная корреляционная связь отмечена между уровнем мочевой кислоты в крови и продолжительностью подагры ($r = 0,41$; $p < 0,05$), общим количеством пораженных суставов ($r = 0,51$; $p < 0,05$), степенью тяжести подагры ($r = 0,36$; $p < 0,05$), а также между уровнем ферритина и количеством обострений подагры ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Выводы. Чрезмерная концентрация ферритина в сыворотке крови повышает риск развития обострения подагрического артрита. Установление связи между концентрацией ферритина и сывороточным уровнем мочевой кислоты в крови, а также количеством обострений подагры свидетельствует, что железо играет важную роль в патогенезе заболевания.

Gouty arthritis is the most common type of inflammatory arthritis among the working-age population. In patients with gout, the following comorbidities are often recorded: hypertension, diabetes mellitus, and heart failure. The presence of hypertension in patients with gout increases the risk of complications, exacerbations, hospitalization and its duration [1]. The World Health Organization predicts a significant increase in the prevalence of hypertension to 60 % of cases by 2025 [2].

In the publications of recent years, it is assumed that iron could be a trigger of gouty arthritis exacerbation as a result of oxidative stress that is accompanied by an increased risk of cardiovascular disease [3].

The latest public health research in the United States revealed positive links between the level of ferritin as the main indicator of iron exchange and the level of uric acid [4]. In addition, T. Fatima et al. [5] report about a positive correlation between the number of gout flares and the ferritin level [3].

The issue of the relationship between ferritin and uric acid levels in patients with comorbid pathology remains relevant, as well as establishing the nature of this relationship.

Aim

To study the parameters of ferritin, uric acid in serum and urine, hsCRP in patients with hypertension in combination with gout and the relationship between these data and clinical manifestations of gout.

Materials and methods

The study was conducted at the clinical basis of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of Postgraduate Education Faculty of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" – Municipal Institution "Kryvyi Rih City Clinical Hospital No 2 of Dnipropetrovsk Regional Council" from 2016 to 2018. In total, 61 patients with hypertension, middle age of whom amounted to 54.25 (10.29) years, had been surveyed, 39 (64 %) men and 22 (36 %) women.

All patients were divided into two groups: the main group – 36 patients with hypertension in combination

with gout (the average age was 54.69 (10.22) years) and the comparison group – 25 patients with hypertension without concomitant gout (the average age was 53.6 (10.57) years).

The diagnosis of hypertension was established in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No 384 dated May 24, 2012, according to the recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology and the Clinical Recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (2016). The diagnosis of gout was established according to the criteria of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism (2015). Clinical and anamnestic data were obtained from patient surveys, analysis of pre-medical documentation, general clinical, laboratory, and instrumental methods of examination.

The main inclusion criteria: patients with hypertension without gout who gave informed consent to participate in the study; patients with hypertension in combination with gout who gave informed consent to participate in the study; patients aged 30 to 80 years.

Exclusion criteria: patients who did not consent to participate in the study; patients abusing alcohol or narcotic drugs; oncological, psychiatric and rheumatologic diseases, other crystalline arthropathies; II B–III stage cardiac insufficiency, IV functional class; IV–V stage chronic kidney disease; viral hepatitis, tuberculosis; HIV-infected patients.

Determination of serum ferritin level was carried out by using an immunochemical method with electrochemiluminescence detection with the help of the Cobas 6000 analyzer and the Roche Diagnostics test system (Switzerland). Colorimetric analysis was used to determine the serum uric acid concentration, the spectrophotometric method was used to determine the concentration of uric acid in urine. The level of hsCRP was measured by the immunoassay method.

For statistical analysis of study materials we used: a Shapiro-Wilk test for verification of quantitative indicators normal distribution; a Student's t-test to assess the significance of difference in the mean for quantitative attributes with the normal distribution; a Mann-Whitney (U) test for abnormally distributed unrelated samples; a Pearson Chi-Square (χ^2) test to assess the significance of difference in relative indices including a Yates correction for values

of the index close to 0 or 100. A correlation analysis was carried out with a Spearman's Rank Correlation Coefficient (ρ) calculation.

Descriptive statistics were expressed as a mean (M) and a standard deviation (SD) for normally distributed values and as a median (Me) and an interquartile range (Q25; Q75) for non-normally distributed parameters.

P-values of <0.05 were determined to represent statistical significance. The statistical analysis was carried out using the Microsoft Excel 2010, data analysis program AtteStat 12.0.5 and Statistica 6.1 (StatSoft Inc.).

Results

The duration of hypertension in the main group was 4.5 (1; 10) years, in the comparison group – 4 (2; 8) years, no significant difference was found ($P = 0.86$). The number of exacerbations of hypertension per year in the main group – 4 (2; 6.25), in the comparison group – 3 (2; 5), no significant difference was found ($P = 0.50$).

In the main group, the duration of gout was 4.92 (3.23) years, the number of exacerbations of gouty arthritis was 7.08 (4.54) per year, the total number of affected joints – 5 (2; 10). Acute gouty arthritis was detected in 7 (19 %) patients with hypertension in combination with gout, chronic gouty arthritis – in 23 (64 %) patients, chronic tophaceous gout – in 6 (17 %) patients, while there were 10 (28 %) patients in a phase of exacerbation, a remission phase was in 26 (72 %) patients. A mild degree of gout was registered in 20 (56 %) patients, an average degree – in 14 (39 %), a severe degree – in 2 (6 %) patients. According to the radiological stage of the disease, the patients were divided as follows: there were no changes in 2 (5 %) patients, I stage – in 19 (53 %) patients, II stage – in 14 (39 %) patients, III stage – in 1 (3 %) patient. The general clinical characteristics of the groups are presented in *Table 1*.

In patients with hypertension in combination with gout compared with patients without concomitant gout, there were significant differences in the level of all studied parameters, except for uric acid in the urine (*Table 2*). The average serum uric acid level significantly differed ($P = 5.4 \text{ E-}5$) in the main group and the comparison group and was 443.44 (129.66) $\mu\text{mol/L}$ and 317.16 (77.60) $\mu\text{mol/L}$, respectively. The ferritin level was significantly higher (237 (237; 247), $P = 4.3 \text{ E-}5$) ng/mL in the main group than in the comparison group (137 (83.23; 137)) ng/mL, as well as the concentration of hsCRP ($P = 4.4 \text{ E-}6$) 11.78 (3.70; 12.66) mg/L and 1.07 (0; 3.82) mg/L, respectively, indicating the severity of inflammatory changes in patients with concomitant gout. The level of uric acid in the urine was not significantly different ($P = 0.23$) in both groups and amounted to 2470.92 (836.89) $\mu\text{mol/L}$ in the main group and 2198.00 (881.73) $\mu\text{mol/L}$ in the comparison group, that may indicate a kidney damage in patients of both groups.

A positive, moderate, significant correlation was found ($r = 0.30$; $P < 0.05$) between the level of serum uric acid and ferritin in patients of the main group. Moreover, a significant correlation was found between the level of serum uric acid and the following clinical manifestations of gout, the disease duration ($r = 0.41$; $P < 0.05$), the total number of affected joints ($r = 0.51$; $P < 0.05$), gout severity ($r = 0.36$, $P < 0.05$), but there was no significant relationship

Table 1. General and clinical characteristics of the studied groups, M (SD), Me (Q25; Q75)

Indicator, units of measurement	Main group (n = 36)	Comparison group (n = 25)	P-values
Age, years	54.69 (10.22)	53.6 (10.57)	0.69 [*]
Duration of hypertension, years	4.5 (1; 10)	4 (2; 8)	0.86 [*]
Number of exacerbations of hypertension per year	4 (2; 6.25)	3 (2; 5)	0.50 [*]
Stage of hypertension, n (%)			0.51 [*]
I	2 (6)	4 (16)	
II	31 (86)	19 (76)	
III	3 (8)	2 (8)	
Degree of hypertension, n (%)			
1	21 (58)	15 (60)	0.93 [*]
2	11 (31)	7 (28)	
3	4 (11)	3 (12)	
Body mass index, kg/m ²	32.39 (5.24)	31.6 (6.09)	0.59 [*]

*: there is no significant difference between the groups ($P > 0.05$).

Table 2. Levels of ferritin, serum uric acid, uric acid in the urine, hsCRP in patients of the main group and the comparison group, M (SD), Me (Q25; Q75)

Indicator, units of measurement	Main group (n = 36)	Comparison group (n = 25)	P-values
Ferritin, ng/mL	237 (237; 247)	137 (83.23; 137)	4.3E-5
Serum uric acid, $\mu\text{mol/L}$	443.44 (129.66)	317.16 (77.60)	5.4E-5
Uric acid in the urine, $\mu\text{mol/L}$	2470.92 (836.89)	2198.00 (881.73)	0.23 [*]
hsCRP, mg/L	11.78 (3.70; 12.66)	1.07 (0; 3.82)	4.4E-6

*: there is no significant difference between the groups ($P > 0.05$).

between the level of ferritin and the above manifestations. Only positive correlation was found between the level of ferritin and the number of gout flares ($r = 0.31$; $P < 0.05$), indicating that a high level of uric acid worsens the clinical course of gout, and hyperferritinemia increases the risk of gouty arthritis exacerbation.

Discussion

According to the literature data, the association of serum ferritin and uric acid with gout does not depend on the level of hsCRP, that is, the association is not due to an increased ferritin level in inflammation, but plays an immediate role in the metabolism of iron in gout [4].

Cross studies have shown that elevated levels of ferritin are associated not only with the development of gout, but also with other conditions, such as hypertension, central obesity, dyslipidemia, increased blood insulin and glucose levels [3]. In a work of A. G. Mainous et al. [6], the data is given on the association between elevated serum uric acid levels and high ferritin levels in the absence of symptoms such as joint pain or mobility limitations. That is, it should be noted that the level of ferritin, as the main indicator of iron accumulation in gout, may be increased at a stage of clinical manifestations absence and act as a factor of gout exacerbation. This statement is confirmed by the detection of iron in tophi and synovial membrane of joints [4].

On the one hand, this indicator shows an increase in the degree of inflammation during gout, and on the other hand, it increases in response to oxidative stress development, which is not a negative link of pathogenesis. Some authors suggest determining the serum level of uric acid as

a risk factor for concomitant iron overload in patients due to significant association with ferritin. In addition, it has been reported that increased levels of uric acid and ferritin are associated with an alteration of liver and kidney function, indicating an additional mechanism for gouty nephropathy development, which may be resulted from the accumulation of iron and an increase in ferritin level in gout.

Conclusions

1. Serum ferritin level is significantly 1.73 times increased in patients with hypertension in combination with gout compared to patients without concomitant gout.

2. Elevated concentration of serum ferritin increases the risk of gouty arthritis exacerbation.

3. Establishing the relationship between the concentration of serum ferritin and uric acid levels and the number of gout exacerbations in the main group suggests that iron plays an important role in the disease pathogenesis.

4. Establishment of the links between the level of uric acid and the clinical manifestations of gout: the disease duration ($r = 0.41$; $P < 0.05$), the total number of affected joints ($r = 0.51$; $P < 0.05$), gout severity ($r = 0.36$; $P < 0.05$). All the above manifestations suggest that hyperuricemia worsens the clinical course of gout.

The perspective for further scientific research. It is planned to determine the predictive role of ferritin and hsCRP concentration in the model of gouty arthritis exacerbation as well as the described parameters comparison in the group of patients with hypertension in combination with gout after treatment with combinations of basic therapy drugs.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 18.04.2019
Після доопрацювання / Revised: 21.05.2019
Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Information about authors:

Kuzmina H. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Kryvyi Rih.
Lazarenko O. M., MD, Postgraduate Student of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Kryvyi Rih.
ORCID ID: 0000-0002-78062661

Відомості про авторів:

Кузьміна Г. П., д-р мед. наук, професор каф. терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг.
Лазаренко О. М., аспірант каф. терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг.

Сведения об авторах:

Кузьмина А. П., д-р мед. наук, профессор каф. терапии, кардиологии и семейной медицины факультета последипломного образования, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог.

Лазаренко О. Н., аспирант каф. терапии, кардиологии и семейной медицины факультета последипломного образования, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог.

References

- [1] Singh, J. (2017). Gout and comorbidity: a nominal group study of people with gout. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), Article 204. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1416-8>
- [2] Malta, D., Gonçalves, R., Machado, Í., Freitas, M., Azeredo, C., & Szwarcwald, C. (2018). Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde [Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey]. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 21(suppl. 1), Article e180021. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1> [in English, Portuguese].
- [3] Flais, J., Bardou-Jacquet, E., Deugnier, Y., Coiffier, G., Perdriger, A., Chales, G., Ropert, M., Loréal, O., & Guggenbuhl, P. (2017). Hyperferritinemia increases the risk of hyperuricemia in HFE-hereditary hemochromatosis. *Joint Bone Spine*, 84(3), 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.020>
- [4] Fatima, T., Merriman, T. R., Stamp, L. K., Dalbeth, N., Iverson, C., & Miner, J. N. (2016). Ferritin Levels Are Associated with Urate and Gout – a Role for Iron Metabolism in Gout? [abstract]. *Arthritis Rheumatol*, 68(suppl. 10). Retrieved from <https://acrabstracts.org/abstract/ferritin-levels-are-associated-with-urate-and-gout-a-role-for-iron-metabolism-in-gout/>
- [5] Fatima, T., McKinney, C., Major, T. J., Stamp, L. K., Dalbeth, N., Iverson, C., Merriman, T. R., & Miner, J. N. (2018). The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1668-y>
- [6] Mainous, A., Knoll, M., Everett, C., Matheson, E., Hulihan, M., & Grant, A. (2011). Uric Acid as a Potential Cue to Screen for Iron Overload. *The Journal Of The American Board Of Family Medicine*, 24(4), 415-421. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.110015>

Психологічна характеристика дітей, які хворі на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю та обсягу терапії

С. М. Недельська^{A,B,C,E,F}, О. Д. Кузнецова^{*B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити психологічні особливості дітей і підлітків із бронхіальною астмою (БА) залежно від ступеня важкості захворювання та обсягу терапії.

Матеріали та методи. Обстежили 133 дитини з БА, середній вік – $12,20 \pm 0,35$ року. Обстежених поділили на 3 групи: пацієнти у стані стійкої ремісії після тривалого курсу алергенспецифічної терапії (АСІТ) (перша група, $n = 28$); діти з контрольованою БА, які отримували базисну терапію (друга група, $n = 60$); діти з неконтрольованою БА (третья група, $n = 45$). Контрольна група – 30 практично здорових дітей.

Використали тест Т. Лірі (1954) у модифікації Л. М. Собчик, тест кольорових відносин М. Люшера. Статистичне опрацювання результатів виконали у програмі Statistica 13.0.

Результати. Встановили статистично вірогідні особливості переважання певних типів міжособистісних відносин у різних групах хворих ($\chi^2 = 152,9$; $p < 0,01$). У дітей першої групи – співробітницький, доброзичливий VII (28,6 %) та альтруїстичний VIII (64,3 %) типи. У пацієнтів другої групи спостерігали майже всі типи відносин. У 3 групі домінували V (підпорядкований, 35,6 %) та VI (залежно-слухняний, 60 %) варіанти міжособистісних стосунків зі схильністю до ворожості та відстороненості. Групи статистично вірогідно відрізнялися за структурою обраного кольору асоціації матері ($\chi^2 = 37,7$; $p < 0,01$) та себе ($\chi^2 = 111,7$; $p < 0,01$).

У кольоровій гамі дітей першої групи переважали червоний, зелений, синій. Діти з БА були пасивними, безініціативними, потребували захисту та уваги від дорослих й обирали сірий колір (55 % дітей другої та 80 % дітей третьої групи). Нестабільність вибору більше притаманна хворим другої (45 %) та третьої (51 %) груп, ніж здоровим (6,7 %) та дітям із тривалою ремісією після АСІТ (10,7 %, OR = 9,17 при CI 95 % 2.1–40.04). Індикатор порушення емоційної рівноваги вірогідно вищий у пацієнтів третьої групи (53,3 %) порівняно з будь-якою іншою ($p < 0,05$).

Висновки. Характер психоемоційних змін у дітей із БА залежить від рівня контролю над хворобою та тривалості ремісії. АСІТ поліпшує психоемоційний стан дітей із БА, підвищує їхню активність і працездатність, поліпшує контроль над хворобою. Серед дітей із БА рекомендоване виявлення групи ризику щодо потреби у психологічній допомозі.

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, психоемоційні особливості, характер.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 35–41

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194484

*E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com

Psychological characteristics of children with bronchial asthma depending on the level of control and therapeutic strategy

S. M. Nedelska, O.D. Kuznietsova

The aim of this work – to investigate the psychological peculiarities of children and adolescents with bronchial asthma (BA) depending on the disease severity and therapeutic strategy.

Materials and methods. In total, 133 children with BA were examined (mean age 12.2 ± 0.35 years) and divided into three groups. The first group – 28 patients with long-term controlled BA after allergen-specific immunotherapy (ASIT); the second – 60 children with controlled asthma receiving a basic treatment (low-medium doses); the third group – 45 persons with uncontrolled BA. A control group consisted of 30 healthy children.

T. Leary test modified version by L. M. Sobchik and Lüscher color test were used. Statistical analysis was performed using program Statistica (version 13.0).

Results. The prevalence of certain types of interpersonal relationships was revealed in different groups ($\chi^2 = 152.9$; $P < 0.01$). The first group children demonstrated predominately cooperative, friendly VII (28.6 %) and altruistic VIII (64.3 %) types. Nearly all eight types of interpersonal relationships characterized the second group. Subordinate V and docile dependent VI types dominated in the 3rd group (35.6 % and 60.0 %, respectively) with a tendency to hostility and alienation. Children differed significantly in mother ($\chi^2 = 37.7$; $P < 0.01$) and self-association ($\chi^2 = 111.7$; $P < 0.01$) by the structure of chosen color.

The first group patients chose red, green and blue colors, children with BA were characterized by passive behavior without activity and initiative in need of heightened protection and attention. They chose grey and brown (55 % in the 2nd and 80 % in the 3rd group). Choice instability was more typical for the second and third groups (45 % and 51 %, respectively) than for children after ASIT (10.7 %) and healthy children (6.7 %) OR=9.17, CI 95 % 2.1–40.04. Marker of emotional instability was higher in children with uncontrolled BA (53.3 %) than in stable BA (33.3 %; $P < 0.05$) and after ASIT (7.1 %; $P < 0.05$).

Conclusions. Types of psychological and emotional changes in children with BA depend on the level of disease control as well as on the remission duration. Allergen-specific immunotherapy improves emotional wellbeing of patients with asthma, increases their activity and working ability, improves the level of control. It is recommended to identify a high-risk group for psychological and emotional impairments.

Key words:

bronchial asthma, children, character.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 35–41

Ключевые слова:

бронхиальная астма, дети, психоэмоциональные особенности, характер.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 35–41

Психологическая характеристика детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля и объема терапии

С. Н. Недельская, Е. Д. Кузнецова

Цель работы – изучить психологические особенности детей и подростков с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания и объема терапии.

Материалы и методы. Обследовали 133 ребенка с БА, средний возраст – $12,2 \pm 0,35$ года. Обследованных поделили на 3 группы: пациенты с БА в состоянии длительной ремиссии на фоне аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) (первая группа, $n = 28$); дети с контролируемой БА, получающие базисную терапию (вторая группа, $n = 60$); дети с неконтролируемой БА (третья группа, $n = 45$). Контрольная группа 30 здоровых детей. Проводили тест Т. Лири в модификации Л. М. Собчик, тест цветовых отношений М. Люшера. Статистическая обработка – с использованием программы Statistica 13.0.

Результаты. Установлены статистически значимые особенности в преобладании определенных типов межличностных взаимоотношений в разных группах детей ($\chi^2 = 152,9$; $p < 0,01$). У детей первой группы – сотруднический, дружелюбный VII (28,6 %) и альтруистический VIII (64,3 %) типы. Во второй группе отмечены почти все 8 типов. В третьей группе доминировали V подчиняемый (35,6 %) и зависимо-послушный VI (60 %) со склонностью к враждебности и отстраненности. Группы статистически отличались по структуре выбранного цвета ассоциации матери ($\chi^2 = 37,7$, $p < 0,01$) и себя ($\chi^2 = 111,7$; $p < 0,01$).

В цветовой гамме детей первой группы преобладают красный, зеленый и синий цвета. Дети с БА были пассивными, безынициативными, нуждались в повышенной внимании и защите и выбирали серый и коричневый цвета (55 % пациентов второй и 80 % третьей групп). Нестабильность выбора характерна для второй и третьей групп (45 % и 51 % соответственно), чем для детей после АСИТ терапии (10,7 %, OR = 9,17 при CI 95 % 2,1–40,04) и для здоровых (6,7 %). Маркер нарушения эмоционального равновесия достоверно выше в третьей группе детей (53,3 %; $p < 0,05$), чем в любой другой.

Выводы. Характер психоэмоциональных изменений у детей с БА зависит от уровня контроля и длительности ремиссии на фоне терапии. АСИТ улучшает психологическое состояние детей с БА, повышает их работоспособность, активность, улучшает контроль над заболеванием. Среди детей с БА рекомендовано определять группу риска по потребности в психологической помощи.

Бронхіальна астма (БА) – найбільш поширене гетерогенне захворювання в дитячому віці, в патогенезі якого не останню роль відіграють психоневрологічні порушення та проявляється взаємодія соматичних і нервово-психічних факторів, що впливають на якість життя пацієнтів [1,2]. Взаємозв'язок між БА та емоційними, нервово-психічними розладами не викликає сумнівів. Ще Гіппократ писав про можливості розвитку нападу задухи у хворого на астму під впливом страху та емоційного напруження. Гормони стресу, зокрема глюкокортикостероїди, адреналін, норадреналін, беруть участь в імунологічних взаємодіях і стрес-індукованих загостреннях БА [3,4]. Дитина з алергією на пилок рослин і гіперреактивністю бронхів може мати напад бронхоспазму, розглядаючи квіти або слухаючи розповіді про них [5]. Шкільна сесія провокує еозинофільне запалення у бронхах у дітей із легкою персистувальною бронхіальною астмою та підсилює продукцію ІЛ-5 та ІЛ-13 у мокротинні в асоціації з підвищенням рівня тривожності та депресії [6]. Стрес є фактором ризику розвитку та загострення астми, а резистентність до стероїдних рецепторів може бути важливим елементом взаємозв'язку цих станів. Стресові ситуації також зумовлюють зміщення співвідношення Т helper (Th1)/type 2 Т helper (Th2) в бік переважання Th2-домінанти, зниження рівня природних NK-клітин [7].

Загальна частота психоемоційних порушень при БА коливається від 16,0 % до 52,3 %. За даними фахової літератури, у хворих на БА визначають високий рівень тривожності, депресивних і фобічних реакцій; для пацієнтів також характерна низька самооцінка, напруження у внутрішньородинних стосунках, труднощі, що пов'язані з необхідністю пристосування до свого захворювання. Таким хворим притаманні нервовість, поривчастість, можливий розвиток істеричних розладів,

більша частота різних невротичних, депресивних станів, пригніченості, відчуття неповноцінності [8–10]. Оцінюючи психоемоційні особливості дитини, внутрішню картину захворювання, необхідно враховувати важливу роль оточення хворого, його родини в їх розвитку. У хворих на БА спостерігають негативне ставлення до себе, зниження самооцінки, нездатність до вольових зусиль, що створює труднощі у взаєминах із батьками, у школі з друзями та дорослими, тобто знижує соціальну адаптацію [11,12]. Серед характеристик особистості дитини з БА психологи також відзначають інтровертованість, стриманість, слабкість, неврівноваженість, схильність до фіксації на хворобі, алекситимію, високий рівень фрустрації, низький рівень товарищескості та самоконтролю [13].

Учені відзначають, що майже кожна дитина, яка хвора на БА, та її батьки повинні отримувати психотерапевтичну допомогу за необхідністю. Психотерапія у вигляді біхевіорального підходу, психологічної гіпосенсибілізації, аутогенного тренування, загальнопросвітницька діяльність потрібні для корекції стосунків дитина – мати – батько, поліпшення соціальної адаптації дитини та контролю за перебігом астми тощо [7,14]. Наприклад, ефективність дихальної техніки продемонстрована дослідниками з Китаю Chiang L. S. et al. ще 10 років тому. Діти 6–14 років, які використовували 30-хвилинну техніку аутогенної дихальної методики, що демонструвалася через відео в домашніх умовах протягом 12 тижнів, показали вищий рівень самооцінки та оцінки свого здоров'я, нижчий рівень тривожності [15].

Тому важлива роль у лікарській роботі алерголога – виявлення поведінкових порушень, тривожності або депресивного розладу, що визначає необхідність залучення психолога в роботу з батьками та пацієнтом для корекції психологічного стану дитини.

Мета роботи

Вивчити психологічні особливості дітей і підлітків із бронхіальною астмою залежно від ступеня важкості захворювання та обсягу терапії.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 133 дитини, які хворі на БА (85 хлопчиків і 48 дівчат, середній вік – $12,20 \pm 0,35$ року). Критерії залучення в дослідження: наявність підписаної інформованої згоди, наявність персистоючої бронхіальної астми з різним ступенем контролю, отримання алергенспецифічної імунотерапії протягом мінімум 1 року (у групі порівняння). Критерії виключення: наявність інших хронічних соматичних хвороб у стадії суб- або декомпенсації, спостереження в невролога, отримання ліків, що впливають на нервову систему.

За клінічною картиною та динамікою у процесі лікування всіх дітей поділили на 3 групи: перша – 28 дітей із контрольованою БА, які мали стійку ремісію (понад рік) після тривалого курсу алергенспецифічної терапії (пилковими або кліщовими алергенами); друга – 60 дітей із контрольованою БА, які одержували базисну терапію інгалаційними стероїдами в добовій дозі 100–500 мкг за флютиказоном; у третю групу включили дітей із неконтрольованою БА (45 осіб) із частими загостреннями. Контрольна група – 30 здорових дітей. Групи хворих репрезентативні за віком, статтю пацієнтів.

Протягом бесіди з батьками аналізували історію хвороби дитини, поведінку, зміни характеру під час загострення та ремісії захворювання, взаємовідносини з однолітками, склад сім'ї та стосунки в сім'ї. Бесіди з дитиною проводили і в присутності батьків, і без них, що давало можливість отримати повні дані про характер відносин дітей із батьками. Використали тест Т. Лірі (1954) у модифікації Л. М. Собчик, тест кольорових відносин М. Люшера, що дають змогу оцінити характер взаємин між матір'ю та дитиною, самоідентифікацію пацієнта, його ставлення до себе та суспільства.

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили за допомогою програми Statistica 13.0 (серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J). Взаємозв'язок між якісними показниками досліджували за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса (за необхідності) та точного критерію Фішера. Також розраховували відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом (95 % CI). Статистично вірогідним вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати

Аналізуючи частоту типу відносин у дітей із БА за тестом Т. Лірі, виявили статистично вірогідні особливості переважання певних типів у різних групах хворих ($\chi^2 = 152,9$; $p < 0,01$). Структура типів міжособистісних стосунків у дітей наведена на рис. 1–3.

Так, у дітей із тривалою ремісією на тлі АСІТ розподіл частоти типів відносин наближався до групи здорових дітей із переважанням сьомого (28,6 % та 23,4 % відповідно – співробітницький, доброзичливий) і восьмого альтруїстичного типів (64,3 % у 1 групі та 70 % у здорових дітей) (рис. 1).

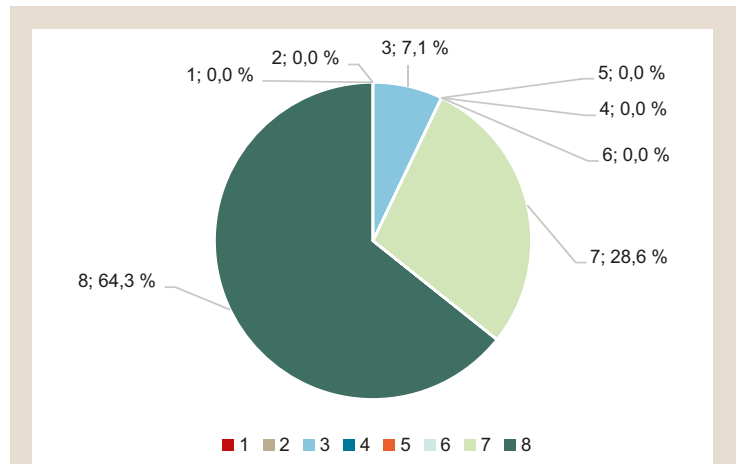


Рис. 1. Структура типів міжособистісних стосунків у дітей із тривалою ремісією БА на тлі алерген-специфічної імунотерапії (перша група) за результатами тесту Т. Лірі.

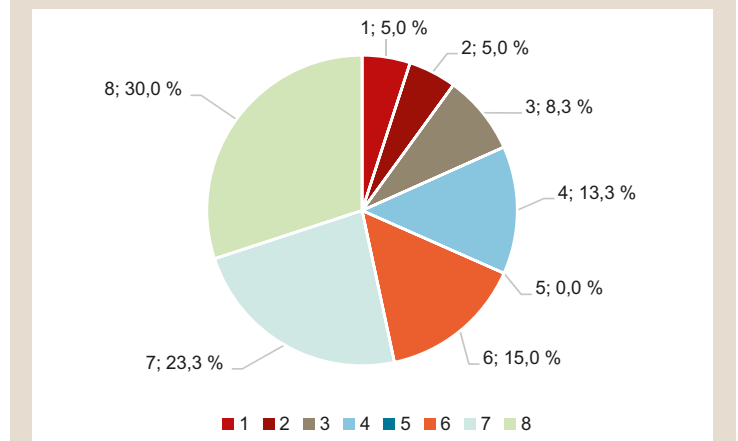


Рис. 2. Структура типів міжособистісних стосунків у дітей із контрольованою БА, які перебували на базисній терапії (друга група) за результатами тесту Т. Лірі.

Пацієнти, які досягли тривалої ремісії в результаті АСІТ, мали впевненість у реальній можливості одужання, були комунікабельними, готовими допомогти близьким, приятелями й відкритими, що є основними характеристиками доброзичливого типу відносин. Більшість дітей також виявляли надзвичайну готовність допомагати оточенню, мали розвинене почуття відповідальності та підкреслений альтруїзм. Ці риси відсутні в дітей третьої групи з неконтрольованим перебігом БА. Агресивна поведінка була властива 2 (7,1 %) пацієнтам першої групи та тільки одній (3,3 %) дитині групи контролю, однак вони мали гармонійну характеристику за цим октантом, оскільки кількість балів не перевищувала 8.

У дітей із контрольованою астмою, які перебували на базисній терапії (друга група), спостерігали майже всі типи відносин, окрім п'ятого (підпорядкованого) (рис. 2).

Зберігається частота доброзичливого (VII) типу відносин (23,3 %), однак альтруїстичний (VIII) тип виявили майже у третини обстежених (30,0 %) – удвічі менше, ніж у дітей 1 групи та здорових.

I (авторитарний) і II (егоїстичний) варіанти міжособистісних стосунків виявляли нечасто (у 5 % дітей) у 2 групі, вірогідних відмінностей з іншими групами пацієнтів і здоровими дітьми не було. Діти з домінуванням

Таблиця 1. Частота вибору провідного кольору за тестом М. Люшера

Колір	1 група, n = 28	2 група, n = 60	3 група, n = 45
Колір, з яким дитина асоціює матір:			
Зелений	82,1 %	53,3 %	80,0 %
Червоний	7,1 %	28,3 %	0
Жовтий	0	10 %	11,1 %
Фіолетовий	3,6 %	2,0 %	0
Синій	7,1 %	0	4,4 %
Коричневий	0	0	4,4 %
Сірий	0	6,4 %	0
Колір, з яким дитина асоціює себе:			
Зелений	67,8 %	0	0
Червоний	10,7 %	3,3 %	6,7 %
Жовтий	7,1 %	6,7 %	6,7 %
Фіолетовий	3,6 %	5 %	0
Синій	10,7 %	8,3 %	0
Коричневий	0	23,3 %	6,7 %
Сірий	0	55 %	80,0 %

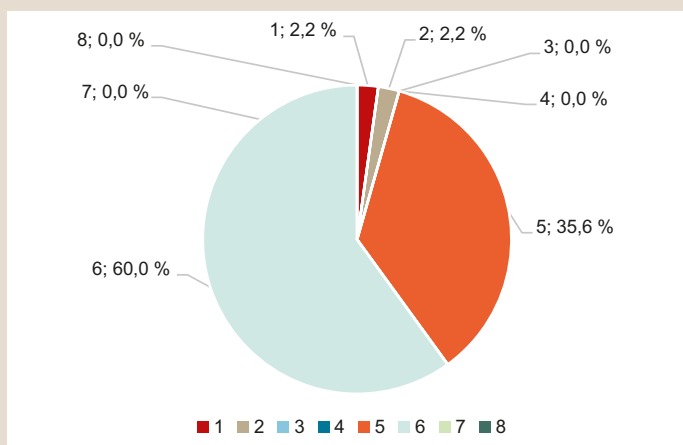


Рис. 3. Структура типів міжособистісних стосунків у дітей із неконтрольованою БА (3 група) за результатами тесту Т. Лірі.

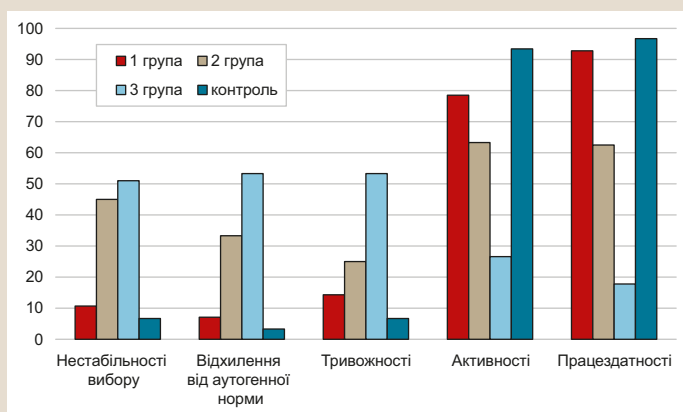


Рис. 4. Поширеність основних психологічних показників за результатами оцінювання тесту кольорових відносин у пацієнтів із БА та здорових дітей (у %).

авторитарного типу стосунків мають характер лідера, впевнені в собі, мають організаторські здібності, властивості керівника, наставника. Привертає увагу те, що діти 2 групи, яким був властивий агресивний тип поведінки (8,3 % дітей), за III октантом набирали ≥ 14 балів, що вказує на труднощі соціальної адаптації та проявляється

у схильності до ворожості та жорстокості; здорові діти мали гармонійну характеристику за цим октантом.

Тільки серед дітей другої групи встановили підозрілий (IV) варіант міжособистісних стосунків (13,3 %). Усі пацієнти під час тестування отримали середню кількість балів до 8, що дало можливість трактувати їхню позицію в колективі як реалістичну, з чітким мисленням, обґрунтованістю вчинків, але з певним скептицизмом.

Дітям третьої групи властива тривожність, безпорадність, потреба в допомозі близьких, прагнення одержати схвалення, підтримку з боку інших, покірність, відчуття провини перед батьками та родичами, скромність, сором'язливість, бажання підкорятися та брати на себе відповідальність за чужі вчинки. У структурі результату тесту Т. Лірі в пацієнтів 3 групи переважали V (підпорядкований) і VI (залежно-слухняний) варіанти міжособистісних стосунків, підпорядкований тип притаманний тільки дітям із неконтрольованою БА (35,67 %) (рис. 3).

Залежно-слухняний тип стосунків (VI варіант) між дитиною та іншими членами суспільства вірогідно частіше спостерігали в пацієнтів 3 групи порівняно з дітьми з достатнім рівнем контролю БА (60 % і 15 % відповідно, $p < 0,001$). Серед дітей із тривалою ремісією БА та здорових цей варіант стосунків не виявили.

Проводячи тест кольорових відносин, попросили пацієнтів обрати колір, з яким асоціюється в них матір. Встановили, що групи дослідження статистично вірогідно відрізнялися за структурою обраного кольору ($\chi^2 = 37,7$, $p < 0,01$). За даними, що наведені в таблиці 1, пацієнти з БА частіше асоціюють матір із зеленим і червоним кольорами, що символізує гордість, повагу до неї, але водночас дитина визнає матір як авторитетну особу. Слід зазначити, що вибір червоного кольору як характеристика матері був вірогідно частіший у дітей із достатнім контролем астми, ніж із неконтрольованою БА (28,3 % та 0 % $p < 0,05$), а зеленого, відповідно, – рідший (53,3 % проти 80,0 %, $p < 0,05$) (табл. 1).

Аналізуючи результати тесту Т. Люшера щодо кольору, з яким дитина асоціює себе, також виявили міжгрупові відмінності ($\chi^2 = 111,7$; $p < 0,01$). Встановили, що хворі на БА зазвичай першим обирають сірий колір (55,0 % дітей другої та 80,0 % дітей третьої групи). Така дитина не хоче визнавати себе, є пасивною та безініціативною. Другу позицію посідає коричневий колір. Це свідчить про тривожність таких пацієнтів, їхню залежність від оточення, підвищену потребу в захисті, про прагнення позбавитися від ситуації (хвороби), що спричиняє відчуття дискомфорту. Показово, що діти у стані тривалої ремісії після АСІТ (перша група) взагалі не обирали сірий і коричневий кольори першими. У кольоровій гамі в них переважали червоний, зелений, синій.

Аналіз тесту кольорових відносин щодо основних інтегральних психологічних показників (нестабільність у виборі, відхилення від аутогенної норми, тривожність, активність, працездатність) показав вірогідність міжгрупових відмінностей ($\chi^2 = 863,3$, $p < 0,0001$) (рис. 4).

Результати, що наведені на рис. 4, свідчать: нестабільність вибору більш притаманна хворим другої (45 %) і третьої (51 %) груп, ніж здоровим (6,7 %) і дітям із тривалою ремісією після АСІТ (10,7 %). Відношення шансів мати характеристики нестабільної та суперечної людини вірогідно вищі в дітей із БА (OR = 9,17 при CI

95 % 2,1–40,04). Привертає увагу показник-індикатор порушення нервово-психічного благополуччя та рівноваги – відхилення від аутогенної норми, який є вірогідно вищим у пацієнтів із неконтрольованою БА (53,3 %) порівняно з другою (33,3 %; $p < 0,05$), першою (7,1 %; $p < 0,05$) групами та здоровими дітьми (3,3 %; $p < 0,05$). Відношення шансів дорівнює $OR = 16,29$ при CI 95 % 2,15–132,2 між хворими та здоровими дітьми.

Поширеність показника підвищеної тривожності в дітей майже повторювала динаміку попередніх результатів ($OR = 6,5$ при CI 95 % 1,43–28,4). Показники факторів активності та працездатності мають схожий розподіл серед обстежених груп. Вони переважають у групі здорових дітей, становлячи 93–97 % і в дітей із БА у стані тривалої ремісії – 78–90 %. Серед пацієнтів із контрольованою БА поширеність показників активності та працездатності також доволі висока (63,3 %), однак вірогідно нижча порівняно з першою (78,5 %) та контрольною групами (93,4 %). На жаль, у пацієнтів третьої групи активність і працездатність є достатньою тільки майже в п'ятій частині дітей, що вірогідно менше, ніж у будь-якій іншій групі дітей ($p < 0,01$).

Обговорення

Індивідуальні психологічні особливості дитини, стереотип поведінки, її реакція на стресову ситуацію, способи подолання внутрішнього конфлікту тісно пов'язані з перебігом хвороби. У дитини спричинити розвиток БА можуть специфічні фактори внутрішньосімейних стосунків: суворе виховання, придушення емоцій дитини, занадто високі вимоги до її успіхів, відносна емоційна холодність матері, її консерватизм, що проявляється в зниженому захисті дитини («Ти повинен бути самостійним!») [8]. Багато дітей, як і їхніх батьків, намагаються сховати ці емоційні переживання, що робить перебіг хвороби складнішим, надаючи БА психогенних особливостей.

Наше дослідження продемонструвало й підтвердило наявність психоемоційних змін у дітей, які хворі на БА, що залежать від ступеня контролю над захворюванням і показують ставлення дитини до себе, оточення і хвороби [16]. Rajesh T. V. (2008) проаналізував психологічні особливості та темперамент дітей із БА за шкалою Childhood Psychopathology Measurement Schedule (CPMS). Встановлено, що 69 % дітей, які хворі на БА, мали зміни емоційного стану та поведінки, підвищений рівень тривоги порівняно з 13 % дітей контрольної групи ($p < 0,01$) [17]. Результати нашої роботи показали: рівень тривожності є вірогідно вищим у дітей із неконтрольованою астмою, ніж при достатньому рівні контролю (53,3 % та 25,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Науковці відзначають, що дітям із БА притаманна емоційна чутливість, тривожність, збудженість, лякливність, емоційна нестабільність зі схильністю до зниженого настрою, образливості. Ці ритми в деяких випадках можуть досягати ступеня психопатичних рис або акцентуації характеру. Найчастішими типами реакції особистості на захворювання були астенодепресивний і фобічний [9, 11]. Тест кольорових відносин показав, що пацієнти, які взяли участь у дослідженні, також мають ці риси характеру, обираючи переважно сірий і коричневі кольори на початку тестування.

Неконтрольований перебіг БА супроводжується вираженою фізичною та інтелектуальною астеною. Пацієнти стають емоційно лабільними, навіть ворожо агресивними. Найвищий рівень нестабільності характерний саме для дітей третьої групи (51 %). Для цієї групи властиві високі рівні тривожності, відхилення від аутогенної норми поведінки (53,3 %), що проявлялося активним негативізмом, афективними реакціями.

Наше дослідження показало, що в дітей із неконтрольованою БА знижений показник компенсації, самооцінки, суттєве бажання уникнути проблем, відчуття занепокоєння, прагнення до суворого контролю над собою при підвищених вимогах до оточення; наявні відчуття незадоволеності, внутрішні сумніви й бажання одержати підтримку, невпевненість у собі, нестерпність до критики, переоцінювання власних можливостей. Поряд з рисами лідера вони проявляють риси деспотизму, дидактичний стиль, імперативну потребу керувати іншими. Рівень компенсації різний. За тестом Т. Лірі, при переважанні авторитарного, егоїстичного або агресивного типу міжособистісних відносин у пацієнтів із неконтрольованою БА наявні акцентуації характеру та дисгармонійні психологічні акцентуації, а в дітей із достатнім рівнем контролю ці риси виявляються гармонійно.

Діти, які в результаті АСІТ досягли тривалої ремісії в перебігу захворювання та набули впевненості в одужанні, мали мінімальні міжособистісні конфлікти, виявляли гнучкість і волю у складних ситуаціях, мали високу працездатність та активність, надію та прагнення успіху, що майже відповідало показникам групи здорових дітей. Наші результати відповідають даним, які отримали інші автори [10, 12, 16].

Отже, використання тесту кольорових асоціацій Люшера, тесту Т. Лірі дає змогу виявити пряму залежність змін психологічного стану дитини від стабілізації соматичного статусу, уточнити стосунки та взаємне розуміння в родині, довести вплив хвороби дитини на родину загалом. Використовуючи авторитет матері, лікар може впливати на чіткість виконання рекомендацій щодо лікування.

Висновки

1. У дітей із БА спостерігають психоемоційні зміни та особливості характеру, ступінь проявів яких залежить від рівня контролю над хворобою та тривалості ремісії завдяки базисному лікуванню та алерген-специфічній імунотерапії.

2. Пацієнти з неконтрольованою БА мають занижену самооцінку, суттєве бажання уникнути хвороби, відчуття занепокоєння, тривоги, прагнення до суворого контролю над собою при підвищених вимогах до оточення. Залежно-слухняний (60,0 %) і підпорядкований типи (35,6 %) відносин характерні саме для цих дітей, а доброзичливість, альтруїзм для них не типові.

3. Діти, які в результаті АСІТ досягли тривалої ремісії в перебігу захворювання та набули впевненості в одужанні, мали мінімальні міжособистісні конфлікти, проявляли гнучкість і волю у складних ситуаціях, високу працездатність, надію та прагнення успіху, наближаються за характеристиками до групи здорових дітей.

Тому АСИТ покращує комплаєнс, підвищує активність і працездатність дітей.

4. Лікарі-алергологи повинні приділяти увагу бесіді з хворою дитиною та її родичами у психологічному аспекті для виявлення групи ризику дітей, які потребують психологічної допомоги, оскільки мінімізація стресових, поведінкових тригерних факторів поліпшує контроль за БА. Корисними для лікаря-практика можуть стати прості у виконанні тести, що використані під час дослідження (тест кольорових відносин М. Люшера та тест Т. Лірі).

Перспективи подальших досліджень полягають у психологічній корекції виявлених емоційних і поведінкових порушень у дітей із бронхіальною астмою та оцінюванні її ефективності.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку на підставі визначення імунопатологічних особливостей їх розвитку та клінічного перебігу», номер державної реєстрації 0118U004254 (2018–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2019

Відомості про авторів:

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кузнєцова О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Faculty Pediatric Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Kuznietsova O. D., MD, PhD, Associate Professor of the Faculty Pediatric Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Недельская С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кузнєцова Е. Д., канд. мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Бронхіальна астма у дітей : навчальний посібник / за ред. В. Г. Майданика, О. І. Сміяна. Суми : Сумський державний університет, 2017. 244 с.
- [2] Important aspects in pediatric care of children and adolescents with chronic disease using the example of bronchial asthma / J. Steiř, H. Lindemann, B. Brosig, K. Zimmer. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2013. Vol. 138. Issue 50. P. 2613-2618. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349640>
- [3] The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma / T. Miyasaka et al. *Allergy International*. 2018. Vol. 67. Issue 1. P. 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.ait.2017.04.013>
- [4] Psychological aspects in asthma: do psychological factors affect asthma management? / I. Baiardini et al. *Asthma Research And Practice*. 2015. Vol. 1. Issue 7. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0007-1>

- [5] Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации : монография / Е. С. Минина, В. И. Новикова. Витебск : ВГМУ, 2017. 275 с.
- [6] Ohno I. Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergy International*. 2017. Vol. 66. P. S2-S8. <https://doi.org/10.1016/j.ait.2017.06.005>
- [7] Van Lieshout R. J., MacQueen G. Psychological Factors in Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2008. Vol. 4. Issue 1. P. 12-27. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-4-1-12>
- [8] Колосов Г. А., Мagsаржав Ц., Канэсиро К. В. Бронхиальная астма: психосоматический концепт в пользу персонализированного подхода. *Психология: традиции и инновации* : материалы III Междунар. науч. конф. Самара, 2018. С. 39-41. URL: <https://moluch.ru/conf/psy/archive/255/13721/>
- [9] Уровень тревоги и депрессии у детей с бронхиальной астмой в г. Алматы / М. А. Асимов и др. *Вестник КазНМУ*. 2014. № 1. С. 100-103.
- [10] Tunde-Ayinmode M. Children with bronchial asthma assessed for psychosocial problems in a teaching hospital in Nigeria. *African Health Sciences*. 2015. Vol. 15. Iss. 2. P. 690-700. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i2.49>
- [11] Смирнова С. В., Залевский Г. В. Психологические особенности матери как фактор формирования психосоматического заболевания (на примере бронхиальной астмы). *Сибирский психологический журнал*. 2009. № 32. С. 78-81.
- [12] Rodriguez J. C. F. State of the Relationship between Bronchial Asthma and Psychological Factors. *Annals of Clinical and Laboratory Research*. 2017. Vol. 5. Issue 4. <https://doi.org/10.21767/2386-5180.1000204>
- [13] Галицына Е. Ю. Особенности личности и психологической защиты детей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатр*. 2014. Т. 5. № 1. С. 119-125.
- [14] Oland A., Booster G., Bender B. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. *World Allergy Organization Journal*. 2017. Vol. 10. P. 35. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0169-9>
- [15] Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: A randomized controlled trial / L. Chiang et al. *International Journal Of Nursing Studies*. 2009. Vol. 46. Issue 8. P. 1061-1070. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.01.013>
- [16] Psychological factors influencing results of Asthma Control Test (ACT) / M. Przybyszowski et al. *European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 50. Suppl. 61. P. PA1122. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1122>
- [17] Rajesh T. V., Krishnakumar P., Mathews L. Temperamental traits and psychological problems of children with bronchial asthma. *Indian Pediatrics*. 2008. Vol. 45. Issue 9. P. 772-774.

References

- [1] Maidannyk, V. H., Smiian, O. I., Sichnenko, P. I., Popov, S. V., Romaniuk, O. K., & Horbas, V. A. (2017). *Bronchialna astma u ditei [Bronchial asthma in children]*. Sumy. [in Ukrainian].
- [2] Steiř, J., Lindemann, H., Brosig, B., & Zimmer, K. (2013). Important aspects in pediatric care of children and adolescents with chronic disease using the example of bronchial asthma. *Dtsch Med Wochenschr*, 138(50), 2613-2618. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349640> [in German].
- [3] Miyasaka, T., Dobashi-Okuyama, K., Takahashi, T., Takayanagi, M., & Ohno, I. (2018). The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergol. Int*, 67(1), 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.ait.2017.04.013>
- [4] Baiardini, I., Sicuro, F., Balbi, F., Canonica, G., & Braidò, F. (2015). Psychological aspects in asthma: do psychological factors affect asthma management? *Asthma Research And Practice*, 1(7). <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0007-1>
- [5] Minina, E. S., & Novikova, V. I. (2017). Bronhialnaja astma u detej: osobennosti lechenija i rehabilitacii [Bronchial asthma in children: features of treatment and rehabilitation]. Vitebsk: VGMU, [in Russian].
- [6] Ohno, I. (2017). Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergy International*, 66, Article S2-S8. <https://doi.org/10.1016/j.ait.2017.06.005>
- [7] Van Lieshout, R. J., & MacQueen, G. (2008). Psychological Factors in Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 4(1), 12-27. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-4-1-12>
- [8] Kolosov, G. A., Magsarzhav, Ts., & Kanesiro, K. V. (2018). Bronhial'naya astma: psichosomaticheskie koncept v pol'zu personalizirovannogo podkhoda [Bronchial asthma: a psychosomatic concept in favor of a personalized approach]. *Psychology: Traditions and Innovations: Proceedings of the 3rd International Scientific Conference*. (pp. 39-41). Samara. [in Russian]. <https://moluch.ru/conf/psy/archive/255/13721/>

- [9] Asymov, M. A., Kurbanova, A. O., Choi, S. V., Ramazanova, S. H., & Davletgildeyeva Z. G. (2014). Uroven' trevogi i depressii u detei s bronkhial'noi astmoy v g. Almaty [Anxiety level and depression in children with asthma in Almaty]. *Vestnik KazNMU*, (1), 100103. [in Russian].
- [10] Tunde-Ayinmode, M. (2015). Children with bronchial asthma assessed for psychosocial problems in a teaching hospital in Nigeria. *African Health Sciences*, 15(2), 690700. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i2.49>
- [11] Smirnova, S. V., & Salevski, G. V. (2009). Psikhologicheskie osobennosti materi kak faktor formirovaniya psikhosomaticheskogo zabolevaniya (na primere bronkhial'noi astmy) [Psychological features of parents as the factor of formation psychosomatal of disease of the child]. *Siberian Journal of Psychology*, (32), 7881. [in Russian].
- [12] Rodriguez, J. C. F. (2017). State of the Relationship between Bronchial Asthma and Psychological Factors. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 5(4). <https://doi.org/10.21767/2386-5180.1000204>
- [13] Galitsyna, Ye. Yu. (2014). Osobennosti lichnosti i psikhologicheskoi zashchity detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoy [The children diagnosed with bronchial asthma: personal particularities and methods of psychological defense]. *Pediatrician*, 5(1), 119125. [in Russian].
- [14] Oland, A., Booster, G., & Bender, B. (2017). Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. *World Allergy Organization Journal*, 10, 35. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0169-9>
- [15] Chiang, L., Ma, W., Huang, J., Tseng, L., & Hsueh, K. (2009). Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: A randomized controlled trial. *International Journal Of Nursing Studies*, 46(8), 10611070. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.01.013>
- [16] Przybyszowski, M., Polczyk, R., Sliwka, A., Pilinski, R., Wloch, T., Nowobilski, R., Bochenek, G., & Sladek, K. (2017). Psychological factors influencing results of Asthma Control Test (ACT). *European Respiratory Journal*, 50(suppl. 61), Article PA1122. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1122>
- [17] Rajesh, T. V., Krishnakumar, P., & Mathews, L. (2008). Temperamental traits and psychological problems of children with bronchial asthma. *Indian Pediatrics*, 45(9), 772774.

Забезпеченість вітаміном D і показники фізичної активності, м'язової сили та маси в осіб старше за 60 років із саркопенією

М. А. Гордіна*^{A-F}, В. Ф. Орловський^{A,C-F}, А. В. Жаркова^{B-E}, Т. М. Руденко^{B-D},
Д. В. Левченко^{B,C}

Сумський державний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

вітамін D,
саркопенія,
динамометрія,
м'язова сила,
м'язова маса,
м'язова
функція, хода.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 42–47

DOI:

10.14739/2310-1210.
2020.1.194492

*E-mail:

margordina@gmail.com

Мета роботи – оцінити стан забезпечення вітаміном D пацієнтів із саркопенією похилого та старечого віку; проаналізувати взаємозв'язок рівня 25(OH)D із показниками м'язової сили, м'язової маси, фізичної активності та маркерами запалення в осіб із саркопенією.

Матеріали та методи. Обстежили 76 осіб віком від 60 до 88 років. М'язову силу оцінювали за допомогою кистьового динамометра. М'язову функцію досліджували за швидкістю ходи на 4 метри. Зниження м'язової маси констатували при обводі гомілки (ОГ) менше ніж 35 см у чоловіків і 33 см у жінок. Якщо всі три показники були знижені, встановлювали діагноз важка саркопенія. Вміст вітаміну D у плазмі крові визначали за 25(OH)D. Рівень субклінічного запалення оцінювали за вмістом C-реактивного білка (СРБ), ІЛ-6 та ФНП-α.

Результати. Після обстеження пацієнтів поділили на 2 групи: з важкою та помірною саркопенією. Серед 76 осіб, яких обстежили, ознаки важкої саркопенії діагностували у 36 (47,4 %) пацієнтів, у цій групі переважали особи старечого віку (>75 років) (p = 0,002). Пацієнти з важкою саркопенією мали вірогідно нижчий рівень 25(OH)D (41,1 ± 2,74 нмоль/л vs 51,7 ± 2,49 нмоль/л, p = 0,005), у них частіше виявляли ожиріння, вірогідно нижчими були показники м'язової сили, маси та функції, вищий рівень субклінічного запалення.

Виявили прямий кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і показниками динамометрії, ОГ, швидкістю ходи та вірогідний негативний із вмістом СРБ, ІЛ-6 та ФНП-α (p < 0,05). У хворих із найбільш вираженим гіповітамінозом D (22,4–30,4 нмоль/л) частіше визначали важкий перебіг саркопенії, реєстрували найнижчі показники м'язової сили, маси та функції та найвищий рівень субклінічного запалення порівняно з пацієнтами, які мали рівень 25(OH)D вищий за 61,2 нмоль/л.

Висновки. Важку саркопенію виявили в 47,4 % обстежених, переважно в людей старечого віку та в осіб з ожирінням. Саркопенія асоціювалася з гіповітамінозом D і субклінічним запаленням. Пацієнти з важкою саркопенією мали доволі виражений дефіцит 25(OH)D у плазмі крові. Вміст вітаміну D корелював із показниками м'язової сили та маси, фізичною активністю, а також маркерами субклінічного запалення.

Key words:

vitamin D,
sarcopenia,
muscle strength,
dynamometer,
organ weight,
muscle function,
walking.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 42–47

Vitamin D status and physical performance, muscular strength and mass in older adults with sarcopenia

M. A. Hordina, V. F. Orlovskiy, A. V. Zharkova, T. M. Rudenko, D. V. Levchenko

The purpose of the study: to assess the level of vitamin D in older adults (age ≥60 years) with sarcopenia. To analyze the relationship between concentration of 25(OH)D and muscular strength, muscle mass, physical activity and markers of low grade inflammation in patients with sarcopenia.

Material and methods. 76 persons aged 60 to 88 years old were examined. Muscular strength was estimated using grip strength. Physical performance was studied as a gait speed on distance of 4 m. Muscle mass was detected by calf circumference (CC) measurement – cut-off point less than 35 cm in men and less than 33 cm in women estimated for muscle mass insufficiency. Severe sarcopenia was established in case of decrease in all three parameters. Vitamin D concentration was defined as a 25(OH)D level.

Results. After the examination, patients were divided into 2 groups according to the severity of sarcopenia. Among 76 examined patients, signs of severe sarcopenia were diagnosed in 36 cases (47.4 %), older persons (>75 years) prevailed in this group (P = 0.002). Patients with severe sarcopenia had a significantly lower 25(OH)D level (41.1 ± 2.74 nmol/L vs 51.7 ± 2.49 nmol/L, P = 0.005), they were more frequently recognized with obesity, and had significantly lower results in grip strength, muscle mass and gait speed simultaneously with higher level of subclinical inflammation.

A significant positive correlation between the level of 25(OH)D and the results of dynamometry, CC, gait speed and significant reverse correlation with the levels of CRP, IL-6 and TNF-α (P < 0.05) was found. Patients with the most pronounced hypovitaminosis D (22.4–30.4 nmol/L) more frequently showed a severe sarcopenia and the lowest rates of muscle strength, mass and function, and the highest level of subclinical inflammation comparing to the patients with 25(OH)D level higher than 61.2 nmol/L.

Conclusions. Severe sarcopenia was detected in 47.4 %, it was registered more frequently in older adults (≥75 years) and patients with obesity. Sarcopenia was associated with hypovitaminosis D and subclinical inflammation. Patients with severe sarcopenia had more pronounced 25(OH)D deficiency. The vitamin D concentration was correlated with indicators of muscular strength and mass, physical activity, as well as markers of subclinical inflammation.

Обеспеченность витамином D и показатели физической активности, мышечной силы и массы у лиц старше 60 лет с саркопенией

М. А. Гордина, В. Ф. Орловский, А. В. Жаркова, Т. Н. Руденко, Д. В. Левченко

Цель работы – оценить состояние обеспеченности витамином D пациентов с саркопенией пожилого и старческого возраста; проанализировать взаимосвязь уровня 25(OH)D с показателями мышечной силы, мышечной массы, физической активности и маркерами воспаления у лиц с саркопенией.

Материалы и методы. Обследовали 76 человек в возрасте от 60 до 88 лет. Мышечную силу оценивали с помощью кистевого динамометра. Мышечную функцию исследовали по скорости ходьбы на 4 метра. Снижение мышечной массы констатировали при объеме голени (ОГ) меньше 35 см у мужчин и 33 см у женщин. При снижении всех трех показателей устанавливали диагноз тяжелой саркопении. Содержание витамина D в плазме крови определяли по 25(OH)D. Уровень субклинического воспаления оценивали по содержанию С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и ФНО-α.

Результаты. После обследования пациентов поделили на 2 группы: с тяжелой и умеренной саркопенией. Среди 76 обследованных признаки тяжелой саркопении установлены у 36 (47,4 %) пациентов, в этой группе преобладали лица старческого возраста (>75 лет) ($p = 0,002$). Пациенты с тяжелой саркопенией имели достоверно более низкий уровень 25(OH)D ($41,1 \pm 2,74$ нмоль/л vs $51,7 \pm 2,49$ нмоль/л, $p = 0,005$), у них чаще диагностировали ожирение, были достоверно более низкие показатели мышечной силы, массы и функции, установлен высокий уровень субклинического воспаления. Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и показателями динамометрии, ОГ, скоростью ходьбы и достоверная обратная корреляция с содержанием СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α ($p < 0,05$). У больных с наиболее выраженным гиповитаминозом D ($22,4–30,4$ нмоль/л) чаще наблюдали тяжелое течение саркопении и регистрировали более низкие показатели мышечной силы, массы и функции, а также высокий уровень субклинического воспаления по сравнению с пациентами, которые имели уровень 25(OH)D выше $61,2$ нмоль/л.

Выводы. Тяжелая саркопения диагностирована в 47,4 % обследованных, преимущественно у людей старческого возраста и у лиц с ожирением. Саркопения ассоциировалась с гиповитаминозом D и субклиническим воспалением. Пациенты с тяжелой саркопенией имели более выраженный дефицит 25(OH)D в плазме крови. Содержание витамина D коррелировало с показателями мышечной силы и массы, физической активностью, а также маркерами субклинического воспаления.

Ключевые слова: витамин D, саркопения, динамометрия, мышечная сила, мышечная масса, мышечная функция, ходьба.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 42–47

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2014 р. започаткувала нову глобальну стратегію здорового старіння (healthy aging), що спрямована на збереження життєвої активності, зниження захворюваності в похилому віці. Актуальність цього питання викликана збільшенням тривалості життя та поступовим старінням населення планети. Згідно з прогнозами соціологів, до 2050 року відбудеться збільшення майже вдвічі групи людей віком понад 60 років: з 12 % у 2015 р. до 22 % у 2050 р., що становитиме майже 2 млрд осіб [1]. Під час старіння організм людини поступово втрачає механізми адаптації, формується стан так званої «крихкості», який зумовлений передусім зниженням м'язової сили та маси (саркопениею), що в осіб похилого віку призводить до падінь, переломів кісток та, як наслідок, до інвалідації, втрати здатності до самообслуговування та смертності [2]. У загальній клінічній практиці українських лікарів увага до діагностики, профілактики та лікування саркопении є недостатньою.

Часткова втрата м'язової сили з віком є фізіологічною, оскільки, починаючи з 25 років, відбувається поступове прогресивне зменшення розмірів і кількості м'язових волокон, що призводить до зниження загальної маси скелетних м'язів на 40 % у проміжку від 25 до 80 років [3]. За даними епідеміологічних досліджень, саркопению діагностують у 30 % обстежених віком 60 років, цей показник становить 50 % в осіб старше за 80 років [4]. Основними факторами, що спричиняють розвиток саркопении в літніх людей, є зниження рівня фізичної активності, незбалансоване харчування, втрата анаболічної відповіді на зміну концентрації амінокислот в екстрацелюлярному просторі, субклінічне запалення, мітохондріальна дисфункція та гіповітаміноз D [5]. Отже, нині саркопению визначають як нездатність до компенсації дегенеративних процесів,

що розвиваються у скелетних м'язах під час старіння організму людини.

Дефіцит вітаміну D поширений серед літніх пацієнтів особливо у країнах із помірним кліматом і поглиблюється рано навесні через зменшення взимку синтезу у шкірі [5]. Обстежуючи осіб, які були госпіталізовані з приводу переломів стегнової кістки, виявили, що частота дефіциту вітаміну D коливається від 55,0 % до 91,6 % [6].

Окрім зменшення інсоляції, причиною поширення гіповітамінозу D в осіб літнього віку є недостатнє його споживання з їжею, стоншення шкіри, зниження всмоктування в кишківнику, порушення процесів гідроксилування в печінці, нирках [5]. За даними обсерваційних досліджень, гіповітаміноз D пов'язаний зі зниженням м'язової сили та м'язової маси [7,8]. Проспективні спостереження за літніми людьми вказують, що при низькому рівні 25-гідроксिवітаміну D у плазмі крові підвищується ризик виникнення саркопении в літніх чоловіків і жінок [9].

Біологічна дія активної форми вітаміну D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на скелетні м'язи проявляється через геномні та негеномні механізми [10]. За геномним механізмом $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зв'язується з VDR-рецептором і транспортується в ядро. VDR є гетеродимеризованим із рецептором 9-цис-ретиноевої кислоти (RXR): комплекс RXR модулює експресію генів через зв'язування зі специфічними промоторними областями гена-мішені, що відомі як елементи відповіді вітаміну D (VDREs), для активації або припинення їхньої експресії [11]. Зокрема, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ індукує експресію гена, що кодує фактор транскрипції Foxo1, який регулює ріст м'язів, метаболізм і диференціювання міобластів [12]. Негеномна відповідь характеризується швидкою (від секунд до хвилин) активацією сигнальних каскадів, зокрема MAPK, що сприяють активації міогенезу. Також активна форма

вітаміну D ініціює передачу сигналів PI3K (фосфатидилінозитол-3-кіназа)/Akt, що спричиняє диференціювання м'якоцелів [11].

Мета роботи

Оцінити стан забезпеченості вітаміном D в осіб із саркопенією похилого та старечого віку; проаналізувати взаємозв'язок рівня 25(OH)D із показниками м'язової сили, м'язової маси, фізичної активності та маркерами запалення в осіб із саркопенією

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі кардіологічного та терапевтичного відділень КЗ СОР «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни». У дослідженні взяли участь 76 осіб віком понад 60 років із саркопенією. Середній вік становив $72,5 \pm 0,88$ року (від 60 до 88 років), серед обстежених 36 (47,4 %) жінок і 40 (52,6 %) чоловіків.

Критерії виключення: вживання пацієнтами протягом останніх 6 місяців препаратів вітаміну D2, D3, тривала терапія кортикостероїдними гормонами, наявність мальабсорбційних розладів, онкопатологія, нездатність самостійно ходити, серцева недостатність II–III ступенів, III–IV функціонального класу, захворювання судлов кисті, геміпарези, відмова від участі в дослідженні. У всіх пацієнтів отримали згоду на збір та обробку персональних даних.

Для скринінгу, діагностики та оцінювання ступеня важкості саркопенії застосовували алгоритм EWGSOP2 (2018) [2]. Випадки саркопенії виявляли за допомогою опитувальника SARC-F, який заснований на суб'єктивному оцінюванні обмежень у силі, руховій активності (ході, піднятті з крісла, підйманні сходами), а також наявності падінь за останній рік [13]. Опитувальник SARC-F має чутливість від низької до помірної та дуже високу специфічність для прогнозування зниження м'язової сили [14]. Якщо особа набирала 4 бали і більше, вимірювали силу кистьового стиснення за допомогою динамометра Takei A5401 digital 0–100 kg \times 0.1 kd LCD відповідно до стандартного протоколу [15]. Якщо встановлювали зниження сили кистьового стиснення <27 кг у чоловіків і <16 кг у жінок, вважали ймовірним діагноз саркопенії. Для визначення м'язової маси вимірювали обвід гомілки (ОГ). За рекомендаціями EWGSOP2, цей параметр можна використовувати для оцінювання м'язової маси в людей похилого та старечого віку [2]. Згідно з дослідженнями, ОГ має вірогідний тісний кореляційний зв'язок із даними, що отримані при визначенні апендикулярної м'язової маси за допомогою двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DXA) ($r = 0,81$ у чоловіків і $r = 0,73$ у жінок). Граничними значеннями для прогнозування зниження м'язової маси в чоловіків є ОГ <35 см і до 33 см у жінок [16]. Визначення рівня фізичної активності (м'язової функції) оцінювали за швидкістю ходи пацієнта на відстань 4 метри [17]. За рекомендаціями EWGSOP2, швидкість $\leq 0,8$ м/с є індикатором важкої саркопенії [2]. Якщо визначали зниження м'язової сили, маси та функції, діагностували важку саркопенію.

Вміст вітаміну D у плазмі крові визначали за концентрацією 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), що є

загальноприйнятим функціональним індикатором рівня вітаміну D в організмі людини, за допомогою наборів реагентів 25-OH Vitamin D Immunodiagnosics Systems Limited (UK) методом імуоферментного аналізу згідно з інструкцією виробника. Залежно від концентрації 25(OH)D розрізняли такі стани: оптимальний – ≥ 90 –100 нмоль/л, нормальний – 75–90 нмоль/л, недостатність – 50–75 нмоль/л, дефіцит – менше ніж 50 нмоль/л [18]. С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) у сироватці крові визначали імуоферментними методами, використовуючи стандартні набори ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (РФ), згідно з методикою виробника (чутливість 0,05 мг/л).

Антропометричні обстеження включали визначення маси тіла, зросту та індексу маси тіла (ІМТ) у $\text{кг}/\text{м}^2$. ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (кг) / зріст (м^2). ІМТ від 18,50 до 24,99 $\text{кг}/\text{м}^2$ вважали нормальною масою тіла (НМТ), ІМТ від 25,00 до 29,99 $\text{кг}/\text{м}^2$ – діагностували зайву масу тіла (ЗМТ), ІМТ вищий 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння (ВООЗ, 1997).

Порівняння даних здійснили між групами пацієнтів із помірною та важкою саркопенією. Статистичний аналіз виконали, використовуючи SPSS Statistics версія 20 (IBM, USA). Описова статистика наведена як середнє та помилка середнього ($M \pm m$). Вибірка мала нормальний розподіл за критерієм Колмогорова–Смирнова. Відмінності між двома групами досліджували за допомогою незалежного t -критерію Стьюдента, $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Порівняння даних під час розподілу на квартилі проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для визначення кореляційного зв'язку використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати

Серед 76 обстежених важку саркопенію виявили у 36 пацієнтів, що становило 47,4 %. Клінічні, антропометричні та біохімічні показники 76 пацієнтів із саркопенією похилого та старечого віку, яких поділили на дві групи залежно від важкості саркопенії, наведені в таблиці 1.

Групи не відрізнялися за кількістю та гендерним складом. Середній вік пацієнтів з важкою саркопенією був вірогідно більшим ($76,10 \pm 1,29$ vs $69,30 \pm 0,95$ року, $p < 0,001$), у цій групі превалювали пацієнти старечого віку ($p = 0,002$), а у групі з помірною саркопенією переважали пацієнти похилого віку ($p = 0,001$).

Порівнюючи антропометричні показники, виявили, що в пацієнтів із важкою саркопенією вдвічі частіше діагностували ожиріння (50 % vs 22,5 %, $p = 0,01$). Особи з важкою саркопенією мали менший ОГ ($33,700 \pm 0,097$ vs $36,500 \pm 0,046$, $p < 0,0001$).

Середній рівень забезпечення вітаміном D (25(OH)D) усіх обстежених осіб похилого та старечого віку з саркопенією становив $46,7 \pm 1,93$ нмоль/л, що відповідає рівню дефіциту (<50 нмоль/л). Порівнюючи групи, встановили, що пацієнти з важкою саркопенією мали вірогідно нижчий вміст 25(OH)D у плазмі крові ($41,10 \pm 2,74$ vs $51,70 \pm 2,49$ нмоль/л, $p = 0,005$). У 66,7 % пацієнтів цієї групи виявлено саме дефіцит вітаміну D. Хворі групи помірною саркопенією частіше мали недостатність вітаміну D – у 60 % випадків.

Під час аналізу маркерів, що характеризують наявність субклінічного запалення, виявили вірогідне підвищення концентрації СРБ у пацієнтів із важкою саркопенією ($8,20 \pm 0,51$ vs $6,80 \pm 0,41$ мг/л, $p = 0,036$), а також цитокінів ІЛ-6 ($13,90 \pm 1,11$ vs $11,10 \pm 0,84$ пг/мл, $p = 0,048$) та ФНП- α ($11,30 \pm 0,48$ vs $9,30 \pm 0,88$ пг/мл, $p = 0,047$).

Пацієнти з важкою саркопенією мали вірогідно нижчі показники м'язової сили за результатами динамометрії як у чоловіків ($p = 0,036$), так і в жінок ($p = 0,003$), а також вірогідно нижчий показник функціонального стану м'язової системи, який визначали за швидкістю ходи ($0,750 \pm 0,016$ vs $1,330 \pm 0,041$ м/с, $p < 0,0001$).

Кореляційні тести показали вірогідний тісний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D і м'язовою силою ($r = +0,67$, $p < 0,05$), ОГ ($r = +0,63$, $p < 0,05$), швидкістю ходи ($r = +0,65$, $p < 0,05$) і вірогідний негативний кореляційний зв'язок із вмістом маркерів субклінічного запалення: СРБ ($r = -0,74$, $p < 0,05$), ІЛ-6 ($r = -0,36$, $p < 0,05$) і ФНП- α ($r = -0,57$, $p < 0,05$) (табл. 2).

Квартильний розподіл за вмістом 25(OH)D у плазмі крові виявив: найбільша кількість осіб із важкою саркопенією (73,7%) була в I квартилі з найнижчим рівнем вітаміну D; у IV квартилі, з найвищим вмістом 25(OH)D, таких осіб не виявили. У II та III квартилях важку саркопенію реєстрували в більшості обстежених (63,2 % та 52,6 % відповідно) (табл. 3).

Застосувавши однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), виявили, що пацієнти IV квартилі з найвищим вмістом 25(OH)D у плазмі крові мали вищі показники м'язової сили, ОГ, швидкості ходи, а також найнижчий рівень СРБ і цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α ($p < 0,001$) (табл. 3).

Обговорення

Збільшення тривалості життя та старіння населення актуалізують проблему саркопенії в усьому світі. За прогнозами, поширеність саркопенії зростає на 70 % – з 19 млн у 2016 р. до 32 млн осіб у 2045 р. [19]. Саркопенія – захворювання м'язів, що супроводжується передусім зниженням м'язової сили, а це є основною детермінантою у встановленні діагнозу. Визначення м'язової маси та м'язової функції важливіше для клінічних досліджень насамперед через низьку доступність і високу собівартість цих обстежень [2]. Вважають, що такий підхід забезпечить частіше виявлення саркопенії на початковій стадії та раннє терапевтичне втручання для її корекції. Обстежуючи пацієнтів віком від 60 до 88 років, виявили, що важку саркопенію (зниження м'язової сили, маси й функції) частіше діагностували в осіб старечого віку – у 52,8 %, серед людей похилого віку – у 17,4 %.

Саркопенію ізолювано виявляють у край рідко, частіше вона комбінується з підвищеною масою тіла – саркопенічним ожирінням [20]. Аналізуючи антропометричні показники, у 35,5 % обстежених із саркопенією виявили ожиріння, яке частіше діагностували у групі з важкою саркопенією – 50 %, серед пацієнтів групи помірної саркопенії – у 22,5 % випадків (табл. 1).

Дефіцит вітаміну D – фактор ризику для прогресування саркопенії внаслідок геномних і негеномних механізмів регуляції синтезу білка [7]. Додаткове призначення вітаміну D у цей час є способом поліпшення

Таблиця 1. Вік, антропометричні параметри, біохімічні показники, рівень 25(OH)D в осіб із саркопенією залежно від її важкості

Показник, одиниці вимірювання	Важка саркопенія	Помірна саркопенія	p
Кількість обстежених, n (%)	36 (47,4)	40 (52,6)	>0,05
– чоловіки	17 (47,2)	23 (57,5)	>0,05
– жінки	19 (52,8)	17 (42,5)	>0,05
Вік, роки	76,1 \pm 1,29	69,3 \pm 0,95	<0,001*
– 60–74, n (%)	17 (47,2)	33 (82,5)	0,001*
– \geq 75, n (%)	19 (52,8)	7 (17,5)	0,002*
ІМТ, кг/м ²	28,5 \pm 0,78	27,2 \pm 0,85	>0,05
НМТ, n (%)	5 (13,9)	10 (25,0)	0,24
ЗМТ (25,0–29,9), n(%)	13 (36,1)	21 (52,5)	0,15
ожиріння (\geq 30), n(%)	18 (50,0)	9 (22,5)	0,01*
ОГ, см	33,700 \pm 0,097	36,500 \pm 0,046	<0,0001*
25(OH)D, нмоль/л	41,10 \pm 2,74	51,70 \pm 2,49	0,005*
<50 нмоль/л	24 (66,7)	16 (40,0)	0,02*
>50 нмоль/л	12 (33,3)	24 (60,0)	0,02*
СРБ, мг/л	8,20 \pm 0,51	6,80 \pm 0,41	0,036*
ІЛ-6, пг/мл	13,90 \pm 1,11	11,10 \pm 0,84	0,048*
ФНП- α , пг/мл	11,30 \pm 0,48	9,30 \pm 0,88	0,047*
Динамометрія, кг			
– чоловіки	16,10 \pm 1,19	19,60 \pm 0,93	0,036*
– жінки	7,09 \pm 0,89	12,30 \pm 1,22	0,003*
Швидкість ходи, м/с	0,750 \pm 0,016	1,330 \pm 0,041	<0,0001*

p: вірогідність відмінності за t-критерієм Стьюдента; *: вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між групами хворих.

Таблиця 2. Кореляційна залежність між концентрацією 25(OH)D і показниками динамометрії, обводом гомілки, швидкістю ходи, рівнями С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6 в осіб із саркопенією

Показник, одиниці вимірювання	Кореляційна залежність від концентрації 25(OH)D (r)	p
Динамометрія, кг	+0,67	<0,05
ОГ, см	+0,63	<0,05
Швидкість ходи, м/с	+0,65	<0,05
СРБ, мг/л	-0,74	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	-0,36	<0,05
ФНП- α , пг/мл	-0,57	<0,05

p: вірогідність.

Таблиця 3. Аналіз показників м'язової сили, маси, швидкості ходи та маркерів субклінічного запалення за квартилями залежно від вмісту 25(OH)D у пацієнтів із саркопенією

Показник, одиниці вимірювання	Концентрація 25(OH)D, нмоль/л				ANOVA, p
	I (22,4–30,4) (n = 19)	II (30,4–47,0) (n = 19)	III (48,3–59,3) (n = 19)	IV (61,2–82,4) (n = 19)	
Динамометрія, кг	7,20 \pm 1,16	14,40 \pm 1,41	18,60 \pm 1,64	19,70 \pm 1,31	<0,001
ОГ, см	32,90 \pm 0,58	34,70 \pm 1,24	35,60 \pm 1,17	38,50 \pm 0,85	<0,001
Швидкість ходи, м/с	0,720 \pm 0,049	0,950 \pm 0,027	1,110 \pm 0,031	1,340 \pm 0,013	<0,001
СРБ	12,10 \pm 1,15	9,60 \pm 0,61	7,20 \pm 1,14	4,10 \pm 1,23	<0,001
ІЛ-6	41,70 \pm 8,48	6,68 \pm 5,22	6,11 \pm 5,29	0,10 \pm 0,083	<0,001
ФНП- α	23,10 \pm 6,81	15,10 \pm 4,13	5,20 \pm 1,03	2,10 \pm 0,32	<0,001
Важка саркопенія, (n, %)	14 (73,7 %)	12 (63,2 %)	10 (52,6 %)		

p: вірогідність.

функціонального стану м'язів і збільшення м'язової маси в осіб із саркопенією [21]. Виявили, що в усіх пацієнтів із саркопенією середній рівень 25(OH)D становив $46,7 \pm 1,93$ нмоль/л, що відповідає рівню дефіциту (<50 нмоль/л). Особи з важкою саркопенією мали вираженіший піпові-

таміноз D ($41,1 \pm 2,74$ нмоль/л vs $51,7 \pm 2,49$ нмоль/л, $p = 0,005$); у 66,7 % обстежених у групі важкої саркопенії виявили дефіцит 25(OH)D у плазмі крові. Також важку саркопенію діагностували в 73,7 % пацієнтів I квартилю з найнижчим рівнем 25(OH)D плазми крові (від 22,4 нмоль/л до 30,4 нмоль/л) і не виявили жодного випадку важкої саркопенії в осіб IV квартилю з концентрацією 25(OH)D від 61,2 нмоль/л до 82,4 нмоль/л. Кореляційний аналіз показав пряму залежність між рівнем 25(OH)D і м'язовою силою ($r = +0,67$, $p < 0,05$), ОГ ($r = +0,63$, $p < 0,05$) і швидкістю ходи ($r = +0,65$, $p < 0,05$) (табл.2).

Наявність ожиріння та гіповітамінозу D призводить до синтезу прозапальних цитокінів і хронічного субклінічного запалення, що також бере участь у патогенезі саркопенії. Прозапальні цитокіни ІЛ-6 та ФНП- α стимулюють апоптоз і протеоліз у м'язових клітинах, водночас субклінічне запалення та гіподинамія призводять до вираблення міостатину – гормону, що стримує зростання м'язових волокон [22]. Доведений кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ФНП- α та м'язовою силою, масою та функціональним станом м'язової системи [23]. Під час дослідження виявили, що хворі на важку саркопенію мали вищий рівень маркерів субклінічного запалення за рівнем СРБ ($p = 0,036$), ІЛ-6 ($p = 0,048$) та ФНП- α ($p = 0,047$) порівняно з особами з помірною саркопенією. Кореляційний аналіз також виявив негативну залежність між рівнем 25(OH)D і маркерами запалення в осіб із саркопенією: СРБ ($r = -0,74$, $p < 0,05$), ІЛ-6 ($r = -0,36$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = -0,57$, $p < 0,05$) (табл.2).

Саркопенія – важлива клінічна та медико-соціальна проблема в осіб похилого та старечого віку, що небезпечна несприятливими наслідками: падіннями, інвалідизацією, втратою здатності до самообслуговування та смертю. Одним із факторів, що не тільки призводять, але й обтяжують перебіг саркопенії, є гіповітаміноз D. Рання діагностика D-дефіциту та його корекція може запобігти розвитку саркопенії та забезпечити кращу якість життя пацієнтів.

Висновки

1. Важкий перебіг, що характеризується зниженням м'язової сили, маси та функції, виявили в 47,4 % випадків саркопенії в осіб похилого та старечого віку.

2. У пацієнтів із важкою саркопенією частіше виявляють ожиріння, вірогідно нижчими були показники м'язової сили та м'язової маси, вищий рівень субклінічного запалення порівняно з помірним її перебігом.

3. Гіповітаміноз D зареєстрували в усіх обстежених осіб із найвищою градацією у групі з важким перебігом саркопенії.

4. Виявили вірогідну пряму кореляційну залежність між рівнем 25(OH)D у плазмі крові та показниками стану м'язової системи (даними динамометрії, ОГ і швидкістю ходи), а також вірогідний негативний зв'язок із маркерами субклінічного запалення – СРБ, ІЛ-6 і ФНП- α ($p < 0,05$).

5. Доведено, що в осіб із саркопенією та найбільш вираженим гіповітамінозом D частіше визначають важкий перебіг захворювання та найнижчі показники м'язової сили та м'язової маси, найвищий рівень суб-

клінічного запалення за вмістом СРБ, цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α порівняно з пацієнтами, які мають рівень 25(OH)D вищий за 61,2 нмоль/л.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є продовження дослідження ролі вітаміну D у патогенезі саркопенії, а також вивчення ефекту корекції гіповітамінозу D на показники м'язової сили, маси, функції. Рекомендоване ширше застосування анкетування за допомогою SARC-F для первинного скринінгу саркопенії у клінічній практиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 03.05.2019

Відомості про авторів:

Гордіна М. А., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини, Сумський державний університет, Україна.

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, Сумський державний університет, Україна.

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, Сумський державний університет, Україна.

Руденко Т. М., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини, Сумський державний університет, Україна.

Левченко Д. В., студент, Сумський державний університет, Україна.

Information about authors:

Hordina M. A., MD, PhD, Assistant of the Family Medicine Department, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy V. F., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Family Medicine Department, Sumy State University, Ukraine.

Zharkova A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Family Medicine Department, Sumy State University, Ukraine.

Rudenko T. M., MD, PhD, Assistant of the Family Medicine Department, Sumy State University, Ukraine.

Levchenko D. V., Student, Sumy State University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Гордина М. А., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Орловский В. Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. семейной медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Руденко Т. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Левченко Д. В., студент, Сумский государственный университет, Украина.

Список литературы







- [1] The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing / J. Beard et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10033. P. 2145-2154. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00516-4)
- [2] Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. Cruz-Jentoft et al. *Age And Ageing*. 2018. Vol. 48. Issue 1. P. 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [3] Wilkinson D., Plasecki M., Atherton P. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Research Reviews*. 2018. Vol. 47. P. 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.005>
- [4] Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. Cruz-Jentoft et al. *Age and Ageing*. 2010. Vol. 39. Iss. 4. P. 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- [5] Kim T., Choi K. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *Journal Of Bone Metabolism*. 2013. Vol. 20. Issue 1. P. 110. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>

- [6] Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore / R. Ramason et al. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2014. Vol. 5. Iss. 2. P. 82-86. <https://doi.org/10.1177/2151458514528952>
- [7] Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010 / J. Kim et al. *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*. 2016. Vol. 8. Issue 2. P. 259-266. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12154>
- [8] Novel Insights on Nutrient Management of Sarcopenia in Elderly / M. Rondanelli et al. *Biomed Research International*. 2015. Vol. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/524948>
- [9] Ju S., Lee J., Kim D. Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2018. Vol. 18. Issue 1. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0904-2>
- [10] Gunton J., Girgis C. Vitamin D and muscle. *Bone Reports*. 2018. Vol. 8. P. 163-167. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.004>
- [11] Wagatsuma A., Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *Biomed Research International*. 2014. Vol. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/121254>
- [12] Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease / P. Molina et al. *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*. 2017. Vol. 8. Iss. 5. P. 686-701. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12218>
- [13] Cross-cultural adaptation and validation of the SARC-F to assess sarcopenia: methodological report from European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group / G. Bahat et al. *European Geriatric Medicine*. 2017. Vol. 9. P. 23-28. <https://doi.org/10.1007/s41999-017-0003-5>
- [14] Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures / G. Bahat et al. *The Journal Of Nutrition, Health & Aging*. 2018. Vol. 22. P. 898-903. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1067-8>
- [15] Implementation of grip strength measurement in medicine for older people wards as part of routine admission assessment: identifying facilitators and barriers using a theory-led intervention / K. Ibrahim et al. *BMC Geriatrics*. 2018. Vol. 18. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0768-5>
- [16] Calf Circumference as a Simple Screening Marker for Diagnosing Sarcopenia in Older Korean Adults: the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS) / S. Kim et al. *Journal Of Korean Medical Science*. 2018. Vol. 33. Issue 20. P. e151. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e151>
- [17] Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals / M. Maggio et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 4. P. e0153583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153583>
- [18] Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*. 2017. Vol. 18. Issue 2. P. 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [19] The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action / O. Ethgen et al. *Calcified Tissue International*. 2016. Vol. 100. Issue 3. P. 229-234. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0220-9>
- [20] Choi K. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Korean Journal Of Internal Medicine*. 2016. Vol. 31. Issue 6. P. 1054-1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- [21] The Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle Strength, Muscle Mass, and Muscle Power: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C. Beaudart et al. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. Vol. 99. Issue 11. P. 4336-4345. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1742>
- [22] Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis / G. Bano et al. *Maturitas*. 2017. Vol. 96. P. 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>
- [23] A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α / A. Bia et al. *European Journal Of Medical Research*. 2017. Vol. 22. Issue 1. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0266-9>
- [4] Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J., Boirie, Y., Cederholm, T., & Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M.; & European Working Group on Sarcopenia in Older People. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age And Ageing*, 39(4), 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- [5] Kim, T., & Choi, K. (2013). Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *Journal Of Bone Metabolism*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
- [6] Ramason, R., Selvaganapathi, N., Ismail, N., Wong, W., Rajamoney, G., & Chong, M. (2014). Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 5(2), 82-86. <https://doi.org/10.1177/2151458514528952>
- [7] Kim, J., Lee, Y., Kye, S., Chung, Y., & Lee, O. (2016). Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*, 8(2), 259-266. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12154>
- [8] Rondanelli, M., Faliva, M., Monteferrario, F., Peroni, G., Repaci, E., Allieri, F., & Perna, S. (2015). Novel Insights on Nutrient Management of Sarcopenia in Elderly. *Biomed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/524948>
- [9] Ju, S., Lee, J., & Kim, D. (2018). Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0904-2>
- [10] Gunton, J., & Girgis, C. (2018). Vitamin D and muscle. *Bone Reports*, 8, 163-167. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.004>
- [11] Wagatsuma, A., & Sakuma, K. (2014). Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *Biomed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/121254>
- [12] Molina, P., Carrero, J., Bover, J., Chauveau, P., Mazzaferro, S., & Torres, P. (2017). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*, 8(5), 686-701. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12218>
- [13] Bahat, G., Yilmaz, O., Oren, M., Karan, M., Reginster, J., Bruyère, O., & Beaudart, C. (2017). Cross-cultural adaptation and validation of the SARC-F to assess sarcopenia: methodological report from European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group. *European Geriatric Medicine*, 9, 23-28. <https://doi.org/10.1007/s41999-017-0003-5>
- [14] Bahat, G., Yilmaz, O., Kiliç, C., Oren, M., & Karan, M. (2018). Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *The Journal Of Nutrition, Health & Aging*, 22, 898-903. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1067-8>
- [15] Ibrahim, K., May, C., Patel, H., Baxter, M., Sayer, A., & Roberts, H. (2018). Implementation of grip strength measurement in medicine for older people wards as part of routine admission assessment: identifying facilitators and barriers using a theory-led intervention. *BMC Geriatrics*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0768-5>
- [16] Kim, S., Kim, M., Lee, Y., Kim, B., Yoon, T., & Won, C. (2018). Calf Circumference as a Simple Screening Marker for Diagnosing Sarcopenia in Older Korean Adults: the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *Journal Of Korean Medical Science*, 33(20), Article e151. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e151>
- [17] Maggio, M., Ceda, G. P., Ticinesi, A., De Vita, F., Gelmini, G., Costantino, C., Meschi, T., Kressig, R. W., Cesari, M., Fabi, M., & Lauretani, F. (2016). Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. *PLOS ONE*, 11(4), Article e0153583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153583>
- [18] Holick, M. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*, 18(2), 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [19] Ethgen, O., Beaudart, C., Buckinx, F., Bruyère, O., & Reginster, J. (2016). The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcified Tissue International*, 100(3), 229-234. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0220-9>
- [20] Choi, K. (2016). Sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Korean Journal Of Internal Medicine*, 31(6), 1054-1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- [21] Beaudart, C., Buckinx, F., Rabenda, V., Gillain, S., Cavalier, E., Slozman, J., Petermans, J., Reginster, J. Y., & Bruyère, O. (2014). The Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle Strength, Muscle Mass, and Muscle Power: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 4336-4345. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1742>
- [22] Bano, G., Trevisan, C., Carraro, S., Solmi, M., Luchini, C., Stubbs, B., Manzano, E., Sergi, G., & Veronese, N. (2017). Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 96, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>
- [23] Bian, A., Hu, H., Rong, Y., Wang, J., Wang, J., & Zhou, X. (2017). A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *European Journal Of Medical Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0266-9>

References

- [1] Beard, J. R., Officer, A., de Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J. P., Lloyd-Sherlock, P., Epping-Jordan, J. E., Peeters, G. M. E. G., Mahanani, W. R., Thyagarajan, J. A., & Chatterji, S. (2016). The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *The Lancet*, 387(10033), 2145-2154. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00516-4)
- [2] Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), & the Extended Group for EWGSOP2. (2018). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age And Ageing*, 48(1), 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [3] Wilkinson, D., Piasecki, M., & Atherton, P. (2018). The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Research Reviews*, 47, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.005>

Non-invasive fibrosis markers and elastography in diagnosis of fibrosis severity in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

O. V. Zemlianitsyna^{*1,A-F} , V. M. Sinaiko^{2,C,D,E} , V. I. Savenkov^{2,C,E} , P. P. Kravchun^{2,C} ,
N. O. Kravchun^{1,A-F} , O. A. Goncharova^{3,A-F} 

¹SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, ²Kharkiv National Medical University, Ukraine, ³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

fibrosis, elastography, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 48–53

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194497

*E-mail: zemolga1@ukr.net

Objective: to evaluate the possibility of determining the stage of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with the help of indirect non-invasive markers of fibrosis and elastography.

Material and methods. The study involved 43 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and manifestation of NAFLD, including 26 (60.5 %) females and 17 (39.5 %) males. All the patients underwent an extensive ultrasound examination of the liver, namely determination of its size below the costal arch, a duplex examination to assess the distribution of hepatic vessels, determine possible blood flow trouble and its type.

B-mode liver ultrasound with real-time elastography on Hitachi Hi Vision Avius apparatus was also performed. The presence and stage of fibrosis were assessed using the Bonacini discriminant score, METAVIR and Ishak scoring systems. A correlation analysis between results of various methods of liver fibrosis stage assessment in patients with type 2 DM and NAFLD was also conducted.

Results. Generally, in patients with type 2 DM and NAFLD, mild fibrosis (F0–F2) was diagnosed. The assessment of liver fibrosis intensity according to sonoelastography and other non-invasive methods (Bonacini, Ishak and METAVIR scores) gave comparable results. The results of liver fibrosis stage assessment in patients with type 2 DM and NAFLD according to sonoelastography were strongly correlated with the results of Bonacini classification (discriminant) score. The results of the Ishak and METAVIR scores were moderately correlated with the sonoelastography data and strongly correlated precisely in advanced stages of hepatic fibrosis.

Conclusions. The results obtained show the importance of criteria for NAFLD assessment in patients with type 2 DM, the need to determine NAFLD and liver fibrosis stages. The combination of ultrasound diagnosis, serum biomarkers and use of diagnostic scales is more informative and appropriate for assessing the liver fibrosis presence in patients with NAFLD, compared with separate use of these methods allowing reducing the frequency of invasive traumatic methods using.

Ключові слова:

неінвазивні маркери фіброзу, еластографія, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 48–53

Неінвазивні маркери фіброзу та еластографія в діагностиці тяжкості фіброзу у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольну жирова хвороба печінки

О. В. Земляніцина, В. М. Сінайко, В. І. Савенков, П. П. Кравчун, Н. О. Кравчун, О. А. Гончарова

Мета роботи – оцінити можливість визначення стадій неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) за допомогою непрямих неінвазивних маркерів фіброзу та еластографії.

Матеріали та методи. Обстежили 43 особи, які хворі на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з проявами НАЖХП: 26 (60,5 %) жінок та 17 (39,5 %) чоловіків. Усім пацієнтам здійснили розширене ультразвукове обстеження печінки, що передбачало визначення її розміру нижче краю реберної дуги, дуплексне обстеження для оцінювання ходу судин печінки, визначення можливих перешкод кровотоку, встановлення його типу.

Виконали УЗД печінки у В-режимі з еластографією в режимі реального часу на апараті Hitachi Hi Vision Avius. Наявність і ступінь фіброзу оцінювали, використовуючи класифікаційну (дискримінантну) лічильну шкалу Bonacini, шкали METAVIR та Ishak. Також виконали кореляційний аналіз результатів різних методик оцінювання ступеня фіброзу печінки у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП.

Результати. У більшості хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП діагностували фіброз слабкого ступеня (F0–F2). Оцінювання інтенсивності фіброзу печінки за даними соноеластографії та іншими неінвазивними методами (шкали Bonacini, Ishak та METAVIR) дало можливість отримати зіставні результати. Результати оцінювання ступеня фіброзу печінки в обстежених хворих за даними соноеластографії найсильніше корелюють із результатами класифікаційної (дискримінантної) лічильної шкали Bonacini. Результати шкал Ishak і METAVIR мають кореляційні зв'язки середнього ступеня з даними соноеластографії, а сильні кореляційні зв'язки встановили саме для важчих ступенів фіброзу печінки.

Висновки. Результати, що одержали, показали важливість оцінювання критеріїв наявності або відсутності НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу, необхідність діагностики стадій НАЖХП і визначення ступеня фіброзу печінки. Поєднання УЗД діагностики та сироваткових біомаркерів, застосування діагностичних шкал є значно інформативнішим і доцільнішим для оцінювання наявності фіброзу печінки в пацієнтів із НАЖХП порівняно із застосуванням цих методів поодиночі, що також дає змогу зменшити частоту використання інвазивних травматичних методів.

Неинвазивные маркеры фиброза и эластография в диагностике тяжести фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

О. В. Земляничина, В. М. Синайко, В. И. Савенков, П. П. Кравчун, Н. А. Кравчун, О. А. Гончарова

Цель работы – оценить возможность определения стадии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с помощью непрямых неинвазивных маркеров фиброза и эластографии.

Материал и методы. Обследованы 43 пациента с сахарным диабетом (СД) 2 типа с проявлениями НАЖБП: 26 (60,5 %) женщин и 17 (39,5 %) мужчин. Всем пациентам проводили расширенное ультразвуковое обследование печени, которое предусматривало определение ее размера ниже края реберной дуги, дуплексное обследование для оценки хода сосудов печени, определения возможных препятствий кровотоку, установление его типа. Также проводили УЗИ печени в В-режиме с эластографией в режиме реального времени на аппарате Hitachi Hi Vision Avius. Наличие и степень фиброза оценивали с использованием классификационной (дискриминантной) счетной шкалы Bonacini, а также шкал METAVIR и Ishak. Проведен корреляционный анализ результатов различных методик оценки степени фиброза печени у больных СД 2 типа при наличии НАЖБП.

Результаты. У большинства больных СД 2 типа при наличии НАЖБП диагностирован фиброз слабой степени (F0–F2). Оценка интенсивности фиброза печени по данным соноэластографии и других неинвазивных методов (шкалы Bonacini, Ishak и METAVIR) позволила получить сопоставимые результаты. Результаты оценки степени фиброза печени у обследованных больных по данным соноэластографии наиболее сильно коррелируют с результатами классификационной (дискриминантной) счетной шкалы Bonacini. Результаты шкал Ishak и METAVIR имеют корреляционные связи средней степени с данными соноэластографии, а сильные корреляционные связи отмечены именно для более тяжелых степеней фиброза печени.

Выводы. Полученные результаты показывают важность оценки критериев наличия или отсутствия НАЖБП у больных СД 2 типа, необходимость диагностики стадий НАЖБП и определения степени фиброза печени. Сочетание УЗИ диагностики и сывороточных биомаркеров, применение диагностических шкал является более информативным и целесообразным для оценки наличия фиброза печени у пациентов с НАЖБП по сравнению с применением этих методов порознь, что также позволяет снизить частоту применения инвазивных травматичных методов.

Ключевые слова:

фиброз, эластография, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 48–53

Diabetes mellitus (DM) is the most serious threat for the population all over the world. According to the World Health Organization, it is ranked third among the leading risk factors for premature death after arterial hypertension and smoking. International Diabetes Federation reveals that approximately 4 million people aged between 20 and 79 years in the world died in 2017 due to DM. The prevalence of diagnosed diabetes is 425 million people or 8.8 % of adult population (20–79 years) in the world. 212.4 million people or 50.0 % of all people aged 20–79 years with DM are unaware of their disease [1].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is pathogenetically associated with DM, its prevalence reaches 88 % in diabetic patients, while its prevalence is no more than 30% in the general population [2–6].

At present, the pathogenesis of NAFLD is explained by the concept of “multiple impact”, which means the set of factors to be the reason of NAFLD development [7,8].

It is generally accepted that steatohepatitis has no tendency to progress, or it occurs very slowly. At the same time, the development of liver cirrhosis is relatively fast in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [9–11]. Thus, it is critically important to determine the stage of the disease development and estimate the presence of liver fibrosis.

So far, there are many debatable questions regarding the use of non-invasive and minimally invasive methods for diagnosing various diseases, including NAFLD, using biomarkers. It is necessary to find the most informative non-invasive diagnostic methods and implement them into clinical practice for equivalent replacement of traumatic and potentially dangerous instrumental methods.

Objective

To evaluate the possibility of determining the stage of NAFLD with the help of indirect non-invasive markers of fibrosis and elastography.

Materials and methods

The study involved 43 patients with type 2 DM and NAFLD, including 26 females (60.5 %) and 17 males (39.5 %). The average age of patients was 55.9 ± 1.3 years. All patients were examined and treated in the SI “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine”, Kharkiv.

The following inclusion criteria were applied: a written informed consent obtained from each patient to participate in the study, verified diagnosis of type 2 DM, verified diagnosis of NAFLD. Exclusion criteria were a diagnosis of type 1 DM, alcoholic liver disease, hepatitis C infection.

All patients underwent an extensive ultrasound examination of the liver, namely determination of its size below the costal arch, a duplex examination to assess the location of hepatic vessels, determine possible blood flow trouble and its type, etc. B-mode liver ultrasound with real-time elastography on Hitachi Hi Vision Avius apparatus was also performed.

The assessment of fibrosis presence and its stage was performed using the Bonacini discriminant score [23]. For evaluating the index of fibrosis according to this scoring system, the INR, AIAT/AsAT ratio and platelet count were determined. Based on the fibrosis index values, we assessed the intensity of fibrosis and correspondence between the stage of fibrosis and the results of histological evaluation by METAVIR and Ishak scores [17,18].

A correlation analysis between the results of various methods for assessing the stage of liver fibrosis in patients with type 2 DM in the presence of NAFLD was done.

The principles of bioethics were taken into account in the study: the general principles of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the GCP (1996), the ethical principles of medical research involving human subjects of the World

Table 1. Indexes of liver ultrasound examination in patients with type 2 DM and NAFLD, M ± m

Indexes	Males, n = 19	Females, n = 28	P
Hepatomegaly, cm	2.34 ± 0.37	1.59 ± 0.34	>0.05
Diameter of total bile duct, mm	6.11 ± 0.02	6.22 ± 0.05	>0.05
Diameter of spleen vein, mm	6.79 ± 0.10	6.48 ± 0.13	>0.05
Diameter of the portal vein, mm	11.61 ± 0.17	11.59 ± 0.20	>0.05
Velocity of blood flow in the portal vein, cm/sec	13.82 ± 0.19	13.87 ± 0.16	>0.05
Index of liver density according to sonoelastography Me [Q1;Q3]	2.00 [1.00; 2.25]	2.0 [1.0; 2.0]	>0.05

Table 2. Comparative analysis of fibrosis stage by the results of elastography and other non-invasive methods, M ± m

Staging of liver fibrosis, points	Males	Females	P
Index of liver density according to sonoelastography	2.63 ± 0.05	2.49 ± 0.06	0.05
Bonacini discriminant score	2.29 ± 0.32	2.45 ± 0.25	>0.05
Fibrosis stage by Ishak score			
min	0.64 ± 0.34	0.63 ± 0.29	>0.05
max	2.5 ± 0.39	2.53 ± 0.32	>0.05
Fibrosis stage by METAVIR score			
min	0.43 ± 0.23	0.38 ± 0.18	>0.05
max	1.36 ± 0.25	1.33 ± 0.19	>0.05

Table 3. Results of comparative analysis of liver fibrosis stage in patients with type 2 DM and NAFLD by various non-invasive methods, n (%)

Method for determining liver fibrosis	Intensity of liver fibrosis	Males, n = 17	Females, n = 26	χ ²
Elastography	Mild fibrosis	12 (70.6 %)	15 (57.7 %)	0.05
	Moderate fibrosis	5 (29.4 %)	11 (42.3 %)	
METAVIR score	Mild fibrosis	11 (64.7 %)	17 (65.4 %)	0.88
	Moderate fibrosis	6 (35.3 %)	9 (34.6 %)	
Ishak score	Mild fibrosis	11 (64.7 %)	15 (57.7 %)	0.65
	Moderate fibrosis	6 (35.3 %)	11 (42.3 %)	

Table 4. Correlation analysis of the liver fibrosis staging results detected in patients with type 2 DM and NAFLD based on sonoelastography and other non-invasive methods (rxy ± mrx)

Correlation pairs	Results of elastography		
	All patients	Males	Females
Density index	0.77 ± 0.17, P < 0.001	0.77 ± 0.27, P < 0.01	0.76 ± 0.26, P < 0.05
Bonacini	0.68 ± 0.13, P < 0.001	0.61 ± 0.23, P < 0.05	0.73 ± 0.16, P < 0.001
Ishak min	0.36 ± 0.17, P < 0.05	0.20 ± 0.28	0.47 ± 0.21, P < 0.05
Ishak max	0.50 ± 0.16, P < 0.01	0.37 ± 0.27	0.59 ± 0.20, P < 0.01
METAVIR min	0.37 ± 0.16, P < 0.05	0.20 ± 0.28	0.48 ± 0.20, P < 0.05
METAVIR max	0.47 ± 0.15, P < 0.01	0.34 ± 0.27	0.57 ± 0.19, P < 0.01

Medical Association Declaration of Helsinki (1964–2000) and the Health Ministry of Ukraine Order No 281 dated 01.11.2000.

The study results were processed using Microsoft Excel 2010 and StatPlus Pro 5 (6.7.1.0). The adequacy of the parameters to normal distribution was tested using the Shapiro–Wilks and Kolmogorov–Smirnov tests. Descriptive statistics parameters for continuous variables were presented as the arithmetic mean and standard deviation. Results, which did not follow normal distribution, were expressed as median and interquartile range. The significance of differences was evaluated using Student's

t-criterion for independent samples in a normal distribution or the Mann-Whitney U-test for independent samples in a distribution different from normal. The relationship between two variables was measured by using Spearman correlation coefficient. A P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

An assessment of the liver morphological state was performed and the stages of fibrosis were determined in patients with type 2 DM and NAFLD (Table 1). The degree of liver enlargement, its structure, the size of the total bile duct, splenic and portal veins, the velocity of blood flow in the portal vein, as well as the liver density index according to the sonoelastography, were evaluated.

This data demonstrates a liver enlargement of 1 cm to 6 cm, mainly of the right lobe. On average, it was 2.34 ± 0.37 cm in males and 1.59 ± 0.34 cm in females. There was no significant difference between men and women according to this indicator.

In the examined patients, the liver predominantly had a hyperechoic, coarse-grained structure that was diagnosed in 13 males (68.4 %) and 19 females (67.9 %). A hypoechoic liver structure was detected in 6 men (31.6 %) and 9 women (32.1 %). Such data testifies the development of fibrotic changes in the liver of patients with type 2 DM, which are typical for NAFLD.

The diameter of the total bile duct in men was on average 6.11 ± 0.02 mm, it was higher than that in women (6.22 ± 0.05). The mean diameters of the splenic vein in men and women were 6.79 ± 0.10 and 6.48 ± 0.13 mm, respectively. The portal vein diameter in the examined patients was 11.61 ± 0.17 for men and 11.59 ± 0.20 for women on average. The portal vein blood flow velocity in the examined patients was 13.82 ± 0.19 cm/sec in men and 13.87 ± 0.16 cm/sec in women on average. The liver density index according to the sonoelastography data in the examined men was 2.0 [1.00; 2.25] points, and in women this figure was 2.0 [1.0; 2.0] points as well.

A comparative analysis of the elastography results and detection of the liver fibrosis stage based on the Bonacini, Ishak and METAVIR scores was performed (Table 2).

The data given demonstrate that the liver density index by sonoelastography and results of other methods did not differ significantly in men and women. Thus, the stages of fibrosis according to the Bonacini discriminant score were 2.29 ± 0.32 points in males and 2.45 ± 0.25 in women. The detection of fibrosis stage according to the Ishak scores in the examined men and women was 0.64 ± 0.34 and 0.63 ± 0.29 points (minimum values) and 2.50 ± 0.39 and 2.53 ± 0.32 points (maximum values), respectively. The severity of fibrosis manifestations by the METAVIR score was estimated, on average, as 0.43 ± 0.23 points in males and 0.38 ± 0.18 points in women (minimum values) and 1.36 ± 0.25 points in males and 1.33 ± 0.19 points in women (maximum values).

The number of patients with mild and moderate liver fibrosis diagnosed according to various non-invasive techniques is presented in Table 3.

We can see that in the predominant number of examined patients with type 2 DM and NAFLD, a mild degree

fibrosis was diagnosed. According to the results of elastography, the proportion of such patients was 70.6 % of men and 57.7 % of women; by the METAVIR score – 64.7 % and 65.4 %, respectively; by the Ishak score – 64.7 % and 57.7 %, respectively. Thus, estimating the grade of liver fibrosis according to sonoelastography and other non-invasive methods allowed us to obtain similar results.

We also carried out a correlation analysis of the results of various methods for assessing the liver fibrosis stage in patients with type 2 DM and NAFLD (Table 4).

The results of liver fibrosis stage assessment in patients with type 2 DM and NAFLD according to sonoelastography were most strongly correlated with the results of the Bonacini classification (discriminant) score. The results of the Ishak and METAVIR scores had a moderate correlation with the sonoelastography data. It should also be noted that these scores determined the degree of fibrosis as a range from less to greater, but stronger correlation with the results of sonoelastography was found in patients with severe liver fibrosis.

Discussion

The real prevalence of NASH and fibrosis remains uncertain, as the diagnosis requires a liver morphological examination. The gold diagnostic standard for NAFLD is liver biopsy, which allows assessing the stage of fibrosis and determining the presence of steatosis or NASH [12, 13]. Methods of histological analysis include evaluation the fibrosis stage by Brunt [14], NASH CRN [15], HAI-Knodel score [16], Ishak [17], METAVIR [18] and others. Histological, histochemical and immunohistochemical methods of liver tissue study may provide important information about the liver fibrosis stage.

At the same time, the biopsy has significant disadvantages, which limit its use and cause patient refusal of it, therefore in recent years, more and more attention has been paid to the use of clinical non-invasive markers for assessing the liver fibrosis stage [19–21]. According to the Practical Recommendations of the European Association for the study of liver diseases and the EASL-EASD-EASO Clinical Recommendations for the diagnosis and treatment of NAFLD, biomarkers and liver fibrosis scores as well as ultrasound elastography are acceptable non-invasive methods for identifying cases with a low risk of severe liver fibrosis [22]. Thus, determination of the biomarkers level and use of ultrasound elastography can improve the accuracy of the diagnosis and avoid a number of liver biopsy.

There were many attempts to estimate the grade of liver fibrosis in patients with NAFLD. Liver biopsy is still used for its diagnosis, though this method has some disadvantages. None of known non-invasive methods can guarantee the most accurate diagnosis of NAFLD. That is why it is important to understand an ability of complex examination of patients using sonoelastography. The need for such an approach is emphasized by other authors [22].

The results of our study indicate that generally examined patients with type 2 DM and NAFLD had mild fibrosis (F0–F2). The evaluation of the liver fibrosis grade according to sonoelastography and other non-invasive methods (Bonacini, Ishak and METAVIR scores) allowed us to get comparable results. The results of assessing the liver

fibrosis stage in patients with type 2 DM and NAFLD by sonoelastography were most closely correlated with the results of the Bonacini classification (discriminant) score. The results of the Ishak and METAVIR scores were moderately correlated with the sonoelastography data. Strong correlations were detected for more severe hepatic fibrosis. That is why such methods have some limitations in the cases of mild liver fibrosis in patients with type 2 DM and NAFLD.

The results obtained indicate the importance of evaluating the criteria for the presence or absence of NAFLD in patients with type 2 DM, the need to determine the stages of NAFLD and the presence of liver fibrosis and its grade. The combination of ultrasound diagnosis, serum biomarkers and use of diagnostic scales is more informative and appropriate for assessing the liver fibrosis presence in patients with NAFLD, compared with separate use of these methods allowing reducing the frequency of invasive traumatic methods using. In the vast majority of examined patients with type 2 DM and NAFLD, mild fibrosis was diagnosed. The estimation of the liver fibrosis grade according to sonoelastography and other non-invasive methods allowed obtaining comparable results.

In order to estimate the stage of fibrosis in patients with NAFLD, it is advisable to use sonoelastography and the Bonacini discriminant score, which have similar significance complementing each other and contribute greatly to detecting the very early manifestations of liver fibrosis in patients with type 2 DM and NAFLD.

Conclusions

1. Generally, in the examined patients with type 2 DM and NAFLD, mild fibrosis (F0–F2) was diagnosed. The estimation of the liver fibrosis grade according to sonoelastography and other non-invasive methods (Bonacini, Ishak and METAVIR scores) allowed to get comparable results.

2. The results of liver fibrosis stage assessment in patients with type 2 DM in the presence of NAFLD according to sonoelastography were most strongly correlated with the results of the Bonacini classification (discriminant) score. The results of the Ishak and METAVIR scores had a moderate correlation with the sonoelastography data and strong correlations were detected in advanced stages of hepatic fibrosis.

Prospects for further research. It is planned to continue the study of various fibrosis markers and results of liver puncture biopsy.

Funding

The study was funded as a part of scientific research work “To evaluate the role of adipocines in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 DM and NAFLD” (State registration number 0116U007262). The institution financing the research is the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 15.04.2019
Після доопрацювання / Revised: 23.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 27.09.2019

Information about authors:

Zemliantyna O. V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.
ORCID ID: 0000-0001-9488-0464

Sinaiko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dean of the 6th Faculty for International Students, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5332-9753

Savenkov V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8725-7479

Kravchun P. P., MD, PhD, DSc, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9137-5709

Kravchun N. O., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-director, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.
ORCID ID: 0000-0001-7222-8424

Goncharova O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5864-5686

Відомості про авторів:

Земляничина О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків.

Сінайко В. М., д-р мед. наук, декан 6 факультету з підготовки іноземних студентів, професор каф. психіатрії, наркології та медичної психології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Савенков В. І., д-р мед. наук, професор каф. урології, нефрології та андрології імені професора А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. П., д-р мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун Н. О., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, зав. відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків.

Гончарова О. А., д-р мед. наук, професор каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Сведения об авторах:

Земляничина О. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков.

Синайко В. М., д-р мед. наук, декан 6 факультета по подготовке иностранных студентов, профессор каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Савенков В. И., д-р мед. наук, профессор каф. урологии, нефрологии и андрологии имени профессора А. Г. Подреза, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. П., д-р мед. наук, ассистент каф. общей практики-семейной медицины Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун Н. А., д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков.

Гончарова О. А., д-р мед. наук, профессор каф. эндокринологии и детской эндокринологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

References

- [1] International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas* (8th ed.). <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
- [2] Leite, N. C., Cardoso, C. R., Villela-Nogueira, C. A., & Salles, G. F. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From pathophysiological interplay to diagnosis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 20(26), 8377–8392. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8377>
- [3] Mukhalchuk, L. M., & Yefimov, A. S. (2010). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky [Non-alcoholic fatty liver disease]. *International journal of endocrinology*, 2(26), 71–82. [in Ukrainian]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/12335>
- [4] Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
- [5] Crowley, M. J., Diamantidis, C. J., McDuffie, J. R., Cameron, C. B., Stanifer, J. W., Mock, C. K., Wang, X., Tang, S., Nagi, A., Kosinski, A. S., & Williams, J. W. (2017). Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, 166(3), 191–200. <https://doi.org/10.7326/m16-1901>
- [6] Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., Guerin, C. K., Bell, D. S. H., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Wyne, K., Smith, D., Brinton, E. A., Fazio, S., Davidson, M., Zangeneh, F., & Bush, M. A. (2017). American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease – Executive Summary. *Endocrine Practice*, 23(4), 479–497. <https://doi.org/10.4158/ep171764.g>
- [7] Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- [8] Altinbas, A., Sowa, J. P., Hasenberg, T., & Canbay, A. (2015). The diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 61(3), 159–169.
- [9] Gambino, R., Musso, G., & Cassader, M. (2011). Redox Balance in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(5), 1325–1365. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.3058>
- [10] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J., Diehl, A., Brunt, E., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005–2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- [11] Doycheva, I., Cui, J., Nguyen, P., Costa, E. A., Hooker, J., Hofflich, H., Bettencourt, R., Brouha, S., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2016). Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(1), 83–95. <https://doi.org/10.1111/apt.13405>
- [12] Brunt, E. M. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. *Hepatology Communications*, 1(5), 370–378. <https://doi.org/10.1002/hep4.1055>
- [13] Bedossa, P. (2018). Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential. *Liver International*, 38(suppl. 1), 64–66. <https://doi.org/10.1111/liv.13653>
- [14] Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M. J., Cummings, O. W., Ferrell, L. D., Liu, Y.-C., Torbenson, M. S., Unalp-Arida, A., Yeh, M., McCullough, A. J., & Sanyal, A. J. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41(6), 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
- [15] Juluri, R., Vuppalanchi, R., Olson, J., Unalp, A., Van Natta, M. L., Cummings, O. W., Tonascia, J., & Chalasani, N. (2011). Generalizability of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Histologic Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 45(1), 55–58. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181dd1348>
- [16] Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., Kiernan, T. W., & Wollman, J. (1981). Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1(5), 431–435. <https://doi.org/10.1002/hep.1840010511>
- [17] Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., Denk, H., Desmet, V., Korb, G., MacSween, R. N. M., Phillips, M. J., Portmann, B. G., Poulsen, H., Scheuer, P. J., Schmid, M., & Thaler, H. (1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22(6), 696–699. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6)

- [18] Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. (1994). *Hepatology*, 20(1), 15-20. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200104>
- [19] Wieckowska, A., McCullough, A. J., & Feldstein, A. E. (2007). Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: Present and future. *Hepatology*, 46(2), 582–589. <https://doi.org/10.1002/hep.21768>
- [20] Yagmur, V. B., Yagmur, S. S., Kudryavceva, V. E., Melnichenko, L. Y., & Dementiy, N. P. (2012). Dinamika pokazatelei fibroza u bol'nykh tsirrozom pecheni pri lechenii s primeneniem ursodezoksikholevoi kisloty [Dynamics of fibrosis markers in patients with liver cirrhosis after treatment with ursodeoxycolic acid]. *Gastroenterology*, (46), 212-222 [in Russian].
- [21] Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
- [22] EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. (2016). *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- [23] Goodman, Z. D. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 47(4), 598–607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.006>

Surgical management of battle gunshot injuries to the dural venous sinuses, combined with brain injury: an analysis of series of observations

H. S. Pylypenko^{1,2,B,C,D} , A. H. Sirko^{*1,2,A,C,E,F} , V. V. Botikov^{2,B,D}

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine, ²Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine.

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:
combat head injury, venous sinus injury, superior sagittal sinus.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (1), 54–59

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194498

*E-mail:
neurosirko75@gmail.com

The present study aimed to summarize the literature data about wounds to the dural venous sinus (DVS) and validating the importance of surgery in a series of clinical observations in patients with craniocerebral gunshot wound (CGW) sustained in battles with the DVS wound.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the clinical records and long-term outcomes in patients who were admitted to our medical center from 05/2014 to 12/2017. The study included soldiers with gunshot DVS wounds sustained in battles, who presented with the Glasgow Coma Scale (GCS) score ≥ 4 . Upon admission, damage to the DVS was diagnosed based on spiral computed tomography (SCT) imaging and/or was identified during surgery. All the patients underwent SCT imaging on admission and 12 hours after surgery. When severe damage to the DVS was suspected, cerebral angiography (CAG) was performed. The age, initial GCS score, the Injury Severity Score, location and nature of injuries to the DVS, the location and nature of brain injury, the volume of surgical interventions and the presence of complications in a postoperative period were taken into account. The outcome data included an assessment of the Glasgow Outcome Scale (GOS) in 6 and 12 months.

Results. Of 241 patients with CGW sustained in battles, 21 (8.7 %) presented with wounds to the DVS. The average initial GCS score was 10.0 ± 3.7 . Superior sagittal sinus wound was identified in 20 (95.2%) patients and straight sinus wound – in one (4.8 %) patient. Wound to one DVS wall was identified in 15 (68.2 %) cases, wound to two DVS walls – in five (22.7 %) cases, and complete DVS damage (transection) – in two (9.1 %) cases. Twenty (95.2 %) patients presented with DVS wound combined with brain injury: one in the lobe in 10 (47.6 %) patients and ≥ 2 lobes in 10 (47.6 %) patients. All the patients underwent surgery. CAG was performed in five (23.8 %) patients. DVS ligation was performed in four (19 %) patients. Five (23.8 %) patients had meningitis, three (14.3 %) patients died. After 6 months, five (23.8 %) patients recovered well (GOS score of 5), 12 (57.1 %) had moderate disability (GOS of 4), and one (4.8 %) had severe disability. The significant factors of good outcome within 6 months after the injury were age ($P = 0.04$) and GCS score on admission ($P = 0.01$).

Conclusions. The DVS repair via surgery in case of concomitant brain matter injury must be performed very cautiously because of a high risk of developing hemorrhagic complications due to early use of anticoagulants. The feasibility of surgical DVS repair in case of transection can be assessed in large neurosurgical centers for such pathology management to obtain more data.

Ключові слова:
бойові поранення голови, вогнепальне черепно-мозкове поранення, пошкодження венозного синуса, верхній сагітальний синус.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 54–59

Хірургічне лікування бойових вогнепальних поранень дуральних венозних синусів, що поєднані з пошкодженням головного мозку: аналіз серії спостережень

Г. С. Пилипенко, А. Г. Сірко, В. В. Ботіков

Мета роботи – узагальнення наявних даних літератури та обґрунтування правильності обраної тактики лікування в наведеній серії клінічних спостережень у пацієнтів із пораненням дуральних венозних синусів (ДВС) при бойових вогнепальних черепно-мозкових пораненнях (БВЧМП).

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз даних медичних карт і віддалених результатів лікування з травня 2014 р. до грудня 2017 р. У дослідження залучили військовослужбовців із БВЧМП із пораненням ДВС із початковим рівнем свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) 4 бали і більше. Усім пацієнтам здійснили спіральну комп'ютерну томографію головного мозку (ГМ) при надходженні та протягом 12 годин після операції. Якщо виникало припущення про тяжке ушкодження ДВС, виконували церебральну ангіографію (ЦАГ). Враховували вік, початкові значення за ШКГ, значення Injury Severity Score, локалізацію, характер поранення ДВС, локалізацію та характер пошкоджень ГМ, обсяг оперативних втручань, наявність ускладнень у післяопераційному періоді. Результати включали оцінювання за шкалою наслідків Глазго (ШНГ) через 6 і 12 місяців.

Результати. Із 241 поранених із БВЧМП у 21 (8,7 %) діагностували поранення ДВС. Середнє значення за ШКГ при надходженні – $10,0 \pm 3,7$ бала. Поранення верхнього сагітального синуса виявили у 20 (95,2 %) хворих, прямого синуса – в одного (4,8 %). Поранення однієї стінки синуса виявили в 15 (68,2 %) випадках, двох стінок ДВС – у 5 (22,7 %), повне пошкодження ДВС (трансекція) – у двох (9,1 %) випадках. У 20 (95,2 %) випадках поранення ДВС поєднувалося з ушкодженням ГМ. ЦАГ виконали у 5 (23,8 %) випадках. Перев'язку ДВС виконали в 4 (19,0 %) випадках. Менінгіт розвинувся в 5 (23,8 %) випадках. Померли 3 (14,3 %) пацієнти. Гарне відновлення (ШНГ 5 балів) через 12 місяців – у 8 (38,1 %) пацієнтів, помірна інвалідизація (ШНГ 4 бали) через 12 місяців – у 10 (47,6 %). Факторами, статистично значущими для позитивного результату через 6 місяців від часу поранення, були вік хворого ($p = 0,04$) та оцінювання за ШКГ при надходженні ($p = 0,01$).

Висновки. Хірургічне відновлення ДВС при одночасному пошкодженні ГМ необхідно виконувати з обережністю через високий ризик геморагічних ускладнень при ранньому застосуванні антикоагулянтів. Доцільність хірургічного відновлення ДВС у разі перетину може бути оцінена у великих нейрохірургічних центрах, які займаються такою патологією, при більшій вибірці.

Хирургическое лечение боевых огнестрельных ранений дуральных венозных синусов, сочетанных с повреждением головного мозга: анализ серии наблюдений

Г. С. Пилипенко, А. Г. Сирко, В. В. Ботиков

Цель работы – обобщение имеющихся данных литературы и обоснование правильности выбранной тактики лечения в представленной серии клинических наблюдений у пациентов с ранением дуральных венозных синусов (ДВС) при боевых огнестрельных черепно-мозговых ранениях (БОЧМР).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных медицинских карт и отдаленных исходов лечения с мая 2014 г. по декабрь 2017 г. В исследование включены военнослужащие с БОЧМР с ранением ДВС с уровнем сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 4 балла и более при поступлении. Всем пациентам выполнена СКТ головного мозга (ГМ) при поступлении в течение 12 часов после операции. При подозрении на тяжелое повреждение ДВС проведена церебральная ангиография (ЦАГ). Учитывали возраст, уровень сознания по ШКГ, значение Injury Severity Score (ISS), локализацию, характер ранения ДВС, локализацию и характер повреждений ГМ, объем оперативных вмешательств, наличие осложнений в послеоперационном периоде. Данные исхода включали оценку по шкале исходов Глазго (ШИГ) через 6 и 12 месяцев.

Результаты. Из 241 мужчин с БОЧМР у 21 (8,7 %) диагностировано ранение ДВС. Среднее значение по ШКГ при поступлении – $10,0 \pm 3,7$ балла. Ранение верхнего сагитального синуса установлено у 20 больных (95,2 %), прямого синуса – у одного (4,8 %). Ранение одной стенки синуса диагностировано в 15 (68,2 %) случаях, двух стенок ДВС – в 5 (22,7 %), полное повреждение ДВС (трансекция) – в 2 (9,1 %) случаях. В 20 (95,2 %) случаях ранение ДВС сочеталось с повреждением ГМ. ЦАГ выполнена в 5 (23,8 %) случаях. Перевязка ДВС выполнена в 4 (19 %) случаях. Менингит развился в 5 (23,8 %) случаях. Умерли 3 (14,3 %) пациента. Хорошее восстановление (ШИГ 5 баллов) через 12 месяцев – у 8 (38,1 %) пациентов, умеренная инвалидизация (ШИГ 4 балла) через 12 месяцев – у 10 (47,6 %). Факторами, статистически значимыми для хорошего исхода через 6 мес. с момента ранения, были возраст больного ($p = 0,04$) и оценка по ШКГ при поступлении ($p = 0,01$).

Выводы. Хирургическое восстановление ДВС при сочетанном повреждении ГМ необходимо выполнять с осторожностью из-за высокого риска развития геморрагических осложнений при раннем применении антикоагулянтов. Целесообразность хирургического восстановления ДВС в случае пересечения может быть оценена в крупных нейрохирургических центрах, занимающихся такой патологией, при большей выборке.

Ключевые слова:
боевые
ранения головы,
огнестрельное
черепно-мозговое
ранение,
повреждение
венозного
синуса, верхний
сагитальный
синус.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 54–59

Gunshot wound to the dural venous sinus (DVS) is a rare and severe complication of battle gunshot craniocerebral wound. Battle gunshot DVS wounds accounted for 4.0–12.4 % of penetrating craniocerebral wounds [1–3]. Approximately 69.6–80.0 % of cases involved superior sagittal sinus (SSS) wounds [3–5].

The unique features of the clinical course and surgical treatment of DVS wounds during World War I were described by Sargent and Holmes, Nutal, and Cushing [1,6,7]. After World War II, Matson described a surgical technique for the different types of DVS injuries in detail [8]. After the Korean War, Meirowsky [4] presented the detailed classification of DVS wounds based on anatomical characteristics, presence of damage in the dura mater, type of injury, combination with intracranial hematomas, and presence of skeletal damages. During subsequent decades, this classification did not change significantly.

Although there have been several military conflicts over the past decades, treatment of battle gunshot DVS wounds are not elucidated fully in modern literature. Earlier studies have only focused on damage to the DVS. When evaluating the outcomes, the authors did not consider combined injury to the brain matter and how combined brain injuries affect the management of DVS wound [3–5].

Aim

The present study aimed to summarize the literature data about wounds to the dural venous sinus (DVS) and validating the importance of surgery in a series of clinical observations based on the combined approach used for the surgical management of patients with craniocerebral wounds sustained in battles.

Materials and methods

The institutional review board of Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital approved this study. All patients with war-related gunshot head injury were assessed between May 9, 2014 and December 31, 2017. An informed consent to participate in the study was signed at hospital admission. If the patient had an impaired consciousness on admission to hospital, the consent to participate in the study was signed by his legal representative. In these cases, patients recovering consciousness were asked for an additional consent as soon as feasible.

Wounds were sustained during local armed conflict in the East of Ukraine.

The study included soldiers with an initial Glasgow Coma Scale (GCS) score ≥ 4 upon admission to our center and with DVS wound that was confirmed via brain spiral computed tomography (SCT) scan (Astelion, Toshiba, Japan; Hi Speed CT/e DUAL, General Electric, USA), cerebral angiography (CAG) (Integris V3000, Philips, Netherlands; Innova IGS 540, General Electric, USA) and/or surgery. Upon admission, every patient underwent assessment of GCS score and Injury Severity Score (ISS), neurological examination, and multi-slice brain SCT imaging with further analysis using multi-planar and three-dimensional reconstruction (3D reconstruction). Based on the initial brain SCT scan, we determined the characteristics of brain matter injury: one lobe and two or more lobes, transventricular nature of a wound, location and characteristics of intracranial hematomas, nature and degree of sinus damage, and nature of wound (bullet/shell fragment).

Criteria to suspect the injury of the DVS:

– an open wound with a profuse venous bleeding in the projection of DVS (SSS, transverse, sigmoid sinus);

Table 1. DVS wounds nature and location; their association with intracranial injuries and volume of surgery

Location of sinus injury	Nature of sinus injury					Nature of intracranial injuries (SCT)					Volume of surgical intervention				
	1 wall	2 walls	1 wall + lacunae	3 walls	Total	Focal contusion/ICH	EDH	SDH	Trans-ventricular	Skull base injury	SDH removal	EDH removal	ICH removal	DC	Skullbase reconstruction
SSS, anterior third	2	3	1	1	7	13	–	3	1	3	3	–	10	3	3
SSS, middle third	4	1	2	–	7	8	2	3	–	–	3	2	6	–	–
SSS, posterior third	4	1	–	1	6	10	–	1	3	–	1	–	8	–	–
Straight sinus	1	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–	1	–	–
Total, cases	12*	5	3	2	22*	32	2	7	4	3	7	2	25**	3	3

*: a sigmoid sinus injury; **: 7 patients had bihemispheric brain injury, 3 patients had bilobar injury within one hemisphere; EDH: epidural hematoma, SDH: subdural hematoma, ICH: intracerebral hematoma.

- the presence of bone fragments in the area of DVS (SCT imaging);
- the presence of a skull fracture crossing the place of the external DVS wall attachment to the skull;
- close location or direct contact of the DVS wall with a foreign body (wounding projectile, bone fragment) with / without an intracerebral hematoma formation.

When severe injury to the DVS was suspected, cerebral angiography was performed. All data were added to a patient's clinical record. Based on the severity of a patient's condition and brain SCT data, a decision about urgent surgery or intensive therapy until stabilization of condition followed by a surgical intervention was made. All the patients underwent surgery (craniotomy / craniectomy / decompressive craniectomy) based on indications, surgical debridement of brain wound, removal of intracranial mass (epidural, subdural, and intracerebral hematoma / brain contusion focus), removal of bone fragments, accessible foreign metallic bodies, control of bleeding in the DVS, primary duraplasty, and watertight wound closure. Based on the location and nature of venous sinus damage, defect in the DVS was closed or sinus was ligated. Postoperative patients remained in the intensive care unit. Laboratory indicators were assessed several times a day. Follow-up brain CT scan was performed within 12 h after the surgery. The Glasgow Outcome Scale (GOS) score was evaluated after 6 and 12 months via structured phone interview with patients or their relatives as per guideline [9].

The GCS score in patients upon admission is usually obtained to assess the level of consciousness. However, some of the patients (n = 3) were sedated and underwent tracheal intubation prior to a level 2 transportation. Hence, the level of consciousness upon admission could not be assessed using GCS score. In such cases, GCS score before sedation / intubation was obtained from supporting documents, which might be inaccurate.

To ensure clinically significant GOS score, all the scores were classified as good outcome (4–5) or poor outcome (1–3). The relationship between GOS and categorical variables was determined using the Mann–Whitney U test (Wilcoxon's signed-rank test) and Kruskal–Wallis test (for several independent groups), and a P value ≤0.05 was considered as significant. Spearman's rank correlation coefficient was used to determine the correlation between GOS and various quantitative variables. STATISTICA 10 for Windows (StatSoft © Inc., USA, license No AXXR505C705306FAN12) was used for all analyzes.

Results

A total of 241 patients were identified, of whom 21 with DVS wounds were included in our study. The average age of the patients was 29 ± 8.5 (range: 18–48) years. All the patients were men. The average follow-up period for the patients who survived was 18 (range: 12–22) months. Regarding the DVS wounds, there were 10 (48 %) cases of multilobar brain damages, 10 (48 %) cases of one lobe damage and one (4 %) patient without brain injury; 17 (81 %) cases of shell fragment wounds, 4 (19 %) cases of bullet wounds; penetrating wound – in 7 (33.3 %) cases, perforating (through-and-through wound) – in 5 (23.8 %) cases, gutter-like wound – in 9 (42.9 %) cases. A non-penetrating injury was identified in one (5 %) case (there was no dura mater injury, and only the outer SSS wall was damaged) and penetrating injury was identified in 20 (95 %) cases. The average GCS upon admission was 10.0 ± 3.7 (range: 4–15). Average ISS score was 26 (range: 17–44). Average time from injury to admission was 14 (range: 2–44) hours.

Most patients (n = 19, 90.5 %) had isolated SSS injury. One patient had straight sinus wound; another patient (n = 1) presented with both SSS and sigmoid sinus wound. Wounds to SSS posteriorly to Rolando's veins entering (middle and posterior third of the SSS) were observed (n = 13). There were four (19 %) patients with combined injuries to the head.

In five cases, cerebral angiography was performed to identify the patency of the sinus and to evaluate the function of collateral vessels.

Table 1 depicts the detailed characteristics of the location and nature of DVS injuries and the association between intracranial wounds and volume of surgical intervention.

If one or two walls of the sinus or lateral lacunae were damaged, Tachocomb® was used or wall defect suturing was conducted to control bleeding. In two cases of transection, sinus ligation was performed more proximally and distally from the area of injury (anterior third of the SSS in the first case and the first part of the posterior third of the SSS in the second case, respectively). In three cases, thrombosis in the posterior third of the SSS and the region of sinus confluence was identified via CAG or surgery (case of injury of the lateral wall of the posterior third of the SSS).

Among 32 focal brain injuries (contusion foci, intracerebral hematomas), in seven cases, the wound was bihemispheric, and three patients had multilobar injury in one hemisphere. A total of 25 mass lesions in 19 patients were evacuated, and the remaining seven brain contusions had no clinically significant mass effect and were not removed.

The most severe intracranial damages were diagnosed in cases of injury in the anterior third of the SSS. Bilateral intracerebral hematomas were removed in three patients, and the presence of massive cerebral edema with axial or lateral dislocation required decompressive craniectomy (DC) (bifrontal in two cases, left-sided in one case) if this was the case. Injury in the anterior cranial fossa base required plastic repair of the skull base in two of these cases.

None of the patients who underwent anterior cranial fossa plastic repair was diagnosed with nasal cerebrospinal fluid (CSF) leaks. In one case, bifrontal DC caused encephalomeningitis, which was treated later with antibiotics.

Intracranial purulent-septic complications were observed in 5 (23.8 %) patients. Meningitis associated with ventriculitis in three cases) was diagnosed along with transbasal injury when paranasal sinuses were damaged ($n = 1$), in cases of transventricular injury ($n = 3$) and in case of systemic infection ($n = 1$). In all these cases ($n = 5$), CSF lumbar drainage was performed. After CSF draining, one patient developed multiple organ dysfunction syndrome with fatal outcome.

Of the seven patients with penetrating injuries, foreign metallic bodies were removed in three patients. However, to avoid an additional brain matter injury, the bodies were left inside in four patients.

The average duration of intensive care unit (ICU) stay was 12.1 ± 10.9 (range: 2–42) days. The average GCS at discharge was 14.4 ± 0.7 (range: 13–15).

After 6 and 12 months, five (23.8 %) and eight (38.1 %) patients, respectively, had a good recovery (GOS of 5). Moderate disability (GOS of 4) was observed in 12 (57.1 %) and 10 (47.6 %) of patients after 6 and 12 months, respectively. Only one (4.8 %) patient with severe disability (GOS of 3) underwent follow-up after 6 months, and none of the patients were in vegetative state (GOS of 2) during the follow-up period. Therefore, from 6 to 12 months postoperatively, four patients had a good outcome based on the GOS. Mortality was observed in 14.3 % ($n = 3$) of patients.

DC ($n = 3$) was associated with good outcome (GOS of 4 after 6 months).

The most significant factor ($P = 0.01$) of good outcome after 6 months with positive correlation was the initial GCS score. The negative correlation between age and good outcome after 6 months was also identified ($P = 0.04$).

The data provided in Tables 2 and 3 show the GOS score after 6 and 12 months and its correlation with various clinical indicators.

Discussion

Gunshot wound in the DVS sustained during a battle may be a life-threatening. Meticulously described clinical picture of the SSS injuries [1,6,7] is typical. Cushing used staples or sutures to stop bleeding in the DVS wounds [1]. After World War II, Matson provided detailed recommendations relating to the DVS defect closure depending on a wound location and nature [8] as well as bleeding management. If suturing was inefficient, he closed small sinus wall defects with thrombin-soaked gelatin sponge or fragment of muscle tissues. The fragments of the autoperiosteum and dura mater were also used for the same purpose [2,4]. The use of a special hemostatic sponge (Tachocomb / Tachosil)

Table 2. Relationship between clinical indicators and GOS score after 6 months and 12 months

Indicator	6-month GOS score			12-month GOS score		
	Number of patients (%)		P	Number of patients (%)		P
	1–3	4–5		1–3	4–5	
Number of patients	4 (19.0)	17 (81)		3 (14.3)	18 (85.7)	
Time between injury and admission, hours						
0–12	4 (19.0)	9 (42.9)		3 (14.3)	10 (47.6)	
>12	0	8 (38.1)		0	8 (38.1)	
			0.17			0.25
ISS						
0–25	3 (14.3)	15 (71.4)		3 (14.3)	15 (71.4)	
>25	1 (4.8)	2 (9.5)		0	3 (14.3)	
			0.29			0.36
Type of wound						
Bullet	1 (4.8)	3 (14.3)		1 (4.8)	3 (14.3)	
Shell fragment	3 (14.3)	14 (66.6)		2 (9.5)	15 (71.4)	
			0.74			0.5
Presence of CSF leakage (initially)	4 (19.0)	13 (61.9)	0.52	3 (14.3)	14 (66.7)	0.6
CNS infection	3 (14.3)	2 (9.5)	0.12	2 (9.5)	3 (14.3)	0.31
Systemic infection	1 (4.8)	0		0	1 (4.8)	
Injury of 1 brain lobe	0	10 (47.6)		0	10 (47.6)	
Injury of 2 or more brain lobes	4 (19)	6 (28.6)		3 (14.3)	7 (33.3)	
			0.27			0.07
Injury of 1/3 of SSS	0	7/20 (35)		0	7/20 (35)	
Injury of 2/3–3/3 of SSS	3/20 (15)	10/20 (50)		3/20 (15)	10/20 (50)	
			0.18			0.18

GOS: Glasgow Outcome Scale; **SSS:** Superior sagittal sinus; **ISS:** Injury Severity Score.

Table 3. 6- and 12-month GOS score and several average values (range) of clinical indicators

Indicator	6-month GOS score				12-month GOS score			
	Average (range)		r	P	Average (range)		r	P
	Poor outcome (1–3)	Good outcome (4 or 5)			Poor outcome (1–3)	Good outcome (4 or 5)		
Age (years)	37.8 (26–48)	26 (18–41)	-0.44	0.04	32 (26–48)	26 (18–48)	-0.42	0.05
Evacuation time, hours	8.7 (7–12)	14.8 (2–44)	-0.03	0.87	8.7 (7–12)	14.5 (2–44)	-0.002	0.99
Admission GCS score	5.3 (4–12)	10.9 (6–15)	0.53	0.01	5.3 (4–7)	11 (6–15)	0.51	0.02
Discharge GCS score	13	14.5 (13–15)	-0.06	0.11	–	14.4 (13–15)	0.8	0.6
ISS	29.7 (25–44)	25.2 (17–30)	-0.16	0.48	25	26.2 (17–44)	0.18	0.4
ICU stay time, days	17.5 (7–17)	10.7 (2–42)	-0.3	0.18	10.3 (7–17)	12.3 (1–42)	-0.1	0.65

GOS: Glasgow Outcome Scale; **ISS:** Injury Severity Score; **ICU:** Intensive Care Unit.

was effective [10]. In our study, Tachocomb was used to stop bleeding in 16 (72.7 %) cases of the DVS wound in 1–2 walls of the sinus. Most complications occur if three DVS walls (transection) were damaged or if there was an elongated damage to two DVS walls and the DVS repair or its ligation (tamponade) was considered. Despite the idea [11] that SSS ligation in the anterior third is dangerous and may cause venous infarction, it is generally accepted that the procedure is associated with a low occurrence of neurological complications. However, the presence of dominant venous reflux from the frontal lobes to the anterior third of the SSS in 25 % cases, based on [12], may

cause severe complications with a high probability. In cases of SSS injury posteriorly to the veins of Rolando (i.e., middle and posterior third of the SSS), the SSS repair is preferable, its ligation typically considered as a high risk of developing venous infarction and worsening of neurological condition. The risk of brain disorder was proven experimentally [13]. However, the absolute number of fatalities caused by the SSS occlusion posteriorly to the veins of Rolando and confluence area has not been yet described in the literature. Apparently, good outcomes of thrombosis / occlusion at this level are associated with the individual anatomy of anastomotic veins – both key veins (Labbé and Trolard) and anatomical variants (e.g., falcine sinus [14]). Moreover, described cases of SSS injury from the times of Sargent and Holmes with a typical clinical picture included patients who did not undergo intensive therapy for severe traumatic brain injury, that is currently included in a standard protocol [15].

In case of the SSS transection or extended two-wall injury, the sinus repair can be performed by a graft insertion [2,3,5]. In terms of the anatomic sinus repair, this is a perfect technical solution. However, several significant challenges are evident: 1) Such intervention requires sufficient technical preparation. A surgeon must be experienced and skillful at vessel suturing. 2) Appropriate microsurgical instruments and surgical optics (which are rather difficult to obtain in case of urgent intervention) must be available. 3) For an effective anastomosis, it is necessary to ensure the patency of the distal and proximal DVS ends; in case of thrombosis, the patency can be recovered with clot extraction procedure. For clot extraction, Fogarty catheter can be used. It is also recommended for the temporary obturation of the DVS lumen. However, such procedure may be traumatic due to the presence of trabeculas in the SSS lumen, and it subsequently causes thrombosis in the SSS. 4) Applying anastomosis to prevent thrombosis requires the injection of heparin derivatives [16,17], inevitably increasing the risk of hemorrhagic progression of brain tissue damages and worsening neurological outcome. 5) The vessel suturing technique itself requires releasing the DVS edges, appropriately shaping them for applying the vessel suture (skeletization, refreshing the edges), inevitably leading to additional damage to the surrounding brain tissue and bridging veins adjacent to the DVS transection area in cases of combined brain tissue injury.

When applying veno-venous anastomosis, the autovenous graft should be used [3,5,16,17]. It is not advisable to use synthetic graft due to a high occurrence of thrombosis [16]. The use of autovenous graft requires immediate injection of anticoagulants (at the start of a surgery). Recent studies [18,19] on about the risk of hemorrhagic progression of mass brain lesions in case of the early administration of low-molecular-weight heparins reported its safety in cases of stable CT image, but patients with a high risk of hemorrhagic progression were often excluded from the studies. In our series, patients with combined brain injury mostly had a high risk of hemorrhagic progression. The intracerebral mass lesions were removed in 25 cases (18 patients), and that is why the early use of anticoagulants was extremely risky.

In our opinion, the disadvantages and risks in the process of anastomosis application during the DVS transection outweigh its advantages.

All (23.8 %) patients with infectious complications had penetrating injury caused by foreign bodies in the cranial cavity and severe brain tissue destruction. The occurrence of infectious complications and mortality were consistent with the results of more extensive studies [20].

Based on different data, the DVS wound mortality rate is 7–79 % [1,3–5]. It is challenging to identify the causes of mortality in our series with venous drainage disorder. However, all three fatal cases (14.3 %) were associated with injury in the posterior third of the DVS. One patient was admitted to our hospital with a GCS score of 4, and he presented with symptoms, such as intracranial hypertension and intracerebral hematoma. The causes of mortality were secondary ischemic brain changes. Damage to the SSS wall was identified intraoperatively. The second patient had multiple organ dysfunction syndrome as observed during CSF drainage. In the third case, the cause of death was undetermined. The patient was alert but suddenly his heart arrested. Out of four (19.0 %) patients with obstruction in the posterior third of the SSS (1 ligation, 3 thromboses), two (50 %) survived. One patient had temporary vision impairment (the GOS of 5 after 6 months, transection and ligation in the posterior third of the SSS), and the other patient had persistent visual impairment and temporary hemiparesis (the GOS score of 4 after 6 months).

Surgery was performed less aggressively to treat brain matter (debridement) according to mass effect based on brain SCT data, extension of brain matter damage, location of injuries, and patient's condition. We removed devitalized brain matter, intracerebral hematomas, and perifocal brain tissue partially based on the injured area function. If the function of the brain area was significantly affected, debridement was cautiously performed. In case of combined injuries of the brain matter and the DVS, we stopped a sinus bleeding and then performed a debridement (excluding the case of straight sinus wound when bleeding could only be stopped after the removal of intracerebral hematoma).

Notably, DC was performed rarely ($n = 3$, 30 %) in severely injured patients (the initial GCS of 4–8, $n = 10$) despite information in the literature [18] showing that DC was performed in 78% of cases. We obtained good functional outcomes. All the patients had the GOS score of 4 after 6 months. As our hospital is a multidisciplinary center and place of final and complete treatment for patients with severe injuries, we used less aggressive injury management techniques that were different from commonly accepted ones for wartime severe penetrating injury [16,21].

We obtained generally good outcomes due to quick transportation of patients with an average injury-to-hospitalization time of 13.7 ± 10.3 hours (range: 2–44 hours) and the provision of appropriate treatment.

The present study had several limitations. First, it had a small sample size. Second, it was a retrospective study. Third, there were insufficient medical data before admission to our hospital.

Conclusions

1. If severe DVS injury is suspected, cerebral vessel CAG or SCT-AG should be performed before surgery to evaluate the patency of the DVS and peculiarities in the anatomy of veins draining into the DVS as well as

the presence of anastomotic veins. If anastomotic veins are observed, performing urgent DVS ligation is less risky. Otherwise, surgical repair is preferred.

2. In case of the DVS injury combined with venous drainage disorder (thrombosis and DVS occlusion), management for hypertension should be more aggressive being that intracranial hypertension worsens the venous drainage disorder.

3. DVS repair (grafting) via surgery in case of concomitant brain matter injury must be performed very cautiously because of a high risk of developing hemorrhagic complications due to necessity of early using of anticoagulants, which may worsen neurological outcome.

4. Finally, the feasibility of surgical DVS repair in case of transection can be assessed in large neurosurgical centers for such pathology management to obtain more data.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 22.05.2019
Після доопрацювання / Revised: 16.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 27.09.2019

Information about authors:

Pylypenko H. S., MD, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro; Neurosurgeon of Neurosurgery Department No 2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-0558-7106

Sirko A. H., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro; Honored Doctor of Ukraine, Head of the Neurosurgery Department No 2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-6536-2035

Researcher ID: G-1580-2017, Scopus Author ID: 55623013900
Botikov V. V., MD, Neurosurgeon of the Neurosurgery Department No 2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine.

Відомості про авторів:

Пилипенко Г. С., аспірант каф. нервових хвороб і нейрохірургії, факультет післядипломної освіти, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро; лікар-нейрохірург, відділення церебральної нейрохірургії № 2, КУ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова», м. Дніпро, Україна.

Сірко А. Г., д-р мед. наук, доцент каф. нервових хвороб і нейрохірургії, факультет післядипломної освіти, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро; заслужений лікар України; зав. відділення церебральної нейрохірургії № 2, КУ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова», м. Дніпро, Україна.

Ботиков В. В., лікар-нейрохірург, відділення церебральної нейрохірургії № 2, КУ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова», м. Дніпро, Україна.

Сведения об авторах:

Пилипенко Г. С., аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии, факультет последипломного образования, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, врач-нейрохирург, отделение церебральной нейрохирургии № 2, КУ «Областная клиническая больница имени И. И. Мечникова», г. Днепро, Украина.
Сирко А. Г., д-р мед. наук, доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии, факультет последипломного образования,

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днipro; заслуженный врач Украины; зав. отделением церебральной нейрохирургии № 2, КУ «Областная клиническая больница имени И. И. Мечникова», г. Днipro, Украина.

Ботиков В. В., врач-нейрохирург, отделение церебральной нейрохирургии № 2, КУ «Областная клиническая больница имени И. И. Мечникова», г. Днipro, Украина.

References

- [1] Cushing, H. (1917). A study of a series of wounds involving the brain and its enveloping structures. *British Journal of Surgery*, 5(20), 558–684. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800052004>
- [2] Wallace, P. B., & Meierowky, A. M. (1960). The Repair of Dural Defects by Graft. *Annals of Surgery*, 151(2), 174–180. <https://doi.org/10.1097/00000658-196002000-00004>
- [3] Rish, B. L. (1971). The repair of dural venous sinus wounds by autogenous venorrhaphy. *Journal of Neurosurgery*, 35(4), 392–395. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.35.4.0392>
- [4] Meierowky, A. M. (1953). Wounds of Dural Sinuses. *Journal of Neurosurgery*, 10(5), 496–514. <https://doi.org/10.3171/jns.1953.10.5.0496>
- [5] Kapp, J. P., & Gielchinsky, I. (1972). Management of combat wounds of the dural venous sinuses. *Surgery*, 71(6), 913–917.
- [6] Holmes, G., & Sargent, P. (1915). Injuries of the superior longitudinal sinus. *British Medical Journal*, 2(2857), 493–498. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2857.493>
- [7] Nuthall, A. W. (1916). Gunshot wound of the superior longitudinal sinus. A report of three cases. *British Medical Journal*, 1(2870), 12–14.
- [8] Matson, D. D. (1948). *The Treatment of Acute Craniocerebral Injuries Due to Missiles*. C. C. Thomas, 1948.
- [9] Wilson, J., Pettigrew, L., & Teasdale, G. (1998). Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use. *Journal of Neurotrauma*, 15(8), 573–585. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>
- [10] Gazzeri, R., Galarza, M., Fiore, C., Callovin, G., & Alfieri, A. (2015). Use of Tissue-Glue-Coated Collagen Sponge (TachoSil) to Repair Minor Cerebral Dural Venous Sinus Lacerations. *Operative Neurosurgery*, 11(1), 32–36. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000614>
- [11] Salunke, P., Sodhi, H., Aggarwal, A., Ahuja, C., Dhandapani, S., Chhabra, R., & Gupta, S. (2013). Is ligation and division of anterior third of superior sagittal sinus really safe? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(10), 1998–2002. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.06.003>
- [12] Sahoo, S., Ghuman, M., Salunke, P., Vyas, S., Bhar, R., & Khandelwal, N. (2016). Evaluation of anterior third of superior sagittal sinus in normal population: Identifying the subgroup with dominant drainage. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 7(2), 257–261. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.176201>
- [13] Schaller, B., Graf, R., Sanada, Y., Tolnay, M., Rosner, G., Wienhard, K., & Heiss, W. D. (2003). Hemodynamic changes after occlusion of the posterior superior sagittal sinus: an experimental PET study in cats. *American Journal of Neuroradiology*, 24(9), 1876–1880.
- [14] Ryu, C. -W. (2009). Persistent Falcine Sinus: Is It Really Rare? *American Journal of Neuroradiology*, 31(2), 367–369. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1794>
- [15] Stocker, R. A. (2019). Intensive Care in Traumatic Brain Injury Including Multi-Modal Monitoring and Neuroprotection. *Medical Sciences*, 7(3), 37. <https://doi.org/10.3390/medsci7030037>
- [16] Sindou M. P., Auque J., & Jouanneau E. (2005). Neurosurgery and the intracranial venous system. In Y. Yonekawa, E. Keller, Y. Sakurai, T. Tsukahara (Eds.), *New Trends of Surgery for Stroke and its Peri-operative Management* (pp.167-175). Acta Neurochirurgica Suppl. vol. 94. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/3-211-27911-3_27
- [17] Desse, N., Malikov, S., Fuentes, S., Pech-Gourg, G., Grailion, T., & Dufour, H. (2013). Superior sagittal sinus reconstruction using a femoral venous graft after total removal of a meningioma. *Case report. Neurochirurgie*, 59(1), 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.10.141>
- [18] Abdel-Aziz, H., Dunham, C., Malik, R. J., & Hileman, B. M. (2015). Timing for deep vein thrombosis chemoprophylaxis in traumatic brain injury: an evidence-based review. *Critical Care*, 19, 96. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0814-z>
- [19] Levy, A. S., Salottolo, K., Bar-Or, R., Offner, P., Mains, C., Sullivan, M., & Bar-Or, D. (2010). Pharmacologic Thromboprophylaxis Is a Risk Factor for Hemorrhage Progression in a Subset of Patients With Traumatic Brain Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 68(4), 886–894. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181d27dd5>
- [20] Weisbrod, A. B., Rodriguez, C., Bell, R., Neal, C., Armonda, R., Dorlac, W., Schreiber, M., & Dunne, J. R. (2012). Long-term outcomes of combat casualties sustaining penetrating traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(6), 1525–1530. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318270e179>
- [21] Bell, R. S., Mossop, C. M., Dirks, M. S., Stephens, F. L., Mulligan, L., Ecker, R., Neal, C. J., Kumar, A., Tigno, T., & Armonda, R. A. (2010). Early decompressive craniectomy for severe penetrating and closed head injury during wartime. *Neurosurgical Focus*, 28(5), Article E1. <https://doi.org/10.3171/2010.2.focus1022>

Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза

К. Ю. Полковникова

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: возрастные факторы, нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, шкала GOSE, хи-квадрат.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 60–65

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194504

*E-mail: kuzya.cat01121981@gmail.com

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – состояние со значительными колебаниями заболеваемости во всем мире.

Цель работы – оценить течение заболевания согласно клинических шкал у больных с САК нетравматического генеза в различных возрастных группах.

Материалы и методы. Обследовали 87 пациентов с САК, из которых 38 (43,68 %) человек с изолированным САК, 29 (33,33 %) – с субарахноидально-вентрикулярным, 14 (16,09 %) – с субарахноидально-паренхиматозным, 6 (6,90 %) – с субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярным кровоизлиянием, общее количество смешанных кровоизлияний составляло 56,32 %.

Результаты. Тяжелая степень по модифицированной шкале Fisher с самым мощным кровоизлиянием статистически достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечена у пациентов старше 60 лет (25,0 % и 20,0 % пациентов соответственно), а наличие 1–2 степени тяжести преимущественно наблюдали у лиц в возрасте до 40 лет (42,11 % и 31,58 % пациентов соответственно). Легкая 1 степень тяжести САК согласно классификации Всемирной организации нейрохирургов на момент госпитализации превалировала у пациентов в возрасте до 40 лет и от 40 до 60 лет, а 2–3 степень тяжести чаще диагностирована у пациентов в возрасте более 60 лет. Согласно шкале Hunt & Hess, изначально клинически минимальную неврологическую симптоматику и 1 степень тяжести имели более 50 % пациентов старше 60 лет. Средняя 2–3 степень тяжести отмечена у пациентов средней возрастной категории (от 40 до 60 лет). Тяжелое состояние с выраженным угнетением сознания и неврологическим дефицитом имели молодые пациенты в возрасте до 40 лет.

Выводы. Согласно шкале результатов GOSE, отрицательный и сомнительный прогноз имели пациенты старше 60 лет, более трети пациентов каждой возрастной группы имели оптимальный прогноз выздоровления. Самый низкий балл по прогностической шкале Ogilvy, а значит и лучший процент вероятности успешного результата прогноза САК имели пациенты в возрасте до 40 лет.

Ключові слова: вікові особливості, нетравматичний субарахноїдальний крововилив, шкала GOSE, хи-квадрат.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 60–65

Залежні від віку особливості параметрів спеціалізованих шкал при субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу

К. Ю. Полковникова

Субарахноїдальний крововилив (САК) – стан зі значними коливаннями захворюваності в усьому світі.

Мета роботи – оцінити перебіг захворювання згідно з клінічними шкалами у хворих на САК нетравматичного генезу в різних вікових групах.

Матеріали та методи. Обстежили 87 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом: 38 (43,68 %) осіб з ізольованою формою, 14 (16,09 %) – із субарахноїдально-паренхіматозним, 29 (33,33 %) – із субарахноїдально-вентрикулярним, 6 (6,9 %) – із субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярним крововиливом, загальна кількість змішаних крововиливів становила 56,32 %.

Результати. Найтяжчий ступінь за модифікованою шкалою Fisher із найбільш масивним крововиливом ($p < 0,05$) частіше виявляли в пацієнтів віком понад 60 років (25,0 % і 20,0 % пацієнтів відповідно), а наявність 1–2 ступенів тяжкості здебільшого спостерігали в осіб віком до 40 років (42,11 % і 31,58 % пацієнтів відповідно). Легкий 1 ступінь тяжкості САК за класифікацією Всесвітньої організації нейрохірургів на момент госпіталізації частіше діагностували в пацієнтів віком до 40 років і від 40 до 60 років, а 2–3 ступінь тяжкості виявили здебільшого в пацієнтів віком понад 60 років. За шкалою Hunt & Hess мінімальну неврологічну симптоматику та 1 ступінь тяжкості мали понад 50 % пацієнтів віком понад 60 років; 2–3 ступінь тяжкості визначили в пацієнтів середньої вікової категорії (від 40 до 60 років). Важкий стан із вираженим пригніченням свідомості та неврологічним дефіцитом мали молоді пацієнти віком до 40 років.

Висновки. За шкалою результатів GOSE, негативний і сумнівний прогноз мали пацієнти віком понад 60 років, понад третина пацієнтів кожної вікової групи мала оптимальний прогноз одужання. Найнижчий бал за кваліфікаційною шкалою Ogilvy, а отже і кращий відсоток імовірності успішного результату прогнозу САК мали пацієнти віком до 40 років.

Age-dependent characteristics of specialized scale parameters in subarachnoid hemorrhage of non-traumatic etiology

K. Yu. Polkovnikova

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a condition with significant fluctuations in the incidence rate worldwide.

The aim of the study: to evaluate the disease course according to the neurological scales in patients of various age groups with spontaneous SAH of non-traumatic origin.

Material and methods. 87 patients with subarachnoid hemorrhage were examined, of whom 38 (43.68 %) were diagnosed with isolated form, 14 (16.09 %) – with subarachnoid-parenchymal, 29 (33.33 %) – with subarachnoid-ventricular, 6 (6.90 %) – with subarachnoid-parenchymal ventricular hemorrhage, the total number of mixed hemorrhages was 56.32 %.

Results. According to the modified Fisher scale, the severe grade with the most massive hemorrhage was statistically significantly ($P < 0.05$) more common in patients over 60 years old (25.0 % and 20.0 % of patients, respectively), and the presence of grades I–II was mainly observed in people under 40 years old (42.11 % and 31.58 % of patients, respectively). On hospital admission, grade I subarachnoid hemorrhage (mild) according to the World Federation of Neurosurgical Societies classification prevailed in patients under 40 years old and 40–60 years old; I–II grades were more often diagnosed in patients of 60 years old. According to the Hunt & Hess scale, 50 % of patients over 60 years old had clinically minimal neurological symptoms and I degree of severity. The moderate, II–III degrees of severity, were noted in patients of the middle-age category (40–60 years). A critical condition with profound disorder of consciousness and neurologic impairments was diagnosed in patients aged younger than 40 years.

Conclusions. According to the results of the GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended) score, the cohort of patients over the age of 60 years had a poor and guarded prognosis, more than a third part of the patients in each age group had the most optimal prognosis for recovery. The minimum score by the Ogilvy scale and good percentage of favorable outcomes possibility after subarachnoid hemorrhage were typical for patients under 40 years old.

Key words: age factors, atraumatic subarachnoid hemorrhage, GOSE scale, chi-square.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 60–65

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – состояние со значительными колебаниями заболеваемости во всем мире. Финляндия является страной с самой высокой заболеваемостью – 22,5 пациента на 100 000 жителей, в Китае заболеваемость составляет 2 случая на 100 000 человек, а США сообщает о 14,5 пациентах на 100 000 населения. Но реальная частота САК, вероятно, выше, так как 15–30 % смертей происходят до поступления в больницу, [1]. Исходя из эпидемиологических данных, в Украине ежегодно происходит до 5000 аневризматических кровоизлияний при среднем показателе заболеваемости 12 случаев / 100 000 / год на 45 000 000 населения [2].

По различным оценкам, 30-дневная смертность после САК составляет 35 %, среди выживших пациентов треть нуждается в полном уходе, а треть не могут вернуться на работу. В последние десятилетия смертность снижалась в связи с техническим прогрессом в медицине. Метаанализ 2009 г. показал, что в период с 1973 по 2002 г. смертность пациентов сократилась на 17 % [3].

Факторы риска развития САК включают женский пол, возраст до 50 лет, курение, гипертонию, злоупотребление алкоголем, использование симпатомиметических препаратов, аневризмы в анамнезе или САК (более двух родственников первой степени), некоторые генетические состояния [4].

Наиболее распространенный симптом – головная боль, которую обычно описывают как самую сильную из когда-либо ощущаемых; она внезапная, интенсивность достигает максимума в течение одного, максимум четырех часов. Примерно у 10–40 % пациентов отмечается головная боль-предшественник, которая проявляется за 7–8 недель до САК [5].

Тошнота и рвота возникают в 77 % случаев, потеря сознания – в 53 %, менингизм – в 35 %, очаговый дефицит – в 10 %, синдром Терсона (кровоизлияние в стекловидное тело, связанное с САК) – у 40 % пациентов [6].

У пациентов с этими симптомами пороговое значение для неконтрастной компьютерной томографии (КТ) может быть низким. При выполнении КТ в течение 6 часов после начала САК чувствительность составляет почти 100 %. Она снижается до 93 % через 24 часа и менее чем до 60 % через 5 дней [7].

Чтобы выявить аневризмы <3 мм, используют КТ-ангиографию, которая имеет чувствительность около 100 % и сравнима с золотым стандартом – циф-

ровой субтракционной ангиографией. Последняя имеет ограничения, связанные с инвазивностью, универсальностью и доступностью метода. В последнее время КТ-ангиография, проводимая в 64-рядных мультиспиральных сканерах и 320-рядных сканерах, доказала свою превосходную чувствительность и специфичность для обнаружения даже небольших аневризм (<3 мм) [8].

После постановки диагноза САК важно классифицировать кровоизлияние на основании клинических и визуальных особенностей. Классификации важны, потому что они имеют прогностическую ценность и стандартизируют связь. Самые мощные предикторы исходов – тяжесть неврологических нарушений при поступлении и количество крови в субарахноидальном пространстве.

Наиболее используемые клинические шкалы – Ханта и Хесса (Hunt and Hess), шкала Всемирной федерации нейрохирургов (World Federation of Neurological Surgeons scales). Что касается радиологических шкал, то наиболее используемыми являются исходная шкала Фишера (original Fisher Scale) и модифицированная шкала Фишера (modified Fisher Scale) [9].

Основная цель рентгенологических шкал – прогнозирование риска развития отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) / вазоспазма. Однако в исходной шкале Фишера у пациента с 3 степенью больше шансов на развитие ОЦИ / спазма сосудов, чем у пациента с 4 степенью.

Согласно модифицированной шкале Фишера, САК, полностью заполняющая любую цистерну или борозду, а также наличие крови в обоих боковых желудочках, имеет более высокий риск развития ОЦИ. Внутрипаренхиматозное кровоизлияние, не идентифицированное как фактор риска, исключено из новой классификации [10].

Цель работы

Оценить течение заболевания согласно показателям клинических шкал у больных с САК нетравматического генеза в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проведено обследование 87 пациентов с САК в ОЦПЛИ и нейрохирургическом отделении КУ «ЗОКБ» ЗОС: 38 (43,68 %)

больных с изолированным САК, 29 (33,33 %) – с субарахноидально-вентрикулярным, 14 (16,09 %) – с субарахноидально-паренхиматозным, 6 (6,90 %) – с субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярным кровоизлиянием, общее количество смешанных кровоизлияний составляло 56,32 %.

Для данной патологии распределение пациентов по возрасту было типичным – большинство находилось в пределах возрастной категории от 30 до 60 лет, с преобладанием лиц от 40 до 60 лет, больные пожилого возраста (старше 60 лет) составляли 20,70 %. Средний возраст составил $49,97 \pm 1,26$ года. Мужчин в исследовании было 44, а женщин – 43. Госпитализация больных в стационар происходила в основном в первые сутки после САК – 46 человек (52,87 %).

Развитие САК как результат разрыва мешотчатой аневризмы (МА) подтверждено ангиографическим методом у 63 пациентов (72,41 %), у 5 из них произошло повторное кровоизлияние. У остальных пациентов (27,59 %) наличие МА или артериовенозной мальформации инструментально не подтверждено, однако ангиографическое обследование этим пациентам проведено однократно. Как свидетельствуют полученные данные, чаще определяли аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии ПМА-ПСА (25,29 %), внутренней сонной артерии (14,94 %) и средней мозговой артерии (22,99 %), значительно реже – аневризмы вертебробазиллярного бассейна (2,3 %).

По результатам обследования пациентов по шкале Hunt & Hess, 31 (35,63 %) больной не имел клинических симптомов САК или симптомы проявлялись незначительно: головная боль, ригидность затылочных мышц, что характерно для 1 степени тяжести. Со 2 степенью тяжести были 38 (43,68 %) пациентов, симптомы проявлялись в виде головной боли, ригидности затылочных мышц, отсутствия неврологического дефицита. Сонливость, оглушенность, легкий очаговый дефицит, что характерно для 3 степени тяжести, диагностированы у 16 (18,39 %) больных. У 2 пациентов (2,30 %) определено тяжелое состояние – сопор, умеренный или тяжелый гемипарез, ранняя децеребрационная ригидность, вегетативные расстройства.

Процент успешного результата как вероятности прогноза САК в пределах 78–80 % по обобщающей классификационной шкале для оценки прогноза результата САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) установлен для 76 (87,36 %) пациентов с баллами от 0 до 2. Менее успешный результат – 3 балла и 65–67 % – продемонстрировали 10 (11,49 %) человек. Один пациент (1,15 %) получил 25 %, неблагоприятный исход и суммарные 4 балла.

В рамках ангиографического исследования на ангиографическом комплексе AXIOM Artis MP «Siemens» у каждого пациента селективно изучали все сосудистые бассейны через феморальный доступ по методике Сельдингера.

Статистический анализ провели с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серийный номер RGXR412D674002FWC7), Microsoft Excel 2013. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости менее 0,05. Сопоставление частотных показателей проводили с помощью точного критерия

Фишера (Fisher's exact test) или критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты

Установили процентное соотношение когорт пациентов с различной степенью тяжести САК по классификационным шкалам в зависимости от возраста. В соответствии с модифицированной шкалой Fisher, для 1 степени тяжести характерны минимальный или тонкий слой крови без признаков внутривентрикулярного кровоизлияния (ВЖК) в любом из боковых желудочков. Эта группа пациентов имела такое распределение по возрасту: 8 (42,11 %) человек – до 40 лет, 20 (41,67 %) – от 40 до 60 лет, 6 (30,00 %) больных были в возрасте более 60 лет.

При обследовании на момент госпитализации была 2 степень тяжести по модифицированной шкале Fisher определен минимальный или тонкий слой крови с признаками ВЖК в обоих боковых желудочках. В этой когорте были 6 (31,58 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 11 (22,92 %) пациентов от 40 до 60 лет, 5 (25,00 %) – старше 60 лет.

В ходе компьютерной томографии толстый слой крови без признаков ВЖК в боковых желудочках, что соответствует массивному кровоизлиянию, определен у пациентов с 3 степенью тяжести на момент госпитализации в соответствии с модифицированной шкалой Fisher. Распределение по возрасту: 4 (21,05 %) больных до 40 лет, 8 (16,67 %) – от 40 до 60 лет, 5 (25,00 %) – старше 60 лет.

На момент госпитализации у пациентов с 4 степенью тяжести по шкале Fisher на компьютерной томографии обнаружено массивное кровоизлияние с признаками ВЖК в боковых желудочках, что соответствует тяжелому клиническому течению САК. В данной подгруппе один (5,26 %) пациент был моложе 40 лет, 9 (18,75 %) больных от 40 до 60 лет, 4 (20,00 %) были старше 60 лет.

1 степень тяжести САК по шкале WFNS и 15 баллов по шкале ком Глазго, отсутствие двигательного и речевого дефицита при госпитализации установлена у 8 (42,11 %) больных в возрасте до 40 лет, 19 (39,58 %) человек в возрасте от 40 до 60 лет на момент госпитализации относились также к 1 степени тяжести, 6 (30,00 %) человек старше 60 лет – к легкой степени тяжести согласно WFNS. 2 степень тяжести по шкале WFNS, а также 13–14 баллов по шкале ком Глазго с отсутствием двигательного и речевого дефицита на момент госпитализации отмечена у 6 (31,58 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 21 (43,75 %) больного в возрасте от 40 до 60 лет, 10 (50,00 %) человек старше 60 лет. 3 степень тяжести САК по шкале WFNS и 13–14 баллов по шкале ком Глазго, двигательный и языковой дефицит при госпитализации были у 3 (15,79 %) пациентов в возрасте до 40 лет, у 7 (14,58 %) пациентов – от 40 до 60 лет, у 4 (20,00 %) человек старше 60 лет.

4–5 степени тяжести с 3–12 баллами по шкале ком Глазго, наличие / отсутствие двигательного и / или языкового дефицита на момент госпитализации имели 2 (10,53 %) пациента в возрасте до 40 лет, 1 (2,08 %) пациент от 40 до 60 лет.

Первую степень тяжести по шкале Hunt & Hess на момент госпитализации имели 8 (42,11 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 10 (20,83 %) пациентов от 40 до 60 лет, 12 (60,00 %) человек старше 60 лет. Вторую степень тяжести по классификации Hunt & Hess имели 6 (31,58 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 24 (50,00 %) пациента от 40 до 60 лет, 4 (20,00%) человека старше 60 лет. Третью степень тяжести согласно классификации Hunt & Hess на момент госпитализации в стационар имели 2 (10,53 %) человека в возрасте до 40 лет, 9 (18,75 %) больных от 40 до 60 лет, 4 (20,00 %) старше 60 лет. Четвертая степень тяжести согласно классификации Hunt & Hess при госпитализации отмечена у 3 (15,79 %) пациентов в возрасте до 40 лет и 5 (10,42 %) больных от 40 до 60 лет.

По The Glasgow Coma Scale при госпитализации 9 (47,37 %) пациентов в возрасте до 40 лет имели ясное сознание и 15 баллов, а также 19 (39,58 %) больных в возрасте от 40 до 60 лет, 6 (30,00 %) человек старше 60 лет. Через неделю после лечения 15 баллов по The Glasgow Coma Scale было у 11 (57,89 %) пациентов в возрасте до 40 лет, у 21 (43,75 %) больного от 40 до 60 лет и 7 (35,00 %) человек старше 60 лет.

Легкое оглушение – 14 баллов по The Glasgow Coma Scale – имели при госпитализации 8 (42,11%) пациентов в возрасте до 40 лет, 25 (52,08 %) больных от 40 до 60 лет, 11 пациентов (55,00 %) старше 60 лет. Через неделю лечения 14 баллов согласно The Glasgow Coma Scale было у 3 (15,79 %) пациентов в возрасте до 40 лет, у 16 (33,33 %) человек от 40 до 60 лет, 5 (25,00 %) больных старше 60 лет.

Умеренное оглушение – 13 баллов по The Glasgow Coma Scale – на момент госпитализации имели 3 (6,25 %) пациента в возрасте от 40 до 60 лет и 3 (15,00 %) больных старше 60 лет. По The Glasgow Coma Scale 13 баллов после 7-дневного лечения установлено у 3 (15,79 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 8 (16,67 %) больных от 40 до 60 лет, 5 (25,00 %) человек старше 60 лет.

На момент госпитализации глубокое оглушение и сопор и менее 12 баллов по шкале ком Глазго было у 2 (10,53 %) пациентов в возрасте до 40 лет и 1 (2,08 %) пациента от 40 до 60 лет. Возрастная структура пациентов после 7-дневного лечения по The Glasgow Coma Scale: 2 (10,53 %) пациента в возрасте до 40 лет, 3 (6,25 %) больных от 40 до 60 лет, 3 (15,00 %) человека старше 60 лет.

По шкале результатов GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended) в нашем исследовании 3–4 степень на момент выписки отмечена у 3 (15,79 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 4 (8,33 %) больных от 40 до 60 лет, 4 (20,00 %) человек старше 60 лет. Пятая степень установлена у 2 (10,53 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 10 (20,83 %) больных от 40 до 60 лет, 4 (20,00 %) человек старше 60 лет. Шестая степень была у 7 (36,84 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 16 (33,33 %) человек от 40 до 60 лет и 5 (25,00 %) больных старше 60 лет.

Седьмая степень установлена у 7 (36,84 %) пациентов в возрасте до 40 лет, 18 (37,50 %) больных от 40 до 60 лет, 7 (35,00 %) человек старше 60 лет.

При сравнении параметров модифицированной шкалы Фишера легкая степень тяжести кровоизлияния

по данным компьютерной томографии была у пациентов младше 40 лет, тяжелая – у пациентов старше 60 лет с разницей между группами в 29,63 %. Пациенты старше 60 лет имели более высокий балльный показатель по Фишеру относительно пациентов в возрасте от 40 до 60 лет на 15,02 %. Разница между пациентами в возрасте до 40 лет и от 40 до 60 лет по Фишеру составляла 12,70 %.

Средний балл по шкале ком Глазго GCS при госпитализации в стационар был самым низким у пациентов старше 40 лет, что на 2,15 % меньше, чем у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет и на 1,43 % ниже, чем у пациентов старше 60 лет. На 7 день стационарного лечения средний балл по шкале ком Глазго GCS почти не отличался у пациентов групп до 40 и после 60 лет.

Самый высокий средний балл при поступлении и выраженный неврологический дефицит по шкале WFNS определены у пациентов в возрасте до 40 лет, что было выше, чем во второй и третьей возрастных группах пациентов на 10,5 % и 5,0 % соответственно. Разница была незначительной – 6,15 % – между группами пациентов в возрасте от 40 до 60 лет и старше 60 лет согласно средним балльным показателям классификации Всемирной организации нейрохирургов.

При оценке клинического состояния пациентов по шкале Hunt & Hess при госпитализации наибольшее количество баллов получили пациенты в возрасте старше 60 лет, превышая больных в возрасте до 40 лет на 35,68 %, пациентов в возрасте от 40 до 60 лет на 22,17 %. Пациенты до 40 лет и от 40 до 60 лет имели наименьшую процентную разницу по шкале Hunt & Hess – 11,06 %.

Лучший клинический результат и высокий средний балльный показатель имели пациенты в возрасте от 40 до 60 лет по шкале GOSE, превышая показатель пациентов до 40 лет на 0,84 % и пациентов после 60 лет на 5,00 %.

По квалификационной шкале Ogilvy самый низкий балл и лучший процент вероятности успешного результата прогноза САК имели пациенты в возрасте до 40 лет, у пациентов от 40 до 60 лет средний балльный показатель был выше на 14,66 %, а у пациентов после 60 лет выше на 25,00 %. Разница в средних балльных показателях по квалификационной шкале Ogilvy между средней и старшей возрастными группами пациентов была 9,02 % в пользу пациентов старшей возрастной категории.

Обсуждение

САК – катастрофическое заболевание, связанное со значительной смертностью у пациентов. В отличие от других форм острых нарушений мозгового кровообращения, САК поражает преимущественно молодое население в возрасте 40–60 лет. Учитывая высокую смертность и заболеваемость, САК является важной причиной преждевременной смерти и потери потенциальных лет жизни. Многочисленные исследования связывают высокие уровни цитокинов с негативными результатами у пациентов с САК.

В исследовании [11] показано, что ранняя инфильтрация и активация иммунных клеток (нейтрофилов,

моноцитов, активированной микроглии и макрофагов) предшествуют поздней смерти нейронов и моторному дефициту, связанному с САК. Перепрограммирование активности некоторых макрофагов предлагает новое фармакологическое окно для терапии САК.

Много усилий направлено на установление биомаркеров крови для прогнозирования результатов у пациентов с САК. С-реактивный белок (СРБ) и альбумин оказались наиболее перспективными биомаркерами. Высокие уровни СРБ изучены в отношении прогноза и смертности у пациентов с САК [12]. Известно, что низкий уровень сывороточного альбумина связан с плохим прогнозом и смертностью. Недавно соотношение СРБ/альбумин установлено в качестве независимого прогностического маркера у пациентов с инфекцией, злокачественными новообразованиями и критически заболеваниями. Это исследование представляло собой ретроспективное одноцентровое исследование пациентов с САК (152 человека), поступивших в отделение нейрохирургии в больнице Drum Tower в больнице Nanjing, в филиал больницы медицинского университета Nanjing University с июня 2016 по сентябрь 2018 г. Обнаружено, что соотношение СРБ/альбумин значимо коррелирует с уровнем WFNS. Кроме того, соотношение СРБ/альбумин тесно связано с плохим прогнозом САК. Эти результаты показывают, что соотношение СРБ/альбумин может служить новым, неинвазивным, простым, экономичным и выполнимым биомаркером в прогнозировании тяжести и плохого исхода у пациентов с нетравматическим САК.

Компьютерное томографическое перфузионное (КТПС) сканирование, выполненное после САК, предоставляет ценные данные для прогнозирования наступления ОЦИ и, по-видимому, является наиболее эффективным диагностическим инструментом, доступным в настоящее время. Авторы [13] выполнили метаанализ всех научных публикаций, в которые были включены пациенты с САК, которым проведено КТ-перфузионное сканирование, выполненное в острой фазе (<4 дней после САК) для прогнозирования ОЦИ. С помощью КТПС измеряли показатели количественно, по-луколичественно (сравнивая количественную перфузию в одном полушарии с контралатеральной стороной) или качественно (визуальная оценка перфузионной асимметрии из стороны в сторону на картах разных цветов). Метаанализ позволяет предположить, что у пациентов с положительным КТПС-тестом в острой фазе после САК вероятность развития ОЦИ была примерно в 32 раза выше, чем у пациентов с отрицательным тестом. Таким образом, этот метаанализ призван укрепить существующее убеждение о роли КТПС в идентификации пациентов с риском развития ОЦИ во время острой фазы (< 4 дней) после САК.

c-Jun N-терминальная киназа (JNK) / c-Jun каскадно-зависимого апоптоза нейронов идентифицирована как центральный элемент раннего повреждения головного мозга после САК, но молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, по-прежнему полностью не определены. В исследовании группы авторов обнаружено [14], что ингибирование пан-гистондеацетилазы (HDAC) с помощью TSA, SAHA, VPA и M344 привело к значительному снижению фосфорилирования JNK и

c-Jun, сопутствующему значительному прекращению процессов апоптоза, вызванному депривацией калия в культивируемых нейронах мозжечка. Дальнейшее исследование показало, что эти эффекты были результатом ингибирования HDAC-индуцированной транскрипции MKK7, хорошо известной киназы JNK. В совокупности полученные данные дают новое представление о молекулярном механизме апоптоза нейронов в отношении HDAC4 в селективной регуляции транскрипции MKK7 и активности JNK / c-Jun.

Выводы

1. Согласно модифицированной шкале Fisher 3 и 4 степени с самым мощным кровоизлиянием статистически достоверно ($p < 0,05$) чаще установлены у пациентов старше 60 лет (25,00 % и 20,00 % пациентов соответственно), а наличие 1–2 степени тяжести преимущественно наблюдали у лиц в возрасте до 40 лет (42,11 % и 31,58 % пациентов соответственно).

2. Легкая 1 степень тяжести САК по классификации Всемирной организации нейрохирургов на момент госпитализации превалировала у пациентов в возрасте до 40 лет и от 40 до 60 лет, а 2–3 степень тяжести чаще диагностирована у пациентов старше 60 лет.

3. По шкале Hunt & Hess изначально клинически минимальную неврологическую симптоматику и 1 степень тяжести имели более 50 % пациентов старше 60 лет. 2–3 степень тяжести отмечены у пациентов средней возрастной категории – от 40 до 60 лет. Тяжелое состояние с выраженным угнетением сознания и неврологическим дефицитом имели молодые пациенты до 40 лет.

4. Ясное сознание по The Glasgow Coma Scale и 15 баллов имели преимущественно пациенты в возрасте до 40 лет и от 40 до 60 лет. Глубокое угнетение сознания и менее 12 баллов по шкале ком Глазго на момент госпитализации было у 2 пациентов в возрасте до 40 лет и 1 больного в возрасте от 40 до 60 лет. Однако отрицательная динамика состояния сознания пациентов в течение 7 дней была более характерна для больных старше 60 лет.

5. По шкале результатов GOSE отрицательный и сомнительный прогноз имела больше когорта больных в возрасте старше 60 лет, более трети пациентов каждой возрастной группы имели оптимальный прогноз выздоровления. Самый низкий балл по квалификационной шкале Ogilvy, а значит и лучший процент вероятности успешного результата прогноза САК имели пациенты в возрасте до 40 лет.

Перспективы дальнейших исследований состоят в оценке фактора биологического возраста как потенциального немодифицированного предиктора негативного прогноза у больных при САК нетравматического генеза.

Финансирование

Работа является фрагментом НДР ГУ «ЗМАПО МЗ Украины»: «Комплексная диагностика и алгоритмы прогнозирования течения субарахноидальных кровоизлияний у пациентов разных возрастных групп», № гос. регистрации 0115U000657.

Конфликт интересов: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 30.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2019

Сведения об авторе:

Полковникова К. Ю., заочный аспирант, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про автора:

Полковникова К. Ю., заочний аспірант, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about the author:

Polkovnikova K. Yu., MD, Postgraduate Student, SI "Zaporozhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Список литературы

- [1] Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / E. S Connolly et al. *Stroke*. 2012. Vol. 43. Issue 6. P. 1711–1737. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182587839>
- [2] Педаченко Е. Г., Гук А. П., Никифорова А. Н. Нейрохирургическая помощь при цереброваскулярных болезнях в Украине. Анализ статистических данных нейрохирургической службы. *Український нейрохірургічний журнал*. 2017. № 1. С. 33-39.
- [3] Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis / D. J. Nieuwkamp et al. *The Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8. Issue 7. P. 635–642. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70126-7)
- [4] Suarez J. I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015. Vol. 21. Issue 5. Neurocritical Care. P. 1263–1287. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000217>
- [5] Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team / A. L. de Oliveira Manoel et al. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2015. Vol. 82. Issue 3. P. 177–192. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14021>
- [6] Lawton M. T., Vates G. E. Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 257–266. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1605827>
- [7] Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective / A. L. de Oliveira Manoel et al. *Critical Care*. 2014. Vol. 18. Issue 6. P. 557. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0557-2>
- [8] Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: the Fisher scale revisited / J. Claassen et al. *Stroke*. 2001. Vol. 32. Issue 9. P. 2012–2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>
- [9] Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale / J. A. Frontera et al. *Neurosurgery*. 2006. Vol. 59. Issue 1. P. 21–27. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000218821.34014.1b>
- [10] The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage / A. L. de Oliveira Manoel et al. *Stroke*. 2015. Vol. 46. Issue 7. P. 1826–1831. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.008728>
- [11] Innate immunity activation in the early brain injury period following subarachnoid hemorrhage / T. Gris et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. P. 253. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1629-7>
- [12] C-Reactive Protein/Albumin Ratio Correlates With Disease Severity and Predicts Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / D. Zhang et al. *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. P. 1186. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01186>
- [13] Menon G. Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – Is Computerized Tomography Perfusion Scan the Right Answer? *Neurology India*. 2019. Vol. 67. Issue 5. P. 1240-1241. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.271279>
- [14] Inhibition of HDAC4 Attenuated JNK/c-Jun-Dependent Neuronal Apoptosis and Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage by Transcriptionally Suppressing MKK7. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 468. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00468>
- [2] Pedachenko, E. G., Huk, A. P., & Nikiforova, A. N. (2017). Neurokirurgicheskaya pomoshch' pri tserebrovaskulyarnykh boleznyakh v Ukraine. Analiz statisticheskikh dannykh neirokirurgicheskoi sluzhby [Neurosurgical care in cerebrovascular diseases in Ukraine. Analysis of statistical data of neurosurgical service]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, (1), 33-39. [in Russian].
- [3] Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(7), 635–642. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70126-7)
- [4] Suarez, J. I. (2015). Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(5, Neurocritical Care), 1263–1287. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000217>
- [5] de Oliveira Manoel, A. L., Turkel-Parrella, D., Duggal, A., Murphy, A., McCredie, V., & Marotta, T. R. (2015). Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 82(3), 177–192. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14021>
- [6] Lawton, M. T., & Vates, G. E. (2017). Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 377, 257–266. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1605827>
- [7] de Oliveira Manoel, A. L., Mansur, A., Murphy, A., Turkel-Parrella, D., Macdonald, M., Macdonald, R. L., Montaner, W., Marotta, T. R., Bharatha, A., Effendi, K., & Schweizer, T. A. (2014). Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Critical Care*, 18(6), Article 557. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0557-2>
- [8] Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2001). Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 32(9), 2012–2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>
- [9] Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., Macdonald, R. L., & Mayer, S. A. (2006). Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale. *Neurosurgery*, 59(1), 21–27. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000218821.34014.1b>
- [10] de Oliveira Manoel, A. L., Jaja, B. N., Germans, M. R., Yan, H., Qian, W., Kouzmina, E., Marotta, T. R., Turkel-Parrella, D., Schweizer, T. A., & Macdonald, R. L. (2015). The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 46(7), 1826–1831. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.008728>
- [11] Gris, T., Laplante, P., Thebault, P., Cayrol, R., Najjar, A., Joannette-Pilon, B., Brilliant-Marquis, F., Magro, E., English, S. W., Lapointe, R., Bojanowski, M., Francoeur, C. L., & Cailhier, J.-F. (2019). Innate immunity activation in the early brain injury period following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), Article 253. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1629-7>
- [12] Zhang, D., Yan, H., Wei, Y., Liu, X., Zhuang, Z., Dai, W., Li, J., Li, W., & Hang, C. (2019). C-Reactive Protein/Albumin Ratio Correlates With Disease Severity and Predicts Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, 10, Article 1186. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01186>
- [13] Menon, G. (2019). Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – Is Computerized Tomography Perfusion Scan the Right Answer? *Neurology India*, 67(5), 1240-1241. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.271279>
- [14] Wu, L., Zeng, S., Cao, Y., Huang, Z., Liu, S., Peng, H., Zhi, C., Ma, S., Hu, K., & Yuan, Z. (2019). Inhibition of HDAC4 Attenuated JNK/c-Jun-Dependent Neuronal Apoptosis and Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage by Transcriptionally Suppressing MKK7. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, Article 468. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00468>

References

- [1] Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 43(6), 1711–1737. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182587839>

The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus

N. V. Onishchenko^{A-D}, Yu. Yu. Riabokon^{*A,C,E,F}, A. V. Abramov^{C,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

chickenpox,
herpes zoster,
interleukin-10,
genetic
polymorphism.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 66–71

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194518

*E-mail:
ryabokonzsnu@
gmail.com

The purpose is to find out the role of changes in the quantitative content of IL-10 in association with the polymorphism of gene encoding it (rs 1800872) in the course of chickenpox and herpes zoster.

Materials and methods. The study included 50 adult patients with chicken pox and 50 patients with herpes zoster. The analysis of the quantitative serum content of IL-10 depending on the genetic polymorphism of this cytokine (rs 1800872) and the effect on the disease course was carried out. The quantitative serum content of IL-10 was determined by enzyme immunoassay, the determination of single nucleotide polymorphism of IL-10 (rs 1800872) in whole venous blood of patients was performed by real-time polymerase chain reaction. The control group consisted of 40 healthy individuals. Statistical data processing was performed using the existing patient database with the application of Statistica for Windows 13 program (StatSoft Inc., No JPZ804I382130ARCN10-J).

Results. The TT genotype of the IL-10 gene (rs 1800872) was found to be associated with severe varicella ($P = 0.04$) and herpes zoster ($P = 0.01$) in adults. In chickenpox patients, the TT genotype was associated with the development of hepatitis ($\chi^2 = 6.17$, $P = 0.01$). In patients with herpes zoster, the TT genotype had an impact on the development of neurological ($P = 0.03$) and ophthalmic complications ($P = 0.0001$). Secondary bacterial complications were associated with the TG genotype of the IL-10 gene (rs 1800872) carrier state in all the patients ($P < 0.05$). It was proved that TT genotype was associated with an increase in serum IL-10 concentration (rs 1800872) in all the patients with infections caused by varicella-zoster virus on admission. In the course of the disease, the quantitative content of IL-10 decreased in all patients with the TT genotype, but remained elevated at the time of discharge ($P < 0.05$). In patients with chickenpox, the TG genotype carriage caused only an increasing trend in the serum IL-10 concentration not different from that in healthy individuals ($P < 0.05$). At the same time, in patients with herpes zoster, the TG genotype of the IL-10 gene (rs 1800872) was associated with an increased cytokine content both on admission and in the disease dynamics ($P < 0.05$).

Conclusions. Changes in the serum concentration of IL-10 in patients with infections caused by varicella-zoster virus depend on the polymorphism of the IL-10 gene (rs 1800872) that encodes it, and are associated with certain clinical features of chickenpox and herpes zoster.

Ключові слова:

вітряна віспа,
оперізувальний
герпес,
інтерлейкін-10,
поліморфізм гена.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 66–71

Роль інтерлейкіну-10 і вплив поліморфізму гена, що його кодує, на перебіг інфекцій, які викликані вірусом varicella-zoster

Н. В. Оніщенко, Ю. Ю. Рябоконт, А. В. Абрамов

Мета роботи – з'ясувати роль змін кількісного вмісту ІЛ-10 у взаємозв'язку з поліморфізмом гена, що його кодує (rs 1800872), в перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 50 дорослих хворих на вітряну віспу та 50 хворих на оперізувальний герпес. Здійснили аналіз кількісного вмісту ІЛ-10 у сироватці крові залежно від генетичного поліморфізму цього цитокіну (rs 1800872) та визначили вплив на перебіг захворювань. Кількісний вміст ІЛ-10 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу, визначення однонуклеотидного поліморфізму ІЛ-10 (rs 1800872) в цільній венозній крові пацієнтів виконали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Контрольну групу становили 40 здорових осіб. Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи сформовану базу даних пацієнтів у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Встановили, що ТТ-генотип гена ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з тяжким перебігом вітряної віспи ($p = 0,04$) та оперізувального герпесу ($p = 0,01$) у дорослих. У хворих на вітряну віспу ТТ-генотип асоціювався з розвитком гепатиту ($\chi^2 = 6,17$, $p = 0,01$). У хворих на оперізувальний герпес ТТ-генотип мав вплив на розвиток неврологічних ($p = 0,03$) та офтальмологічних ($p = 0,0001$) ускладнень. Ускладнення, що зумовлені приєднанням вторинної бактеріальної інфекції, в усіх пацієнтів асоціювалися з носійством ТГ-генотипу гена ІЛ-10 (rs 1800872) ($p < 0,05$). Доведено, що ТТ-генотип у всіх хворих на інфекції, що викликані вірусом varicella-zoster, асоціювався з підвищенням концентрації ІЛ-10 (rs 1800872) у сироватці крові під час госпіталізації. В динаміці захворювання в усіх хворих із носійством ТТ-генотипу кількісний вміст ІЛ-10 знижувався, але залишався підвищеним на момент виписування ($p < 0,05$). У пацієнтів із вітряною віспою носійство ТГ-генотипу зумовлювало тільки тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-10 у сироватці крові, не відрізняючись від кількісного вмісту цитокіну в сироватці крові здорових осіб ($p > 0,05$). У хворих на оперізувальний герпес ТГ-генотип гена ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з підвищеним вмістом цитокіну як під час госпіталізації, так і в динаміці захворювання ($p < 0,05$).

Висновки. Зміни концентрації ІЛ-10 у сироватці крові хворих на інфекції, що викликані вірусом varicella-zoster, залежать від поліморфізму гена ІЛ-10 (rs 1800872), що його кодує, та асоціюються з певними особливостями перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу.

Роль интерлейкина-10 и влияние полиморфизма гена, который его кодирует, в течении инфекций, вызванных вирусом varicella-zoster

Н. В. Онищенко, Ю. Ю. Рябоконе, А. В. Абрамов

Цель работы – определить роль изменений количественного содержания ИЛ-10 во взаимосвязи с полиморфизмом гена, который его кодирует (rs 1800872), в течении ветряной оспы и опоясывающего герпеса.

Материалы и методы. В исследование включены 50 взрослых больных ветряной оспой и 50 больных опоясывающим герпесом. Проведен анализ количественного содержания ИЛ-10 в сыворотке крови в зависимости от генетического полиморфизма этого цитокина (rs 1800872) и изучено влияние на течение заболеваний. Количественное содержание ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, определение однонуклеотидного полиморфизма ИЛ-10 (rs 1800872) в цельной венозной крови пациентов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием сложившейся базы данных пациентов в программе Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результаты. Установлено, что ТТ-генотип гена ИЛ-10 (rs 1800872) ассоциировался с тяжелым течением ветряной оспы ($p = 0,04$) и опоясывающего герпеса ($p = 0,01$) у взрослых. У больных ветряной оспой ТТ-генотип ассоциировался с развитием гепатита ($\chi^2 = 6,17$, $p = 0,01$). У больных опоясывающим герпесом ТТ-генотип имел влияние на развитие неврологических ($p = 0,03$) и офтальмологических ($p = 0,0001$) осложнений. Осложнения, обусловленные присоединением вторичной бактериальной инфекции, у всех пациентов ассоциировались с носительством ТГ-генотипа гена ИЛ-10 (rs 1800872) ($p < 0,05$). Доказано, что ТТ-генотип у всех больных инфекциями, вызванными вирусом varicella-zoster, ассоциировался с повышением концентрации ИЛ-10 (rs 1800872) в сыворотке крови при госпитализации. В динамике заболевания у всех больных с носительством ТТ-генотипа количественное содержание ИЛ-10 снижалось, однако оставалось повышенным на момент выписки ($p < 0,05$). У пациентов с ветряной оспой носительство ТГ-генотипа обуславливало лишь тенденцию к повышению концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, не отличаясь от количественного содержания цитокина в сыворотке крови здоровых лиц ($p < 0,05$). У больных опоясывающим герпесом ТГ-генотип гена ИЛ-10 (rs 1800872) ассоциировался с повышенным содержанием цитокина как при поступлении, так и в динамике заболевания ($p < 0,05$).

Выводы. Изменения концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови больных инфекциями, вызванными вирусом varicella-zoster, зависят от полиморфизма гена ИЛ-10 (rs 1800872), который его кодирует, и ассоциируются с определенными особенностями течения ветряной оспы и опоясывающего герпеса.

Ключевые слова:
ветряная оспа,
опоясывающий
герпес,
интерлейкин-10,
полиморфизм гена.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 66–71

Chickenpox, as a primary infection caused by varicella-zoster virus, and herpes zoster, as a result of latent virus reactivation in the body, are topical issues at the present time. About 80–90 million of annual chickenpox cases are recorded in the world [1]. Approximately 4.2 million patients are ill with severe complicated course and hospitalized, in 4200 cases – with a fatal course of the disease [2]. The level of morbidity and economic damage caused by varicella-zoster virus is inferior to only unspecified acute respiratory viral and intestinal infections [3,4].

The high level of chickenpox contagiousness with a significant spread determines almost 100 % probability of disease manifestation in contact persons [5]. Traditional conceptions of chickenpox as a typical childhood infection with mild course of the disease and complete recovery are doubtful due to the studies of many authors [6]. In recent years, there has been an increase in the chickenpox incidence in adults, especially young people, with the highest rates among urban residents [5,6]. The risk of complications and deaths in adults is 25 times higher than in children, the death rate from pneumonia reaches 10 % [4,5]. Among adult patients with chickenpox from 20 years and older, encephalitis develops in 11.6 % of patients, with a fatal outcome – in 27.6 % of patients [7]. The risk of developing complications in chickenpox reaches about 30 %, in people with immunosuppressive state – up to 50 % [8].

The risk of herpes zoster development during the life among population is about 30 %, with a sharp increase in people over 50 years of age. Every year in Europe and the United States, there are 4–5 new cases of shingles per 1.000 population [9]. In Ukraine, the incidence is 12–15 cases per 100.000 population. The recurrence rate of the disease is 14 cases per 1.000 population [10]. The

mortality from herpes zoster globally ranges from 0.017 to 0.465 cases per 100.000 population every year [9,10].

It is believed that any complications of the diseases caused by varicella-zoster virus are associated with an insufficient immunological response due to immunodeficiency of various genesis. Previously, it was believed that severe course of the diseases, caused by varicella-zoster virus, develops in individuals with immunodeficiency [11]. However, recently, seriously complicated cases of the diseases in immunocompetent patients have become more frequent. A key link in the pathogenesis of the diseases caused by varicella-zoster virus is cellular immunity, the failure of which leads to increased viral load and as a consequence to dissemination and generalization of the infection. Cytokines and their concentration in the blood of patients have an important role to play in immunopathogenesis of chickenpox and herpes zoster [12]. Modern studies by many scientists have shown the dependence of the immune system reactivity and immune response quality on the single-nucleotide polymorphism of the genes encoding cytokines. The study of cytokine genes and their level in the blood is important in predicting the severity of the disease course, possible complications development, and for a personalized therapy [13]. In our opinion, the study of genetic polymorphism of IL-10 in infectology attracts particular attention [14]. The genetic polymorphism of IL-10 (C819T and G1082A alleles) determination in chronic hepatitis C allowed assessing the effectiveness of therapy and predicting the possible development of liver fibrosis and cirrhosis [15]. In patients with influenza A/H1N1, determination of IL-10 alleles carriage allowed to detect a predisposition to development of pneumonia and predict severe course of the disease [16]. An attempt was made to determine the role of IL-10 gene

polymorphism in resistance to the most common herpesviruses [17]. However, isolated studies have been focused on the genetic polymorphism of interleukins and their quantitative content in infections caused by varicella-zoster virus [18], and immunopathogenesis of severe course and complications development in immunocompetent individuals has not been sufficiently studied, which has predetermined the direction of our study.

Aim

The aim of the work is to find out the role of changes in the quantitative content of IL-10 in association with the polymorphism of gene encoding it (rs 1800872) in the course of chickenpox and herpes zoster.

Materials and methods

The study included 50 patients with chickenpox and 50 patients with herpes zoster, who were treated in the Department No 1 of the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Infectious Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. Among the hospitalized patients with chickenpox, men were 34 (68.0 %), women – 16 (32.0 %), aged 18–49 years old, an average of 20.0 [20.0; 21.0] years. Among patients with herpes zoster, men were 19 (38.0 %), women – 31 (62.0 %). The age of the patients varied from 27 to 85 years and averaging 66.5 [55.0; 77.0] years. All patients underwent traditional laboratory and instrumental examinations on the basis of hospital clinical laboratory. In the presence of clinical evidence, a lumbar puncture was performed with a corresponding examination of cerebrospinal fluid. Magnetic resonance imaging was performed to confirm encephalitis. All the patients with herpes zoster were screened for detection of human immunodeficiency virus antibodies in the blood and had negative results. All patients were included in the study randomly based on an informed consent obtained.

Quantitative serum levels of IL-10 were determined using enzyme-linked immunoassay with a high sensitivity human IL-10 assay (Invitrogen BMS213HS, Austria) and enzyme immunoassay analyzer Sirio-S (SEAC, Italy). The single-nucleotide polymorphism (rs1800872) of the IL-10 gene determination was performed in samples of whole venous blood with a CFX96TM (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) amplifier by real-time polymerase chain reaction with NP-512-100 kits (RF). Depending on the IL-10 gene polymorphism (rs1800872) among patients with chickenpox, 2 groups were formed: 37 patients with the TT genotype and 13 patients with the TG genotype. Patients with herpes zoster were distributed as follows: 30 patients with the TT genotype and 20 patients with the TG genotype. Special studies were performed at the Medical Training and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University (headed by A. V. Abramov, MD, PhD, DSc, Professor). The control group consisted of 40 healthy persons, aged 21–87 years, with an average age of 28.0 [22.0, 55.0] years. Among healthy individuals, the TT genotype was registered in 14 persons, the IL-10 (rs 1800872) TG genotype – in 26 patients. Quantitative serum content of IL-10 in healthy individuals did not depend ($P > 0.05$) on the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism.

Statistical data was analyzed using the current patient database in Statistica for Windows (version 13; StatSoft Inc., No JPZ8041382130ARCN10-J). The χ^2 method was used to analyze the genotypes distribution between the study groups. The odds ratio (OR) was calculated according to the formula: $OR = ad/bc$, where a is the frequency of a particular allele in the group of patients with varicella-zoster virus caused infections, b is the frequency of a particular allele in the comparison group, c and d are the total frequency of other alleles in the study and comparison group, respectively. The 95 % confidence interval (CI) for OR was calculated using the Woolf method [19]. To assess the significance of differences between the quantitative features in the independent groups, the Mann-Whitney criterion was used, and in the dependent groups, the Wilcoxon criterion was used. The relationship between the studied parameters was determined using the Kendal Tau τ rank correlation method. Statistically significant differences were considered at $P < 0,05$.

Results

As a results of the study, it was found that the TT genotype, unlike the TG genotype of IL-10 (rs 1800872) gene, in patients with varicella-zoster virus caused infections was associated with severe course of chickenpox (100 % vs. absence, $\chi^2 = 4.39$, $P = 0.04$) and herpes zoster (86.7 % vs. 13.3 %, $\chi^2 = 6.35$, $P = 0.01$) (Table 1). The additive inheritance model served to confirm the association between the IL-10 (rs 1800872) TT genotype presence and high risk of developing severe course of chickenpox (1.000 vs. 0.000, $\chi^2 = 4.39$, $OR = 10.31$ 95 % $CI = 0.56$ – 189.41) and herpes zoster (0.867 vs. 0.133, $\chi^2 = 6.35$, $OR = 6.88$ 95 % $CI = 1.35$ – 35.11).

The analysis of the developed complications spectrum in patients showed the influence of the IL-10 (rs 1800872) polymorphism on the risk of certain types of complications development in patients with different clinical forms of infection caused by varicella-zoster virus. Thus, in patients with chickenpox, the TT genotype, unlike the TG genotype, was associated with visceral complications development (100 % vs. absent, $\chi^2 = 9.05$, $P = 0.003$), mainly hepatitis (100 % vs. absent, $\chi^2 = 6.17$, $P = 0.01$). In patients with herpes zoster, the TT genotype was not associated with visceral complications development ($P > 0.05$), but it had statistically significant relationship with the development of neurological (85.7 % vs. 14.3 %, $\chi^2 = 4.75$, $P = 0.03$) and ophthalmic complications (76.2 % vs. 23.8 %, $\chi^2 = 14.75$, $P = 0.0001$) (Table 1).

Analyzing the spectrum of complications in patients with infections caused by varicella-zoster virus, attention has been drawn to clear association between development of complications due to secondary bacterial infection and the TG genotype in patients with chickenpox (87.5 % vs. 12.5 %, $\chi^2 = 18.72$, $P = 2.0E-5$) and herpes zoster (80.0 % vs. 20.0 %, $\chi^2 = 8.33$, $P = 0.004$) (Table 1).

The TT genotype presence in patients with infections caused by varicella-zoster virus was accompanied by a more significant increase in the serum quantitative content of IL-10, unlike the TG genotype carriers. In acute period of chickenpox, this figure was the highest in patients with the TT genotype and 16.4 times ($P = 0.000076$) exceeded

the serum concentration of IL-10 in the TG genotype carriers. In the disease dynamics, the TT genotype carriers showed decreased level of IL-10 ($P = 0.000099$), however, this parameter remained higher than in healthy subjects ($P < 0.05$) at the time of hospital discharge. It should be noted that in the TG genotype carriers with chickenpox, the IL-10 serum content only tended to increase during the whole period of observation and didn't statistically differ from the index in healthy individuals ($P > 0.05$) (Table 2).

Similar patterns of the IL-10 serum content dynamics depending on the polymorphism of the gene encoding it were also established in patients with herpes zoster, but these changes had certain peculiarities. The IL-10 serum content was the highest in the TT genotype carriers on admission and 4.8 times ($P = 0.03$) exceeded the similar index in the TG genotype carriers. However, it should be noted that in patients with herpes zoster, unlike patients with chickenpox, in the TG genotype presence, the serum content of IL-10 was higher than in healthy subjects ($P < 0.05$) on admission. In the dynamics, the serum content of IL-10 decreased but remained higher at the time of discharge than in healthy subjects, as in the TT genotype carriers ($P < 0.05$) and in the TG genotype of the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism ($P < 0.05$) presence (Table 3).

The Kendal Tau correlations between the quantitative serum content of IL-10 and hemogram parameters were established to demonstrate the role of this cytokine changes in the course of diseases caused by varicella-zoster virus. Thus, in patients with chickenpox, the serum content of IL-10 had an inverse correlation with a quantitative level of blood leukocytes ($\tau = -0.29$, $P = 0.008$) and band neutrophils percentage ($\tau = -0.23$, $P = 0.04$) as well as a direct correlation with the blood eosinophils percentage ($\tau = +0.29$, $P = 0.01$), which confirms the correlation between low content of this cytokine and formation of complications associated with secondary bacterial infection and the severity of intoxication syndrome. In patients with herpes zoster, the serum content of IL-10 also had an inverse correlation with the white blood cells count ($\tau = -0.22$, $P = 0.04$).

Discussion

Infections caused by varicella-zoster virus are quite common diseases with the presence of various clinical forms, development of severe complications and possible recurrence of the disease after endogenous virus reactivation. Th1-type cellular immunity including cytokines and their immunoregulatory functions have an essential role to play in controlling varicella-zoster virus disintegration and generalization. The production of cytokines by innate and acquired immune cells is an important link in the immune defense against varicella-zoster virus [11,20]. It is known that IL-10 is a major anti-inflammatory cytokine that limits inflammatory processes, inhibits pro-inflammatory reactions preventing tissue damage. However, viruses have developed resistance that exploits the immunoregulatory function of IL-10 to suppress immunity promoting their own survival [14,21]. It has been found that IL-10 is important for limiting tissues damage during acute phase of immune responses and can be synthesized by many immune cells as well as mediate the function of these cells. Currently, regulatory mechanisms of IL-10 are actively studied, which influence

Table 1. Characteristics of the course of infections caused by varicella-zoster virus depending on the IL-10 gene (rs 1800872) polymorphism, abs. (%)

Patients with chickenpox (n = 50)		
Indicator	TT genotype (n = 37)	TG genotype (n = 13)
Course of the disease:		
– severe (n = 10)	10 (100 %)*	0 (0 %)
– moderate (n = 40)	27 (72.5 %)	13 (27.5 %)
Development of complications:		
– complicated (n = 33)	25 (75.7 %)	8 (24.3 %)
– uncomplicated (n = 17)	12 (70.6 %)	5 (29.4 %)
Visceral complications (n = 17)	17 (100 %)	0 (0 %)
Hepatitis (n = 13)	13 (100 %)	0 (0 %)
Pneumonia (n = 4)	4 (100 %)	0 (0 %)
Neurological complications (n = 2)	2 (100 %)	0 (0 %)
Ophthalmic complications (n = 7)	5 (71.4 %)	2 (28.6 %)
Secondary bacterial infection (n = 8)	1 (12.5 %)*	7 (87.5 %)
Patients with herpes zoster (n = 50)		
Indicator	TT genotype (n = 30)	TG genotype (n = 20)
Course of the disease:		
– severe (n = 15)	13 (86.7 %)*	2 (13.3 %)
– moderate (n = 35)	17 (48.6 %)	18 (51.4 %)
Development of complications:		
– complicated (n = 37)	19 (51.3 %)	18 (48.7 %)
– uncomplicated (n = 13)	7 (53.8 %)	6 (46.2 %)
Hepatitis (n = 10)	6 (60.0 %)	4 (40.0 %)
Neurological complications (n = 7)	6 (85.7 %)*	1 (14.3 %)
Ophthalmic complications (n = 21)	16 (76.2 %)*	5 (23.8 %)
Secondary bacterial infection (n = 10)	2 (20.0 %)*	8 (80.0 %)
Postherpetic neuralgia (n = 3)	3 (100 %)	0 (0 %)

*: the difference is significant compared with the TG genotype carriers ($P < 0.05$).

Table 2. Dynamics of the quantitative serum content of IL-10 in patients with chickenpox depending on the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism, Me [Q_{25} ; Q_{75}] pg/ml

Period of observation	Health people (n = 40)	Patients with chickenpox (n=50)	
		TT genotype (n = 37)	TG genotype (n = 13)
On admission	0.56 [0.37; 0.75]	14.08 [2.66; 38.76] ¹	0.86 [0.57; 1.48] ²
At discharge		1.20 [0.72; 1.88] ^{1,3}	0.72 [0.52; 0.88] ²

1: the difference is significant compared to healthy people ($P < 0.05$); **2:** to patients with the TT genotype in the corresponding period of observation ($P < 0.05$); **3:** to patients with the corresponding genotype on admission ($P < 0.05$).

Table 3. Dynamics of the quantitative serum content of IL-10 in patients with herpes zoster depending on the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism, Me [Q_{25} ; Q_{75}] pg/ml

Period of observation	Health people (n = 40)	Patients with herpes zoster (n=50)	
		TT genotype (n = 30)	TG genotype (n = 20)
On admission	0.56 [0.37; 0.75]	6.92 [3.1; 10.88] ¹	1.44 [0.80; 5.02] ^{1,2}
At discharge		0.82[0.66; 2.02] ^{1,3}	1.05[0.52; 1.12] ¹

1: the difference is significant compared to healthy people ($P < 0.05$); **2:** to patients with the TT genotype in the corresponding period of observation ($P < 0.05$); **3:** to patients with the corresponding genotype on admission ($P < 0.05$).

the quality of antiviral immune response and chronization of infectious diseases [22]. In particular, it has been shown that an increase IL-10 levels is important for inducing immunity in varicella-zoster virus infections, which ultimately affects the recurrence rate and the disease severity [11,23]. With the appearance of molecular genetic studies, that allowed the genetic polymorphism of interleukins detection, there was an opportunity to deepen the ideas about chickenpox and herpes zoster immunopathogenesis. According to our

study, it has been shown that in patients with chickenpox, the TT genotype of IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism was associated with the severe course (1.000 versus 0.000, $\chi^2 = 4.39$, OR = 10.31, 95 % CI = 0.56–189.41), visceral complications development ($P < 0.005$) and higher serum concentration of cytokine in patients ($P = 0.000076$). Works focused on the study of the IL-10 gene polymorphism in patients with chickenpox were not found in the literature available, and the cytokine status study in patients with chickenpox was predominantly conducted among children. Thus, in children with the moderate disease duration, there was an increase in IL-1 β , moderate elevation of IL-10, decrease in IL-2 at the normal levels of IL-6 and IL-4. In severe forms, on the contrary, insufficient immunological reactivity of the organism, characterized by unchanged levels of IL-1 β , IL-10 and IL-4 with significantly decreased IL-6, was noted [24]. Some scientists point out that the more severe course of chickenpox in adults is due to differences in immune response in children and adults. In immune system of children, unlike adults, phagocytes predominate, being a link of cellular immunity and major in the immunological defense of the organism against varicella-zoster virus [25]. Our study found that in patients with herpes zoster, the TT genotype had an association with severe course and development of neurological ($P < 0.05$) and ophthalmic ($p < 0.0005$) complications as well as with higher serum levels of IL-10 ($P = 0.03$). The results of our study are to some extent linked to the results of other researchers [26], which have proven the special role of the IL-10 ATA haplotype, the presence of which had caused the reactivation of this virus. According to another study [27], the increased risk of herpes zoster is associated with the GCC polymorphism carrier of the IL-10 (1082 allele). In determining the quantitative content of IL-10 in patients with herpes zoster, some authors [23,26] found that an increased level of cytokine in blood causes an adequate immune system response and leads to a moderate course of the disease. An inadequate immunoreactivity of the organism and a constant blood level of the cytokine characterized the severe course of herpes zoster in patients. However, other scientists have found that immune complex-mediated sharp increase in IL-10 production by macrophages results in a decrease in specific antiviral immunity leading to the infection generalization and chronicity [28].

There are limited studies in the current scientific literature with regard to the evaluation of cytokines role in bacterial complications development in patients with chickenpox and herpes zoster. So, the study [11] has shown that the values of IL-6 and interferon- γ may be associated with a high risk of developing bacterial skin complications. Our study determined the role of the TG genotype of the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism carriage as a high risk for developing complications associated with secondary bacterial infections in patients with herpes zoster ($P = 0.004$) and chickenpox ($P = 2.0E-5$) that was accompanied either by the absence of changes ($P > 0.05$) or insignificant increase ($P < 0.05$) in the serum IL-10 content as compared to healthy people.

Conclusions

1. Changes in the serum levels of IL-10 in patients with infections caused by varicella-zoster virus depend on

the gene polymorphism (rs 1800872) encoding it, and are associated with certain clinical features of chickenpox and herpes zoster.

2. In TT genotype carriers with chickenpox, the serum IL-10 content is 16.4 times ($P = 0.000076$) higher than that in TG genotype carriers in the acute period of the disease. In addition, in patients with chickenpox, the TT genotype, unlike the TG genotype of the IL-10 (rs 1800872) gene polymorphism, is associated with severe course (1,000 versus 0.000, $\chi^2 = 4.39$, OR = 10.31 95 % CI = 0.56–189.41) and development of visceral complications ($P < 0.005$).

3. In patients with herpes zoster and the TT genotype presence, the serum content of IL-10 is 4.8 times higher than that in TG genotype carriers ($P = 0.03$). In patients with herpes zoster, the TT genotype has association with the severe course (0.867 vs. 0.133, $\chi^2 = 6.35$, OR = 6.88 95 % CI = 1.35–35.11) and development of neurological ($P < 0.05$) and ophthalmic ($P < 0.0005$) complications.

4. In infections caused by varicella-zoster virus, the development of complications associated with secondary bacterial infection is accompanied either by the absence of changes ($P > 0.05$) or the slight increase ($P < 0.05$) in the serum content of IL-10 compared with healthy people, and is clearly associated with the TG genotype (80.0 % vs. 20.0 %, $P < 0.005$).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019
Після доопрацювання / Revised: 16.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2019

Information about authors:

Onishchenko N. V., MD, PhD-student of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Dean of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathologic Physiology, Head of the Medical Training and Laboratory Center, Zaporizhzhia Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Онщенко Н. В., PhD аспірант каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології, керівник Навчального медико-лабораторного центру, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Онищенко Н. В., PhD аспирант каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Абрамов А. В., д-р мед. наук, профессор каф. патологической физиологии, руководитель Учебного медико-лабораторного центра, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Wutzler, P., Bonanni, P., Burgess, M., Gershon, A., Sáfiadi, M. A., & Casabona, G. (2017). Varicella vaccination – the global experience. *Expert Review of Vaccines*, 16(8), 833–843. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1343669>
- [2] World Health Organization. (2014). Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, 20 June 2014. *Weekly Epidemiological Record*, 89(25), 265–287. <https://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>
- [3] Popescu, C. P., Ceausu, E., Florescu, S. A., Chirita, D., & Ruta, S. (2016). Complications of Varicella in Unvaccinated Children From Romania, 2002–2013: A Retrospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(2), 211–212. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000969>
- [4] Nezghoda, I. I., & Levytska, L. I. (2017). Vitriana vispa u ditei [Chickenpox in children]. *Infektsiini khvoroby*, 1(87), 60–70. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7786> [in Ukrainian].
- [5] Hussey, H. S., Abdullahi, L. H., Collins, J. E., Muloiw, R., Hussey, G. D., & Kagina, B. M. (2016). Varicella zoster virus-associated morbidity and mortality in Africa: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 6(4), Article e010213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010213>
- [6] Kennedy, P., & Gershon, A. (2018). Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*, 10(11), Article e609. <https://doi.org/10.3390/v10110609>
- [7] Nakajima, H., Hara, M., Morita, A., & Kamei, S. (January 17th 2019). *Neurologic Complications of Varicella-Zoster Virus Infection*. *IntechOpen*, <https://doi.org/10.5772/intechopen.83036>
- [8] Kramarev, S. A., Vygovskaya, O. V., Deyev, V. V., Moshich, A. P., Melnikov, O. F., Shashkina, A. V., Nadvorskaya, Yu. Ye., Pilipenko, O. S., Kolinko, T. A., & Godvin, U. (2014). Vetryanaya ospa u detei: osobennosti lecheniya [Chickenpox in Children: Features of Treatment]. *Zdorov'e rebenka*, 6(6), 33–37. [in Russian].
- [9] Koshy, E., Mengting, L., Kumar, H., & Jianbo, W. (2018). Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 84(3), 251–262. https://doi.org/10.4103/ijdv.ijdv1_1021_16
- [10] Liu, Y. (2015). Advances in Epidemiological Studies of Herpes Zoster. *Infection International*, 4(4), 116–120. <https://doi.org/10.1515/ii-2017-0119>
- [11] Hao, M., Wang, X., Du, J., Liu, L., Jiao, Y., Wu, H., Zheng, J., & Li, W. (2015). Cytokine levels are associated with the severity of varicella infections. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(02), 190–196. <https://doi.org/10.3855/jidc.5255>
- [12] Leung, J., Broder, K. R., & Marin, M. (2017). Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*, 16(4), 391–400. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1294069>
- [13] Puzyryova, L. V., & Safonov, A. D. (2016). Geneticheskii polimorfizm tsitokinov: proshloe i budushchee [Cytokines genetic polymorphism: the past and the future]. *Infektsiya i immunitet*, 6(2), 103–108. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-103-108> [in Russian].
- [14] Rojas, J. M., Avia, M., Martín, V., & Sevilla, N. (2017). IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *Journal of Immunology Research*, 2017, Article 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>
- [15] Usychenko, E. N., Usychenko, E. M., & Bazhora, Yu. I. (2017). Analiz assotsiatsii polimorfizma genov tsitokinov IL-4, IL-10 i TNF s biokhimiicheskimi i immunologicheskimi pokazatelyami u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [The analysis of association of polymorphism of IL-4, IL-10 and TNF cytokine genes with biochemical and immunological indicators in patients with chronic hepatitis C]. *Aktualna infektsiologia*, 5(7), 277–281. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.5.6.2017.122141> [in Russian].
- [16] Romanova, E. N., & Govorin, A. V. (2015). Geneticheskie osobennosti u bol'nykh grippom A / H1N1 / 09, oslozhnennym pnevmoniei [Genetic features of patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia]. *Russian Pulmonology*, 25(4), 425–432. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-425-432> [in Russian].
- [17] Moraru, M., Cisneros, E., Gómez-Lozano, N., de Pablo, R., Portero, F., Cañizares, M., Vaquero, M., Roustán, G., Millán, I., López-Botet, M., & Vilches, C. (2012). Host Genetic Factors in Susceptibility to Herpes Simplex Type 1 Virus Infection: Contribution of Polymorphic Genes at the Interface of Innate and Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*, 188(9), 4412–4420. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103434>
- [18] Onishchenko, N. V., Riabokon, Yu. Yu., & Riabokon, O. V. (2018). The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Pathologia*, 15(3), 325–329. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151810>
- [19] Hoppe, F. M., Hoppe, D. J., & Walter, S. D. (2018). Explaining odds ratios as conditional risk ratios. *Journal of Clinical Epidemiology*, 97, 123–124. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.10.009>
- [20] Freer, G., & Pistello, M. (2018). Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica*, 41(2), 95–105. http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2018/2/95.pdf
- [21] Nussbaum, R. (2014). Theories on Varicella Zoster Virus Reactivation Based on Shingles Patterns. *The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences*, 8(1). <https://tourscholar.touro.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1082&context=sjcas>
- [22] Trifunović, J., Miller, L., Debeljak, Ž., & Horvat, V. (2015). Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. *Biochemia Medica*, 25(1), 36–48. <https://doi.org/10.11613/bm.2015.004>
- [23] Shi, H.-J., & Cui, Z.-Q. (2017). Correlation of serum inflammatory cytokine and immunoglobulin content with post-herpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Journal of Hainan Medical University*, 23(1), 97–100. <http://www.hnykdxxb.com/PDF/201701/26.pdf>
- [24] Zheleznikova, G. F., Lobzin, Y. V., Skripchenko, N. V., Ivanova, G. P., Skripchenko, E. Y., & Monakhova, N. E. (2015). Klinicheskoe znachenie syvorotochnykh urovnei tsitokinov pri vetryanoi ospe u detei [Clinical significance of cytokines serum levels in children with chicken pox]. *Infektsiya i immunitet*, 5(1), 79–84. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-79-84> [in Russian].
- [25] Simon, A. K., Hollander, G. A., & McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), Article 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- [26] Haanpää, M., Nurmikko, T., & Hurme, M. (2002). Polymorphism of the IL-10 Gene is Associated with Susceptibility to Herpes Zoster. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(2), 112–114. <https://doi.org/10.1080/00365540110077218>
- [27] Cho, J.-W., Shin, D.-H., & Lee, K.-S. (2007). Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea. *Journal of Dermatological Science*, 45(3), 213–215. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.11.004>
- [28] Beltra, J. -C., & Decaluwe, H. (2016). Cytokines and persistent viral infections. *Cytokine*, 82, 4–15. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.006>

Біометричний аналіз зубних рядів і положення зубів у пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів

Б. М. Мірчук^{1,А-Ф}, Я. В. Максимов*^{2,А-Е}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

зубний ряд, крива Шпея, торк зубів, ангуляція зубів.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 72–78

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194534

*E-mail: maksymovyan@gmail.com

Дефекти зубних рядів часто викликають зміни форми зубної дуги спершу в зоні дефекту, а потім поширюються на весь зубний ряд. Вторинні деформації зубних дуг, які виникають при патологічному зміщенні окремих зубів, дуже ускладнюють клінічну картину при частковій втраті зубів.

Мета роботи – вивчити в дорослих пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів розміри зубних рядів і положення зубів у ділянці дефекту, в сагітальній і трансверзальній площинах.

Матеріали та методи. Обстежили 32 пацієнти з частковими дефектами зубних рядів віком від 20 років до 60 років і старше. Діагноз встановлювали за класифікацією Кеннеді. На діагностичних гіпсових моделях (32 пари) визначали розміри зубних рядів за методами Пона, Коркхауза, оцінювали оклюзійну криву Шпея та кути торка й ангуляції зубів. Пацієнтів поділили на 3 групи: I – 5 осіб із дефектами тільки верхнього зубного ряду; II група – 13 пацієнтів із дефектами лише нижнього зубного ряду; III група – 14 хворих із дефектами верхнього та нижнього зубного ряду.

Результати. Вимірювання діагностичних моделей за методами Пона і Коркхауза вказує на активний вплив дефектів зубних рядів на деформацію обох зубних рядів: у трансверзальній площині внаслідок їхнього звуження або розширення, в сагітальній – видовження або вкорочення зубних рядів. Дефекти верхнього зубного ряду мають менший вплив на зміну ширини зубних рядів, дефекти нижнього зубного ряду в 4 рази активніше спричиняють прогресування деформацій зубних рядів, а наявність дефектів на обох щелепах супроводжується деформацією зубних рядів у всіх випадках. Дефект зубного ряду навіть на одній щелепі впливає на зміну довжини зубних рядів на обох щелепах. Виразність кривої Шпея суттєво збільшується в пацієнтів із дефектами обох зубних рядів. Не виявили нормальні показники торка й ангуляції зубів у ділянці дефектів зубних рядів у пацієнтів усіх груп. Наявність дефектів нижнього зубного ряду має більший вплив на зміну торка зубів, ніж наявність дефектів верхнього зубного ряду. Ступінь відхилення від норми значень ангуляції значуще переважає ступінь відхилень значень торка зубів.

Висновки. Вимірювання ширини та довжини зубних рядів на діагностичних моделях пацієнтів із частковими дефектами свідчать про деформацію обох зубних рядів у трансверзальній і сагітальній площинах унаслідок їхнього звуження або розширення, видовження або вкорочення. У всіх пацієнтів із дефектами зубних рядів були зміни довжини (здебільшого видовження) переднього відділу зубного ряду. У пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів деформується оклюзійна площина. Найчастіше визначали ввігнутість оклюзійної кривої. У всіх пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів спостерігали зміщення зубів, що обмежують дефект у мезіодистальному/медіолатеральному (ангуляція) та вестибуло-оральному (торк) напрямі.

Key words:

dentition, Spee curve, dental contact angles, dental angulation.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 72–78

Biometric analysis of the dental arches and teeth position in partially edentulous patients

B. M. Mirchuk, Ya. V. Maksymov

An edentulous state often causes changes in the dental arch shape first in the defect area, and then spreads to the entire dental arch. Secondary deformities of the tooth arches, which occur during pathological displacement of individual teeth, considerably complicate the clinical picture with partial tooth loss.

The objective of the work is to study the dental arch size and teeth position in the defect area in sagittal and transversal planes in adult partially edentulous patients.

Materials and methods. 32 partially edentulous patients aged from 20 to 60 years and older were examined. The diagnosis was based on Kennedy's classification. The dental arches size was determined by the methods of Pont and Korkhaus; the occlusal curve of Spee, contact angles and tooth angulation were assessed by diagnostic gypsum models (32 pairs). The patients were divided into 3 groups: Group 1 – 5 persons with defects only of the upper dental arch; Group 2 – 13 patients with defects only of the lower dental arch; Group 3 – 14 patients with defects of both upper and lower dental arch.

Results. The measurements of diagnostic models by Pont and Korkhaus methods indicated an active influence of dental arch defects on deformation of both dental arches: due to their narrowing or expansion in the transversal plane and elongation or shortening in the sagittal one. The upper dental arch defects had lesser influence on a change in dentition width, while the lower dental arch defects 4 times more actively promoted the progression of dentition deformation and the presence of both jaw defects was accompanied by the dentition deformation in all the cases. The presence of a dental arch defect even in one jaw affected a change in the dentition length within both jaws. The Spee curve intensity was significantly increased among patients with defects of both dental arches. Normal indicators of the contact angles and tooth angulation values in the area of dental defects were not revealed among the patients of all groups. The lower dental arch defects presence had a greater effect on a change in the

tooth contact angles than the upper dental arch defects presence. The degree of the values deviation from the normal angulation significantly exceeded the degree of the tooth contact angles deviation values.

Conclusions. The measurements of the width and length of dental arches using diagnostic models of partially edentulous patients indicated the deformation of both dental arches in the transversal and sagittal planes due to their narrowing or expansion, elongation or shortening. All the patients with dental defects had changes in length, predominantly an elongation, in the anterior region of the dental arch. The occlusal plane in the partially edentulous patients was deformed. The deep occlusal curve was mostly determined. There was a displacement of the teeth among all the partially edentulous patients. This displacement limited the defect in mesiodistal / mediolateral (angulation) and vestibular-oral (contact angles) direction.

Биометрический анализ зубных рядов и положения зубов у пациентов с частичными дефектами зубных рядов

Б. Н. Мирчук, Я. В. Максимов

Дефекты зубных рядов часто вызывают изменения формы зубной дуги сначала в зоне дефекта, а затем распространяются на весь зубной ряд. Вторичные деформации зубных дуг, которые возникают при патологическом смещении отдельных зубов, значительно усложняют клиническую картину при частичной потере зубов.

Цель работы – изучить у взрослых пациентов с частичными дефектами зубных рядов размеры зубных рядов и положение зубов в области дефекта, в сагиттальной и трансверсальной плоскостях.

Материалы и методы. Обследовали 32 пациентов с частичными дефектами зубных рядов в возрасте от 20 лет до 60 лет и старше. Диагноз устанавливали по классификации Кеннеди. На диагностических гипсовых моделях (32 пары) определяли размеры зубных рядов по методам Пона, Коркхауза, оценивали окклюзионную кривую Шпея, углы торка и ангуляции зубов. Пациентов поделили на 3 группы: I группа – 5 человек с дефектами только верхнего зубного ряда; II группа – 13 больных с дефектами только нижнего зубного ряда; III группа – 14 пациентов с дефектами верхнего и нижнего зубного ряда.

Результаты. Измерения диагностических моделей по методам Пона и Коркхауза указывают на активное воздействие дефектов зубных рядов на деформацию обоих зубных рядов: в трансверсальной плоскости за счет их сужения или расширения, в сагиттальной – удлинения или укорочения. Дефекты верхнего зубного ряда имеют меньшее влияние на изменение ширины зубных рядов, дефекты нижнего зубного ряда в 4 раза активнее способствуют прогрессированию деформаций зубных рядов, а наличие дефектов на обеих челюстях сопровождается деформацией зубных рядов во всех случаях. Наличие дефекта зубного ряда даже на одной челюсти влияет на изменение длины зубных рядов на обеих челюстях. Выраженность кривой Шпея существенно увеличивается с дефектами обоих зубных рядов. Не установлены нормальные показатели торка и ангуляции зубов в области дефектов зубных рядов у пациентов всех групп. Наличие дефектов нижнего зубного ряда имеет большее влияние на изменение торка зубов, чем наличие дефектов верхнего зубного ряда. Степень отклонения от нормы значений ангуляции значительно превосходит степень отклонений значений торка зубов.

Выводы. Измерения ширины и длины зубных рядов на диагностических моделях пациентов с частичными дефектами свидетельствуют о деформации обоих зубных рядов в трансверсальной и сагиттальной плоскостях за счет их сужения или расширения, удлинения или укорочения. У всех пациентов с дефектами зубных рядов установлены изменения длины (преимущественно удлинение) переднего отдела зубного ряда. У пациентов с частичными дефектами зубных рядов деформируется окклюзионная плоскость. Чаще всего определяли вогнутость окклюзионной кривой. У всех пациентов с частичными дефектами зубных рядов наблюдали смещение зубов, которые ограничивают дефект в мезиодистальном/медиолатеральном (ангуляция) и вестибуло-оральном (торк) направлении.

Ключевые слова:
зубной ряд, кривая Шпея, торк зубов, ангуляция зубов.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 72–78

Відомо, що порушення неперервності зубного ряду викликає аномальну перебудову форми зубної дуги, яка виникає спершу в зоні дефекту, а потім поширюється на весь зубний ряд. Надалі в патологічний процес перебудови форми зубного ряду залучається протилежний зубний ряд. В основі таких змін – вертикальне переміщення зубів, що втратили антагоністів, і нахил зубів у бік дефекту. Такі патологічні зміщення окремих зубів спричиняють вторинні деформації зубних дуг, що дуже ускладнює клінічну картину при частковій втраті зубів [1].

Відомості фахової літератури щодо поширеності та характеру зубоцелєпних деформацій дещо суперечливі: частота діагностованих деформацій зубних рядів, за різними даними, коливається від 45,0 до 95,5 %; деформації в горизонтальній площині трапляються в 46,3 % пацієнтів, у вертикальній площині – у 40,7 %, комбіновані деформації виявлені у 13 % осіб із дефектами зубних рядів. Медіальне зміщення опорних зубів виявили в 42,6 % випадків, оральне – в 16,1 %, вертикальне – в 10,9 %, комбіноване зміщення визначили у 18,4 % хворих. Дистальне зміщення зубів у ділянці дефекту зубного ряду спостерігали у 8,4 %

пацієнтів, вестибулярне переміщення – у 3,6 %, поворот зубів мали 0,5 % обстежених [2–5]. Саме тому, на нашу думку, важливим є вивчення характеристик вторинних деформацій, особливо тих, що визначають зміни форми зубних дуг і положення окремих зубів, які обмежують дефекти зубних рядів у сагітальній і трансверсальній площинах, для визначення оптимальної тактики протетичного лікування.

Мета роботи

Вивчити в дорослих пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів розміри зубних рядів і положення зубів у ділянці дефекту, в сагітальній і трансверсальній площинах.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили клінічне обстеження 32 пацієнтів з частковими дефектами зубних рядів віком від 20 до 60 років і старших, які звернулися за ортопедичним лікуванням дефектів зубних рядів до Університетської клініки За-

Таблиця 1. Локалізація дефектів зубних рядів за Кеннеді

Група пацієнтів	I клас Кеннеді	II клас Кеннеді	III клас Кеннеді	IV клас Кеннеді
I	–	1	4	–
II	–	4	9	–
III	–*/1**	2*/3**	11*/10**	1*/–**
Разом	–*/1**	3*/7**	15*/19**	1*/–**

*: дефекти верхнього зубного ряду; **: дефекти нижнього зубного ряду.

порізького державного медичного університету та Запорізької обласної клінічної стоматологічної поліклініки. Дефекти зубних рядів діагностували за класифікацією Кеннеді [6]. Кожному пацієнтові зняли відбитки верхньої та нижньої щелепи. На діагностичних гіпсових моделях (32 пари) визначали розміри зубних рядів за методами Пона, Коркхауза та оцінювали оклюзійну площину за величиною кривої Шпея [7,8].

Під час аналізу положення зубів вимірювали кути торка та ангуляції зубів за допомогою транспортира з рухомим вказівником, який закріплений у центрі його шкали, що дає змогу вимірювати кути в мезіодистальному (медіолатеральному) і вестибуло-оральному напрямі. Кути ангуляції зубів визначали за кутом між довгою віссю коронки (оцінюючи з губного або щічного боку) та лінією, яка є перпендикулярною до оклюзійної площини. Кути торка (інклинації) зубів визначали за кутом, який утворювався лінією, перпендикулярною оклюзійній площині та лінією, що проведена через середину губної або щічної довжини осі клінічної коронки зуба під час оцінювання з медіального або дистального боку [8]. Результати вимірювань значень кутів торка й ангуляції порівнювали зі значеннями норми цих кутів за Ротом [9].

Пацієнтів поділили на 3 групи: I – 5 осіб (2 жінки і 3 чоловіки), які мали дефект тільки верхнього зубного ряду; II група – 13 хворих (8 жінок і 5 чоловіків), які мали дефект лише нижнього зубного ряду; III група – 14 пацієнтів (8 жінок і 6 чоловіків), які мали дефекти верхнього та нижнього зубного ряду.

Дослідження здійснили, дотримуючись етичних норм виконання наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

В обстежених пацієнтів дефекти зубних рядів частіше діагностували на нижній щелепі – 27 (84,3 %) випадків проти 19 (59,3 %) на верхній. У всіх групах найбільше пацієнтів було з одностороннім включенням дефектом у бічному відділі зубного ряду (III клас за Кеннеді) (табл. 1).

У III групі 4 пацієнти мали різні класи дефектів водночас: дефект I класу нижнього зубного ряду та дефект III класу верхнього зубного ряду – 1 особа; дефект II класу верхнього зубного ряду та дефект III класу нижнього зубного ряду – 1 пацієнт; дефекти II класу на обох зубних рядах – 1 хворий; 1 особа мала дефект II класу нижнього зубного ряду та дефект III класу верхнього зубного ряду; 1 особа – дефект II класу нижнього зубного ряду та дефект IV класу верхнього зубного ряду; 9 пацієнтів мали дефекти III класу на обох зубних рядах. Пацієнтів з відсутністю зубів, у ділянці яких виконували

біометричне вимірювання, в розрахунок не включали через неможливість вірогідного вимірювання.

Вимірювання діагностичних моделей за методом Пона (табл. 2) показало, що тільки в 3,8 % пацієнтів із дефектами зубних рядів показники ширини зубних рядів відповідали нормі. Незначні відхилення – до 10,0 % порівняно з нормою – трансверзальних розмірів зубних рядів мали 75,4 % обстежених. Значні відхилення – від 10,1 % до 20,0 % – виявили в 17,0 % пацієнтів. Суттєві відхилення – 20,1 % і більше – ширини зубних рядів визначили у 4,8 % осіб.

Аналізуючи результати вимірювань зубних рядів за методом Пона, виявили, що в пацієнтів I групи в ділянці верхніх премолярів нормальна ширина зубних рядів була у 33,3 % випадках, а в 66,7 % пацієнтів виявили незначне звуження. В ділянці перших верхніх молярів у всіх обстежених спостерігали незначне звуження (50 % випадків) або незначне розширення (50 % випадків) верхнього зубного ряду.

Під час вимірювання моделей нижньої щелепи в пацієнтів I групи спостерігали відхилення трансверзальних розмірів зубних рядів навіть за відсутності дефектів. Незначне звуження зубних рядів у ділянці нижніх премолярів виявили у 25,0 %, а значне звуження було в половині пацієнтів. Кожний четвертий обстежений мав суттєве розширення нижнього зубного ряду в ділянці премолярів. У ділянці нижніх молярів помітили різке збільшення кількості деформацій ширини зубної дуги. Незначне розширення спостерігали в кожного п'ятого пацієнта. Значне розширення виявили у 20,0 % осіб і суттєве розширення також визначено у 20,0 %. Незначне звуження зубних рядів спостерігали в 40,0 % пацієнтів.

У результаті вимірювань діагностичних моделей пацієнтів II групи, де дефекти діагностували тільки на нижній щелепі, визначили різноманітнішу картину відхилень. У ділянці нижніх премолярів нормальні розміри зубних рядів були у 8,3 % пацієнтів. Незначне звуження в ділянці премолярів виявили в половині обстежених, значне звуження – у 8,3 % осіб. У тій самій ділянці зубних рядів незначне розширення мали 8,3 %, а значне розширення встановили в кожного четвертого пацієнта. У ділянці нижніх молярів у всіх пацієнтів спостерігали незначне розширення зубних рядів.

Незначне звуження в ділянці верхніх премолярів виявили в 41,7 % випадків, значне звуження мав кожен четвертий пацієнт. Незначне розширення визначили у 33,3 % обстежених. У ділянці перших молярів верхньої щелепи незначне розширення виявили у 30,8 % осіб, 7,7 % мали значне розширення. В більшості пацієнтів (53,8 %) II групи в ділянці верхніх перших молярів спостерігали незначне звуження, 7,7 % обстежених мали значне звуження.

Таблиця 2. Аналіз діагностичних моделей за методом Пона

Вимірювання	Група	Кількість пацієнтів (%)						
		Норма (%)	Ступінь звуження			Ступінь розширення		
			Незначний (до 10 %)	Значний (від 10,1 % до 20,0 %)	Суттєвий (понад 20,1 %)	Незначний (до 10 %)	Значний (від 10,1 % до 20,0 %)	Суттєвий (понад 20,1 %)
14–24	I	33,3	66,7	–	–	–	–	–
	II	–	41,7	25,0	–	33,3	–	–
	III	–	44,4	11,1	–	44,4	–	–
16–26	I	–	50,0	–	–	50,0	–	–
	II	–	53,8	7,7	–	30,8	7,7	–
	III	–	66,7	–	–	16,7	16,7	–
34–44	I	–	25,0	50,0	–	–	–	25,0
	II	8,3	50,0	8,3	–	8,3	25,0	–
	III	–	61,5	7,7	–	15,4	7,7	7,7
36–46	I	–	40,0	–	–	20,0	20,0	20,0
	II	–	–	–	–	100	–	–
	III	НВ*	НВ*	НВ*	НВ*	НВ*	НВ*	НВ*
Разом (%)		3,8	45,4	10,0	–	30,0	7,0	4,8

*: неможливо визначити через відсутність одного або обох перших молярів.

Таблиця 3. Аналіз діагностичних моделей за методом Коркхауза

Вимірювання	Група	Кількість пацієнтів (%)						
		Норма (%)	Ступінь вкорочення			Ступінь видовження		
			Незначний (до 10 %)	Значний (від 10,1 % до 20,0 %)	Суттєвий (понад 20,1 %)	Незначний (до 10 %)	Значний (від 10,1 % до 20,0 %)	Суттєвий (понад 20,1 %)
Верхня щелепа	I	–	66,7	–	–	33,3	–	–
	II	–	41,7	25	–	33,3	–	–
	III	–	33,3	22,2	–	22,2	11,1	11,1
Нижня щелепа	I	–	20	60	–	20	–	–
	II	–	53,8	7,7	–	30,8	7,7	–
	III	–	46,2	–	–	23,1	15,4	15,4
Разом (%)		–	43,6	19,2	–	27,1	5,7	4,4

Пацієнти III групи – з дефектами зубних рядів на обох щелепах – у ділянці верхніх перших премолярів мали незначне звуження у 44,4 % випадків, у 11,1 % було значне звуження. Незначне розширення виявили у 44,4 % випадків. У ділянці верхніх молярів найчастіше визначали незначне звуження – у 66,7 % обстежених. Незначне (16,7 % випадків) і значне (16,7 % випадків) розширення визначали однаково часто. У ділянці нижніх премолярів у більшості пацієнтів (61,8 % осіб) спостерігали незначне звуження зубних рядів. Значне звуження виявили у 7,7 % випадків. Незначне розширення встановили у 15,4 % пацієнтів, а значне (7,7 % осіб) і суттєве (7,7 % осіб) розширення діагностували в однакової кількості обстежених. Трансверзальні розміри зубних рядів у ділянці перших молярів виміряти не вдалося через відсутність одного або двох молярів на нижній щелепі в усіх пацієнтів III групи.

Вимірювання діагностичних моделей за методом Коркхауза (табл. 3) у пацієнтів I групи показало, що незначне (до 10 %) вкорочення переднього відрізка верхнього зубного ряду виявили в 60 % пацієнтів, а незначне (до 10 %) видовження – у 33,3 %. На нижній щелепі в кожного десятого пацієнта спостерігали незначне вкорочення переднього відрізка зубного ряду, значне (від 10,1 % до 20,0 %) вкорочення – у 60,0 %. Незначне видовження нижнього зубного ряду виявили в кожному п'ятому випадку.

Помітили збільшення виразності деформацій у пацієнтів II групи порівняно з пацієнтами I групи. Незначне вкорочення верхнього зубного ряду було в кожного п'ятого пацієнта, значне вкорочення – в кожного четвертого. Незначне видовження верхнього зубного ряду було у третини обстежених осіб. На нижній щелепі більшість (53,8 %) пацієнтів мала незначне вкорочення переднього відділу зубного ряду, майже третина (30,8 %) – незначне видовження. Значне (7,7 %) вкорочення та значне (7,7 %) видовження нижнього зубного ряду встановили в однакової кількості осіб.

Аналіз діагностичних моделей пацієнтів III групи показав зростання виразності деформацій порівняно з двома попередніми групами. Збільшилася кількість пацієнтів зі значним і суттєвим видовженням зубних рядів унаслідок деформації оклюзійної площини та компенсаторного зміщення фронтальних зубів у вестибулярному напрямі. Незначне вкорочення верхнього зубного ряду спостерігали у третини пацієнтів. Значне вкорочення було у 22,2 % випадків. Незначне видовження виявили також у 22,2 % осіб, значне та суттєве видовження мали по 11,1 %. Подібні результати були і на нижній щелепі: 46,2 % мали незначне вкорочення зубного ряду, 23,2 % – незначне видовження. Значне видовження було в 15,4 % осіб, також у 15,4 % випадків встановили суттєве видовження.

Таблиця 4. Аналіз ступеня виразності оклюзійної площини. Крива Шпея

Вимірювання	Група	Норма 0 ± 2 мм (%)	Кількість пацієнтів, які мають відхилення від норми (%)					
			Ввігнутість			Випуклість		
			Незначна (2,1–4,0 мм) %	Значна (4,1–6,0 мм) %	Суттєва (понад 6 мм) %	Незначна (2,1–4,0 мм) %	Значна (4,1–6,0 мм) %	Суттєва (понад 6 мм) %
Правий бік	I	40	40	20	–	–	–	
	II	8,3	75	16,7	–	–	–	
	III	20	30	50	–	–	–	
Лівий бік	I	60	–	40	–	–	–	
	II	–	66,7	16,7	–	16,7	–	
	III	27,3	54,5	9,1	9,1	–	–	
Разом (%)		25,9	44,4	25,4	1,5	–	2,8	

Таблиця 5. Порушення торка зубів у ділянці дефекту зубного ряду

Група	Норма	Відхилення від норми (%)				
		До 5°	6–10°	11–15°	16–20°	Понад 20°
I	–	–	80,0	20,0	–	–
II	–	15,4	7,7	23,1	46,2	7,7
III	–	–	7,1	50,0	21,4	21,4
Разом (%)	–	5,1	31,6	31,0	22,5	9,7

Таблиця 6. Порушення ангуляції зубів у ділянці дефекту зубного ряду

Група	Норма	Відхилення від норми (%)				
		До 5°	6–10°	11–15°	16–20°	понад 20°
I	–	–	60	20	–	20
II	–	–	15,4	23,1	7,7	53,8
III	–	7,1	–	–	7,1	85,7
Разом (%)	–	2,4	25,1	14,4	4,9	53,2

Аналіз ступеня виразності кривої Шпея (табл. 4) показав, що в межах норми оклюзійна площина була у 25,9 % пацієнтів. У 44,4 % осіб були незначні відхилення від норми, у 28,2% – значні, в 1,5 % – суттєві зміни кривої Шпея.

Аналізуючи форму оклюзійної площини (табл. 4) у пацієнтів I групи з правого боку, виявили норму в 40,0 % випадків. Незначну ввігнутість кривої Шпея встановили в 40,0 %, значну також у 20,0% обстежених. З лівого боку крива Шпея була в межах норми в 60,0 % пацієнтів, у 40,0 % встановлена виражена ввігнутість оклюзійної кривої.

У пацієнтів II групи тільки 8,3 % пацієнтів форма оклюзійної кривої з правого боку відповідала нормі. Незначна ввігнутість кривої Шпея була в 75,0 % осіб, значна – у 16,7 %. З лівого боку в більшості пацієнтів (66,7 %) встановили незначну ввігнутість кривої Шпея, в 16,7 % була значна ввігнутість, у 16,7 % – значна випуклість.

У III групі пацієнтів із правого боку нормальна крива Шпея виявлена в кожного п'ятого. Незначні відхилення ввігнутості оклюзійної кривої від показників норми були у 30,0 % осіб, у половини обстежених – значні. З правого боку нормальну форму оклюзійної кривої виявили у 27,3 % пацієнтів. Більш ніж половина осіб (54,5%) мали незначні відхилення ввігнутості, 9,1 % мали значні параметри ввігнутості кривої Шпея. У 9,1 % зміни ввігнутості оклюзійної кривої були суттєвими.

Вимірюючи торк зубів у ділянці дефектів зубних рядів, не виявили нормальні показники в пацієнтів усіх груп (табл. 5).

У I групі (табл. 5) 80,0 % пацієнтів у ділянці дефекту зубного ряду мали відхилення торка зубів від 6° до 10°; 20 % – від 11° до 15°.

У II групі спостерігали значне збільшення вестибуло-орального нахилу зубів, що обмежують дефекти зубних рядів: відхилення торка зубів від норми на 11–15° градусів визначили у 23,1 % пацієнтів, на 16–20° – в 46,2 % хворих, а в 7,7 % осіб кут нахилу зубів переважав 20°.

У половини пацієнтів III групи значення торка зубів у ділянці дефекту відрізнялися від норми на 11–15°, на понад половину зменшилися значення торка з відхилення 16–20°, у 2,8 раза збільшилася кількість зубів із відхиленнями понад 20° порівняно зі значеннями торка зубів у пацієнтів II групи.

В усіх групах відхилення від норми в межах 5° спостерігали у 5,1 % осіб. Відхилення 6–10° виявили у 31,6 % випадків, порушення торка від 11° до 15° – у 31,0 % пацієнтів, зміна кута від 16° до 20° – у 22,5% хворих, відхилення понад 20° діагностували в 9,7 % обстежених.

Вимірюючи ангуляцію зубів у ділянці дефектів зубних рядів не виявили нормальні показники в пацієнтів усіх груп (табл. 6).

Пацієнти I групи мали відхилення ангуляції зубів у ділянці дефекту зубних рядів від 6° до 10° у 60,0 % випадків. У кожного п'ятого пацієнта показники ангуляції зубів переважали норму на 16–20°, у 20,0 % осіб – понад 20°.

У пацієнтів II групи у 2,7 раза (до 53,8%) збільшилася кількість випадків відхилень значень ангуляції зубів, які обмежують дефекти зубних рядів, на 20° і більше.

У III групі значно більша кількість осіб (85,7%) з відхиленнями ангуляції зубів у ділянці дефектів зубних рядів на 20° і більше. Відхилення ангуляції зубів у межах 16–20° у пацієнтів II та III груп залишилися приблизно на одному рівні – 7,7 % і 7,1 % осіб відповідно.

Обговорення

Отже, спостерігали активний вплив дефектів зубних рядів на деформацію обох зубних рядів у трансверзальній площині внаслідок їхнього звуження або розширення [1]. Дефекти верхнього зубного ряду мають менший вплив на зміну ширини зубних рядів, дефекти нижнього зубного ряду вчетверо активніше спричиняють прогресування деформації зубних рядів, а наявність дефектів на обох щелепах супроводжується деформацією зубних рядів у всіх випадках. Так, третина пацієнтів із дефектами зубних рядів тільки на верхній щелепі мала нормальну ширину зубної дуги, а серед пацієнтів із дефектами обох зубних рядів не було жодного випадку, де ширина зубного ряду відповідає нормі.

Антропометричний аналіз діагностичних моделей пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів у всіх групах показав відхилення довжини зубних рядів від показників норми за Коркхаузом у всіх пацієнтів: 77,1 % хворих мали незначні відхилення від норми, 24,9 % – значні відхилення, 4,4 % – суттєві відхилення [2]. Отже, можна говорити про прогресивний вплив наявності дефектів зубного ряду на розвиток вторинних деформацій зубних рядів від I до III групи, переважно внаслідок видовження. Наявність дефекту зубного ряду тільки на одній щелепі впливає на зміну довжини зубних рядів на обох щелепах.

Вивчаючи ступінь виразності кривої Шпея, звернули також увагу на активний вплив дефектів зубних рядів на зміну форми оклюзійної кривої та розвиток деформацій зубних дуг, що збільшується від I до III групи. Наявність дефектів нижнього зубного ряду має більший вплив на зміну торка зубів, ніж наявність дефектів верхнього зубного ряду. Поєднання дефектів верхнього та нижнього зубного ряду викликає виразніші відхилення торка зубів від норми.

Привертає увагу зростання виразності відхилень значень ангуляції зубів, які обмежують дефекти зубних рядів, від I до II та III груп [3]. Очевидно, ступінь відхилення від норми значень ангуляції значно переважає ступінь відхилень значень торка зубів. Напевно, це зумовлено перерозподілом жувального навантаження в ділянках дефектів зубних рядів із переважанням у мезіодистальному/медіолатеральному напрямі, ніж у вестибуло-оральному [4–5]. Крім того, нахил зубів у вестибуло-оральному напрямі стримується одночасним тиском на зуби м'язів язика з орального боку та м'язів губ і щік із вестибулярного боку. Результати дослідження зіставні з даними досліджень авторів, які вивчали вторинні деформації в пацієнтів із дефектами зубних рядів.

Висновки

1. Вимірювання ширини та довжини зубних рядів на діагностичних моделях пацієнтів із частковими дефектами свідчать про деформацію обох зубних рядів

у трансверзальній та сагітальній площинах унаслідок звуження або розширення, видовження або вкорочення.

2. Дефекти верхнього зубного ряду менше впливають на трансверзальні розміри зубних рядів, наявність дефектів нижнього зубного ряду вчетверо частіше супроводжується деформацією зубних рядів, а дефекти на обох щелепах завжди змінюють ширину зубних рядів.

3. У всіх пацієнтів із дефектами зубних рядів були зміни довжини, переважно видовження, переднього відділу зубного ряду. Навіть наявність дефекту тільки одного зубного ряду викликає сагітальні деформації обох зубних рядів.

4. У пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів деформується оклюзійна площина. Найчастіше визначили ввігнутість оклюзійної кривої від 2,1 мм до 4,0 мм (у 44,4 % випадків) і від 4,1 мм до 6,0 мм (у 25,4 %).

5. У всіх пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів спостерігали зміщення зубів, що обмежують дефект у мезіодистальному/медіолатеральному (ангуляція) та вестибуло-оральному (торк) напрямі. Здебільшого відхилення від норми значень ангуляції зубів у ділянці дефекту були більшими, ніж значення торка цих самих зубів. Отже, дефекти зубного ряду нижньої щелепи мають значно більший вплив на формування вторинних деформацій, ніж дефекти на верхній щелепі. Активніше вторинні деформації розвиваються за наявності дефектів зубних рядів на обох щелепах одночасно.

Перспективи подальших досліджень. Важливим є продовження вивчення впливу дефектів зубних рядів на функцію жувальних м'язів, рухів нижньої щелепи, положення язика тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 06.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.05.2019

Відомості про авторів:

Мірчук Б. М., д-р мед. наук, професор каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Максимов Я. В., здобувач наукового ступеня канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Mirchuk B. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Orthodontics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Maksymov Ya. V., MD, Postgraduate student, Assistant of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мирчук Б. Н., д-р мед. наук, профессор каф. ортодонтии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Максимов Я. В., соискатель, ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Вторинні деформації зубних рядів : монографія / М. Д. Король та ін. 2ге вид. Полтава. 2016. 111 с.
- [2] Ковалюк А. В., Ожоган З. Р. Зубощелепні деформації як ускладнення несвоєчасного протезування, їх характеристика, поширеність, наслідки. *Архів клінічної медицини*. 2013. № 1. С. 4244.
- [3] Частота возникновения и анатомо-топографическая характеристика вторичных зубочелюстных аномалий и деформаций у лиц молодого возраста г. Ивано-Франковска и Тернополя с малыми включенными дефектами зубных рядов / Лабунец О. В. и др. *Галицький лікарський вісник*. 2014. Т. 21, № 2. С. 43-46.
- [4] Распространенность, интенсивность, структура, тенденции развития малых включенных дефектов зубных рядов у лиц молодого возраста и их осложнений / В. А. Лабунец и др. *Вісник стоматології*. 2013. № 1. С. 93-100.
- [5] Пехньо В. В. Поширеність дефектів зубних рядів у вагітних. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4. Т. 2. С. 270-272.
- [6] Nallaswamy D. *Textbook of prosthodontics*. 2nd ed. New Delhi. London. Panama : Jaypee. The Health Sciences Publisher. 2017. 1550 p.
- [7] Phulari B. *History of Orthodontics*. New Delhi. London. Philadelphia. Panama : Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2013. 263 p.
- [8] Marwah N. *Textbook of pediatric dentistry*. New Delhi. London. Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2017. 1120 p.
- [9] Variable Torque Prescription: State of Art / Lacarbonara M. et al. *The Open Dentistry Journal*. 2015. Vol. 9. P. 60-64. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010060>

References

- [1] Korol, M. D., Nidzelskyi, M. Ya., Korol, D. M., & Dorubets, A. D. (2016). Vtorynni deformatsii zubnykh riadiv [Secondary deformations of dentitions]. (2nd ed.). Poltava. [in Ukrainian].
- [2] Kovalyuk, A. V., & Ozhohan Z. R. (2013). Zuboshchepelni deformatsii yak uskladnennia nesvoiechasnoho protezuvannia, yikh kharakterystyka, poshyrenist, naslidky [Jaw deformations as a complication of late prosthesis, their characteristics, prevalence, consequences]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, (1), 42-44. [in Ukrainian].
- [3] Labunets, O. V., Denha, O. V., Labunets, V. A., Dieva, T. V., Lepskii, V. V., Lepskii, V. V., & Romanova, Yu. H. (2014). Chastota vznikhovniya i anatomo-topograficheskaya kharakteristika vtorichnykh zubochelyustnykh anomalii i deformatsii u lits molodogo vozrasta gg. Ivano-Frankovska i Ternopolya s malymi vkluchennymi defektami zubnykh ryadov [The Incidence and Anatomic-and-Topographical Characteristics of the Secondary Dentition Anomalies and Deformities in Young Persons of Ivano-Frankivsk and Ternopil with Small Defects of the Dentition]. *Galician Medical Journal*, 21(2), 42-46. [in Russian].
- [4] Labunets, V. A., Dieva, T. V., Semionov, E. I., Diev, E. V., Kulikov, M. S., Lepskij, V. V., Lepskij, V. V., Rozhkova, N. V., Labunets, O. V., & Shablji, V. F. (2013). Rasprostranennost', intensivnost', struktura, tendentsii razvitiya malykh vkluchennykh defektov zubnykh ryadov u lits molodogo vozrasta i ikh oslozhnenii [The prevalence, intensity, structure, tendency of development of minor bounded edentulous spaces in young patients and their complications]. *Visnyk stomatologii*, (1), 93-100. [in Russian].
- [5] Pekhhno, V. V. (2016). Poshyrenist defektiv zubnykh riadiv u vahitnykh [The prevalence of defects of dentition of pregnant women]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4(2), 270-272. [in Ukrainian].
- [6] Nallaswamy, D. (2017). *Textbook of prosthodontics*. (2nd ed.). New Delhi. London. Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- [7] Phulari, B. (2013). *History of Orthodontics*. New Delhi. London. Philadelphia. Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- [8] Marwah, N. (2017). *Textbook of pediatric dentistry*. New Delhi. London. Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- [9] Lacarbonara, M., Accivile, E., Abed, M., Dinoi, M., Monaco, A., Marzo, G., & Capogreco, M. (2015). Variable Torque Prescription: State of Art. *The Open Dentistry Journal*, 9, 60-64. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010060>

Гормонально-метаболическі особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб

I. A. Жабченко*^{1,A,E,F} , Н. Г. Корнієць^{2,A,E} , С. В. Тертична-Телюк^{2,B,C,D} 

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Важливими чинниками, що визначають фізіологічність перебігу вагітності, є психоемоційний, нутритивний стан вагітної та фетоплацентарний комплекс. Складні соціально-економічні умови, екологічні негаразди, перебування в умовах персистентного стресу внаслідок військового конфлікту на сході України негативно відбиваються на показниках здоров'я вагітних і їхніх дітей.

Мета роботи – визначення особливостей психоемоційного стану та пов'язаних з ним змін у продукції гормонів плаценти та мікронутрієнтів у вагітних-переміщених осіб для удосконалення програми антенатального спостереження.

Матеріали та методи. Здійснили динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних (основна група) – переміщених осіб і 39 вагітних (контрольна група), які мешкали постійно на підконтрольній Україні території. Вагітні обрані в довільному порядку в терміні гестації понад 22 тижні. Вагітних обстежували (клініко-лабораторне та спеціальне акушерське) відповідно до вимог стандартів якості згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 417 від 15.07.2011 р. Психоемоційний стан вагітних, яких обстежили, оцінювали за допомогою скринінгу шляхом клінічних інтерв'ю разом із рутинним опитуванням. Анкети, які містили питання тесту Спілбергера в модифікації Ханіна, складені заздалегідь. Концентрацію магнію та кальцію в сироватці крові визначали колориметричним методом, плацентарних (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген) гормонів – методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Результати. Виявили підвищення концентрації естрадіолу та відносно зниження прогестерону та плацентарного лактогену, зсув естроген-прогестеронової рівноваги в бік відносної гіперестрогенії; мікронутритивний дисбаланс із суттєвим зсувом кальцієво-магнієвої рівноваги в бік кальцію на тлі вірогідного зниження концентрації сироваткового магнію. Визначили тривожно-депресивні стани з високими рівнями реактивної та особистісної тривожності, що перевищують середньостатистичні показники у групі контролю в 3,9 і 2,2 рази.

Висновки. Гормонально-метаболическі порушення у вагітних серед внутрішньо переміщених осіб є біохімічними маркерами плацентарної дисфункції, свідчать про доцільність комплексної прекоцепційної підготовки з залученням психолога та включенням у програму антенатального спостереження таких жінок профілактичних заходів, як-от тривалої прогестеронової та магнієвої підтримки під час вагітності у програмі антенатального моніторингу.

Ключові слова:

вагітність, стрес, мати – плід обмін, магній, вагітні-переміщені особи, плацентарні гормони.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 79–85

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194541

*E-mail: izhab@ukr.net

Hormonal and metabolic features of the placental complex in pregnant women-displaced persons

I. A. Zhabchenko, N. H. Korniets, S. V. Tertychna-Teliuk

Important factors that determine the physiology of pregnancy are psycho-emotional, micronutritive state of a pregnant woman and fetoplacental complex. Complicated socio-economic conditions, environmental problems, staying in conditions of persistent stress as a result of a military conflict in the east of Ukraine have a negative impact on the health indicators of pregnant women and their children.

The aim of this study was to determine the peculiarities of the psycho-emotional state and associated changes in the production of placental hormones and micronutrients in pregnant women-displaced persons for further improvement of the antenatal observation program.

Materials and methods. To perform the tasks of the study, a dynamic prospective clinical and paraclinical examination of 96 pregnant women (the main group) – displaced persons and 39 pregnant women (the control group) living permanently in the territory controlled by Ukraine, who were enrolled randomly in the period of gestation after 22 weeks. All pregnant women were examined (clinical-laboratory and special obstetrical examinations) according to the requirements of the quality standards as required by the Order of the Healthcare Ministry of Ukraine No 417 of 15.07.2011. The evaluation of psycho-emotional state of examined pregnant women was conducted with the help of screening by performing clinical interviews together with routine questioning. The questionnaires containing the questions of Spielberger's tests in the modification of Khanin were developed in advance. The concentration of calcium, magnesium in blood serum was determined by colorimetric method, placental (estradiol, progesterone, placental lactogen) hormones were determined by solid-phase enzyme immunoassay.

Results. It was found an increase in the concentration of estradiol and a decrease in progesterone and placental lactogen, shift in estrogen-progesterone equilibrium towards a relative hyperestrogenia; micronutritive imbalance with a significant shift in calcium-magnesium equilibrium towards calcium along with significant changes in the concentration of serum magnesium as well as anxiodepressive states with high levels of state and trait anxiety which were 3.9 and 2.2 times, respectively, higher than average statistical indices in the control group.

Key words:

pregnancy, stress, maternal – fetal exchange, magnesium, pregnant-displaced persons, placental hormones.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 79–85

Conclusions. The hormonal and metabolic disorders revealed in pregnant internally displaced persons are biochemical markers of placental dysfunction indicating the feasibility of comprehensive pre-conception training with a psychologist involvement and preventive measures inclusion as a long-term progesterone and magnesium support during pregnancy in the programs of such women antenatal monitoring.

Ключевые слова:

беременность, стресс, мать – плод обмен, магний, беременные-переселенцы, плацентарные гормоны.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 79–85

Гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса у беременных-перемещенных лиц

И. А. Жабченко, Н. Г. Корниец, С. В. Тertyчная-Телюк

Важные факторы, определяющими физиологическое течение беременности, – психоэмоциональное состояние, нутритивный статус беременной и фетоплацентарный комплекс. Сложные социально-экономические условия, экологические проблемы, пребывание в условиях персистирующего стресса в результате военного конфликта на востоке Украины негативно отражаются на показателях здоровья беременных и их детей.

Цель работы – определение особенностей психоэмоционального состояния и связанных с ним изменений в продукции гормонов плаценты и микронутриентов у беременных-перемещенных лиц для совершенствования программы антенатального наблюдения.

Материалы и методы. Проведено динамическое проспективное клиничко-параклиническое обследование 96 беременных (основная группа) – вынужденных переселенцев, а также 39 беременных (контрольная группа), постоянно проживающих на территории, находящейся под контролем Украины. Беременные включены в исследование в произвольном порядке в сроке гестации более 22 недель. Все женщины проходили обследование (клиничко-лабораторное и специальное акушерское) по требованиям стандартов качества в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 15.07.2011 г. № 417. Психоэмоциональное состояние обследованных беременных оценивали с помощью скрининга путем проведения клинических интервью параллельно с рутинным опросом. Анкеты, которые содержали вопросы теста Спилбергера в модификации Ханина, составлены заранее. Концентрацию кальция, магния в сыворотке крови определяли колориметрическим методом, плацентарные (эстрадиол, прогестерон, плацентарный лактоген) гормоны определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено увеличение концентрации эстрадиола и снижение прогестерона и плацентарного лактогена, смещение эстроген-прогестеронового равновесия в сторону относительной гиперэстрогении; микроэлементный дисбаланс при значительном смещении кальциево-магниевого равновесия в сторону кальция на фоне значительных изменений концентрации магния в сыворотке крови и тревожно-депрессивных состояний с высоким уровнем реактивной и личностной тревожности выше средних статистических показателей в контрольной группе в 3,9 и 2,2 раза соответственно.

Выводы. Гормональные и метаболические нарушения у беременных среди вынужденных переселенцев – биохимические маркеры плацентарной дисфункции, которые указывают на целесообразность комплексного предконцепционного наблюдения с привлечением психолога и включением профилактических мероприятий в виде длительной прогестероновой и магниевой поддержки во время беременности в программы антенатального мониторинга.

Складні соціально-економічні умови, екологічні негаразди, перебування в умовах персистентного стресу внаслідок військового конфлікту на сході України негативно відбиваються на показниках здоров'я вагітних, породіль і їхніх дітей. Водночас умови внутрішньоутробного розвитку плода – найбільш значущі для прийдешнього життя вже дорослої людини. Виходячи з цього, пріоритетним напрямом сучасного акушерства в Україні є профілактика акушерських ускладнень гестації, що є причиною материнської та високого рівня перинатальної захворюваності, а також зростання дитячої смертності. За даними багатьох авторів [1–4], стрес – неспецифічна реакція організму або адаптаційний синдром, що розвивається під впливом різних інтенсивних або нових впливів (сильного фізичного навантаження, психоемоційної травми). Ганс Сельє ще в 1936 р. повідомив про взаємозв'язок між факторами стресу (травма, інфекція, тривога, холод тощо) та розвитком одноманітної неспецифічної реакції, яка полягає у стимуляції наднирникових залоз, атрофії тиміко-лімфатичної системи, виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту. Науковці розрізняють кілька видів стресу: еустрес (викликаний позитивними емоціями), дистрес (результат тривалого впливу несприятливого фактора або сильного потрясіння – найбільш згубний тип стресу, бо з ним організм не може впора-

тися самостійно, що призводить до важких фізичних і психологічних наслідків), емоційний (психоемоційні переживання людьми різних життєвих ситуацій, коли на тривалий час обмежується задоволення соціальних і біологічних потреб) і психологічний (стан надзвичайного психологічного напруження та дезорганізації поведінки в суспільстві в результаті впливу екстремальних факторів) [1–4]. Також розрізняють гострий і хронічний стрес. Під час гострого стресу захисні функції організму вмикаються на короткий час, а в час хронічного, тривалого стресу травматичний фактор впливає довше, що призводить до певних порушень у стані здоров'я людини, яка відчуває цей вплив. Отже, постійний вплив психологічного фактора, складні соціально-побутові умови, неефективна система охорони здоров'я відіграють важливу роль у погіршенні як соматичного, так і психічного здоров'я та імунітету саме вагітних-переміщених осіб, які постійно перебувають у стані тривалого стресу.

Суттєву роль під час вагітності відіграє плацента, що має підтримувати фізіологічну рівновагу між матір'ю та ненародженою дитиною [2,5,6]. Виходячи з цього, тільки фізіологічний рівень гормонів плаценти забезпечує задовільні умови прикріплення морули, гармонійний розвиток плода та фізіологічність пологів. Останніми роками зросла кількість досліджень, які вка-

зують на суттєвий негативний вплив стресу на продукцію гормонів плацентою, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушеннями кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами в самій плаценті [2,7,8]. Психічне напруження, страх, конфлікти (зокрема військові), небезпека для життя, тривога, депресія підвищують ризик акушерських ускладнень [2,9,10]: прееклампсії (46,3 %), плацентарної дисфункції (56,65 %), невиношування (10,9 %) і недоношування (16,6 %) вагітності. Отже, психоемоційне навантаження, котре притаманне стресу, стимулює активну негативну відповідь на це з боку плаценти.

Саме в цьому аспекті вивчення психоемоційного стану вагітних і його вплив на розвиток вагітності у жінок, які перебувають в зоні військової агресії, привернуло нашу увагу.

Мета роботи

Визначення особливостей психоемоційного стану та пов'язаних із ним змін у продукції гормонів плаценти та мікронутрієнтів у вагітних-переміщених осіб для удосконалення програми антенатального спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети після підписання інформованої згоди здійснили динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних (основна група) – переміщених осіб (ВПО) в терміні гестації 22–23 та 31–32 тижні, які перебували на лікуванні у зв'язку з загрозою передчасних пологів, анемією вагітності, загостренням хронічної соматичної патології, розвитком плацентарної дисфункції у відділенні патології вагітності ЦБМЛ м. Рубіжне та перинатальному центрі м. Сєвєродонецьк Луганської області. У контрольну групу включили 39 вагітних жінок, мешканок підконтрольних Україні територій, яких обрали в довільному порядку проспективного дослідження. Критерії виключення вагітних із дослідження: відсутність згоди на участь, декомпенсована соматична патологія та важкий ступінь прееклампсії під час включення у групи дослідження.

Усім вагітним здійснили комплексне клініко-лабораторне та спеціальне акушерське обстеження відповідно до стандартів якості наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. [11]. Поряд із рутинним опитуванням в обстежуваних вагітних у режимі скринінгу шляхом клінічного інтерв'ю за задалегідь складеними анкетами, які містили питання тестів Спілбергера у модифікації Ханіна, у 22–23 тижні та 31–32 тижні гестації оцінювали психоемоційний стан. Вміст кальцію та магнію загального в сироватці крові вагітних також визначали у 22–23 і 31–32 тижні вагітності на аналізаторі Chem-7 (Erba Mannheim, Germany), використовуючи набір реактивів Магній–СпЛ, Кальцій–СпЛ (ТОВ «СпайнЛаб», Україна) колориметричним методом. У цьому ж терміні вагітності визначали концентрацію плацентарних гормонів (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген) методом твердофазного імуоферментного аналізу на апараті Lazurite c ПО DS Matrix 1.23 (Dunex technologies, USA) за допомогою тест-систем Естрадіол-ІФА (ООО ХЕМА,

РФ), СтероїдІФА-прогестерон (ООО Компанія Алкор Біо, РФ), DRG hPL (DRG, USA) у клініко-діагностичному центрі Фармбіотест (м. Рубіжне, Україна).

Статистично результати опрацювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики, використовуючи критерій Стюдента та метод кутового перетворення Фішера. Результати дослідження зіставляли шляхом множинного кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Обчислення результатів здійснювали на персональному комп'ютері, використовуючи програми Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як вірогідні при $p < 0,05$.

Результати

Вік вагітних-переміщених осіб – від 14 до 41 року, в середньому – $27,74 \pm 0,57$ року (група контролю – $26,3 \pm 0,64$ року). Більшість (51,0 %) вагітних основної групи були працевлаштованими. У контрольній групі питома вага жінок, які працювали, становила 51,3 %. За сімейним станом вагітні досліджуваних груп не мали відмінностей, більшість (основна група – 77,1 %, контрольна – 79,5 %) перебували у шлюбі. Отже, за віком, сімейним і соціальним станом вагітних групи дослідження були однорідними, а це надалі дало змогу говорити про розбіжності, що пов'язані зі станом внутрішньо переміщеної особи.

Вагітні обох груп, як свідчать дослідження, відрізнялися високим рівнем соматичної захворюваності: в основній групі обтяжений соматичний анамнез мали 86,5 % пацієток, у контрольній – 71,8 % ($p < 0,05$). Особливістю соматичної захворюваності вагітних основної групи було поєднання різних видів соматичної патології, які є однією з причин неповноцінної імплантації та недостатньої інвазії трофобласта на початкових етапах вагітності, тобто є преморбідним тлом для розвитку плаценто-асоційованих ускладнень вагітності. Поєднання соматичних захворювань відзначали 55,2 % вагітних основної групи, у контрольній групі таких пацієток зареєстровано лише 35,9 % ($p < 0,05$). Для вагітних основної групи притаманне переважання захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та патологія щитоподібної залози, в генезі яких одну з провідних ролей відіграє персистентний стрес. Вагітні основної групи відрізнялися високою захворюваністю на ГРВІ, які реєстрували втричі частіше, ніж у групі контролю.

Вагітні обох груп мали доволі високу гінекологічну захворюваність: захворювання жіночої статеві сфери мали в анамнезі 74 (77,1 %) вагітних основної, 26 (66,7 %) контрольної групи. Серед вагітних основної групи переважали повторно вагітні та жінки, що вже народжували, а в кожній другій жінки з контрольної групи вагітність була першою.

Вірогідно частіше серед вагітних основної групи діагностували ускладнення вагітності: загроза раннього (39,6 %, контрольна група – 12,8 %, $p < 0,05$) та пізнього самовільного абортів (51,0 %, контрольна група – 33,3 %, $p < 0,05$), загроза передчасних пологів (56,3 %, контрольна група – 25,6 %, $p < 0,05$) і плацентарної дисфункції (34,4 %, контрольна група – 10,3 %, $p < 0,05$). Найчасті-

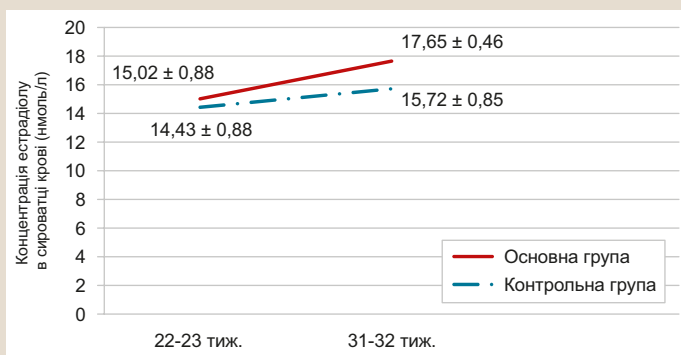


Рис. 1. Динаміка концентрації естрадіолу в сироватці крові вагітних із груп дослідження.

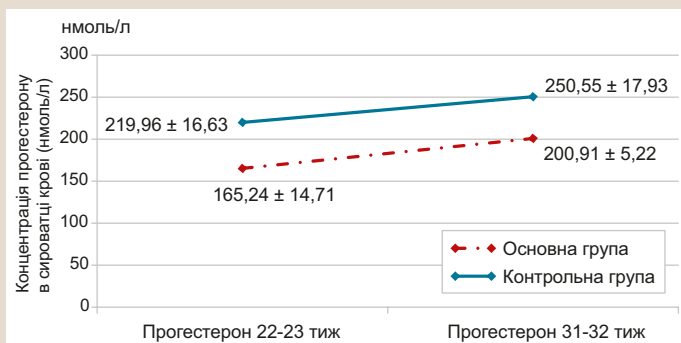


Рис. 2. Динаміка концентрації прогестерону в сироватці крові вагітних із груп дослідження.

шим ускладненням вагітності в жінок основної групи була залізодефіцитна анемія, яку зареєстрували в 72,9 % жінок. Обтяжений перебіг вагітності у вагітних серед внутрішньо переміщених осіб спричиняв ще більше погіршення психоемоційного стану жінок і створював умови для перинатального стресу.

За даними тесту Спілберґера, середній бал реактивної тривоги (РТ) в основній групі в 1,6 раза перевищував аналогічний показник у групі контролю ($29,33 \pm 0,95$ бала) і становив $46,38 \pm 1,78$ бала. Низький рівень РТ мали 29 (30,2 %), помірний – 48 (50,0 %), високий – 19 (19,8 %) вагітних основної групи; у контрольній групі переважали вагітні з низьким рівнем РТ (25 – 64,1 %; $p < 0,05$), питома вага вагітних із помірним і високим РТ становила 30,8 % (12 випадків) і 5,1 % (2 випадки) відповідно ($p < 0,05$). Показники особистісної тривоги (ОТ) також вірогідно розрізнялися та становили, відповідно, $44,68 \pm 1,82$ і $33,03 \pm 1,12$ бала. Низький рівень ОТ визначили в кожній третій вагітній основної групи (31,3 %; у групі контролю – 66,7 %; $p < 0,05$), помірний – майже в кожній другій (45,8 %; у групі контролю – 23,1 %; $p < 0,05$). Частота високого рівня ОТ у вагітних основної групи перевищувала середньостатистичний показник у групі контролю у 2,2 раза і становила 22,9 % (група контролю – 10,2 %; $p < 0,05$).

Отже, за даними тесту Спілберґера, для вагітних основної групи більш притаманні помірний і високий рівень РТ та ОТ.

За даними досліджень, що здійснили, у другому триместрі гестації у вагітних відсутня вірогідна різниця за біосинтезом естрадіолу (E_2). Так, середній показник вмісту естрадіолу у вагітних основної групи становив

$15,02 \pm 1,20$ нмоль/л, контрольної – $14,43 \pm 0,88$ нмоль/л. Утім у динаміці спостереження відзначали збільшення продукції естрадіолу у третьому триместрі, і вагітні обох груп мали концентрацію E_2 , що відповідала межах гестаційної норми, але у вагітних-переміщених осіб середній показник концентрації E_2 на 12,28 % перевищував аналогічний показник у групі контролю та становив $17,65 \pm 0,46$ нмоль/л ($15,72 \pm 0,85$ нмоль/л – контрольна група; $p < 0,05$).

Отже, динамічна пряма концентрації E_2 (рис. 1) у ВПО мала більший ухил, що підтверджує напруження гормонопродукувальної функції плаценти й може розглядатися як одна з ознак початкової стадії плацентарної дисфункції.

Підвищення концентрації естрогенів, зумовлюючи зростання збудження та безсоння [12,13], поглиблює стан і наслідки персистентного стресу, для якого притаманне підвищення ступеня особистісної тривоги.

Провідну роль у фізіологічному перебігу вагітності відіграє прогестерон – протектор вагітності, адже він блокує α -адренергічну стимуляцію, зменшує кількість рецепторів до окситоцину, прямо впливає на внутрішньоклітинну концентрацію Ca , синтез простагландину $F_{2\alpha}$ й рецепторів до нього, підсилюючи β -адренергічний токолітичний ефект під час вагітності [12–14]. Прогестерон контролює рівень естрогенів у міометрії, метаболіт ПГ (5 α -прегненалон), зв'язуючись із GABA-рецепторами, впливає на ГАМК-ергічні структури головного мозку, що забезпечує нейропротекторний та анксиолітичний ефекти, визначає психоемоційний статус вагітної [14]. Фізіологічний рівень ПГ удосконалює ультраструктурну організацію міометрія, пригнічуючи розвиток синцитію, який передає електричну стимуляцію та відповідає координованим скороченням м'язів, підвищуючи тонус матки [14].

За результатами досліджень, у вагітних обох груп показники вмісту прогестерону відповідали гестаційній нормі, але у вагітних основної групи вже у другому триместрі вагітності визначили вірогідне зниження концентрації цього гормону до $165,24 \pm 14,71$ нмоль/л (група контролю – $219,96 \pm 16,63$ нмоль/л; $p < 0,05$), що на 24,9 % нижче, ніж у вагітних контрольної групи. У динаміці вагітності у жінок основної групи інтенсивність процесів біосинтезу прогестерону була зниженою. Про це свідчить середній показник його концентрації, який у третьому триместрі вагітності становив $200,91 \pm 5,22$ нмоль/л (контрольна група – $250,55 \pm 17,93$ нмоль/л; $p < 0,05$), що відповідає нижній межі середньогестаційної норми та на 19,81 % нижче, ніж у вагітних жінок групи контролю.

Отже, динамічна пряма концентрації прогестерону у вагітних основної групи має більш пологий ухил, ніж у групі контролю, що свідчить про персистувальний відносний дефіцит цього гормону, який відіграє одну з провідних ролей у процесі пролонгування вагітності та народження зрілого новонародженого (рис. 2). Відносний дефіцит прогестерону є одним із діагностичних критеріїв початкових стадій плацентарної дисфункції.

З огляду на суто плацентарне походження плацентарного лактогена (ПЛ), його роль як специфічного маркера плацентарної дисфункції [2,7,15], дослідженню динаміки концентрації саме цього гормону приділили особливу увагу. Розвинена плацента синтезує майже 1 г ПЛ за добу, невелика частина якого надходить до

системи кровообігу плода. Плацентарний лактоген необхідний для регуляції обмінних процесів, що відбуваються між організмом матері та плода, який зростає, разом із пролактином ПЛ активує процеси підготовки молочних залоз вагітної до лактації, а також сприяє функціональній підтримці жовтого тіла, забезпечуючи прогресивний синтез ПГ. Саме тому недостатній рівень ПЛ вважають патологічним станом, коли страждає головна функція плаценти – постачання плода необхідних поживних речовин і кисню [2,5,7,15].

Під час дослідження встановили, що середня концентрація ПЛ у вагітних основної групи в динаміці вагітності відповідає межах гестаційної норми ($4,92 \pm 0,56$ мг/л у другому; $5,05 \pm 0,33$ мг/л у третьому триместрі), але ці показники на 27,9 % і 28,0 % нижчі, ніж у групі контролю (у другому триместрі – $6,82 \pm 1,67$ мг/л; $p < 0,05$; у третьому – $7,01 \pm 0,57$ мг/л; $p < 0,05$). За даними багатьох авторів [15–17], таке порушення діагностують у 3 % здорових жінок, а у групі високого ризику щодо плацентарної дисфункції – до 25 %. Саме для цих вагітних притаманне наступне виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей плаценти з маніфестацією синдрому затримки росту плода, екстремально ранніх і ранніх передчасних пологів. Новонароджені від таких матерів зазвичай мають високий ризик розвитку внутрішньочерепних кроволивів і некротичного ентероколіту.

Як свідчать результати дослідження, динамічна пряма концентрації ПЛ у сироватці крові вагітних основної групи (рис. 3) відповідає загальній тенденції: вона має пологіший уклін, ніж у вагітних контрольної групи, що показує стан напруження гормонопродукувальної функції плаценти, притаманний початковим стадіям плацентарної дисфункції.

Результати досліджень свідчать про суттєві зміни в кальцій-магнієвому співвідношенні, що зростає у вагітних основної групи до $1,0 : 3,7$ (в контрольній – $1,0 : 2,8$), а це є однією з ознак перебування вагітних-переміщених осіб у стані тривалого, хронічного стресу. Саме ці порушення є мікронутритивним підґрунтям для пролонгації стану напруження з підвищенням вмісту внутрішньоклітинного кальцію при дефіциті магнію. У сироватці крові вагітних основної групи підтверджено вірогідне збільшення концентрації сироваткового кальцію (Ca) ($2,98 \pm 0,04$ ммоль/л) порівняно з фізіологічною нормою на 19,2 % і з аналогічним показником у вагітних контрольної групи ($2,72 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 9,6 %. Концентрація сироваткового іонізованого магнію (Mg) у вагітних основної групи є низькою: $0,80 \pm 0,02$ ммоль/л – на 18,4 % вірогідно менше за відповідний показник у групі контролю ($0,98 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$). Враховуючи рекомендації Г. Б. Дикке (2016), це трактували як помірну недостатність [18], котра, як правило, супроводжує персистентний стрес.

Одну з важливих ролей Mg відіграє завдяки природним антистресовим властивостям, адже він гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі та знижує чутливість організму до зовнішніх негативних впливів. Отже, дефіцит магнію розглядали як підґрунтя прогресування особистісної тривожності [19].

Дефіцит Mg у сироватці вагітних основної групи на тлі антагонізму з іонами кальцію може бути однією з

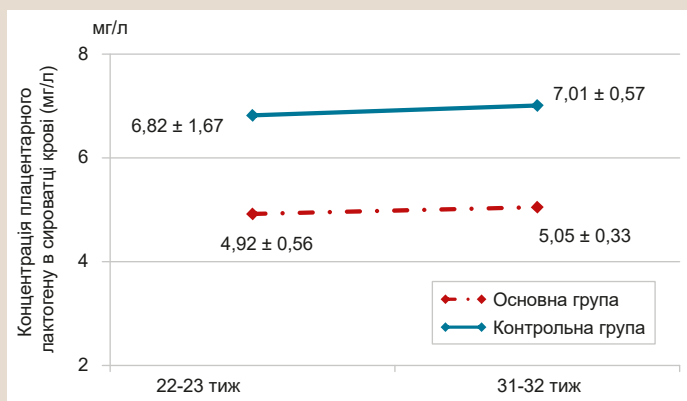


Рис. 3. Динаміка концентрації плацентарного лактогена в сироватці крові вагітних із груп дослідження.

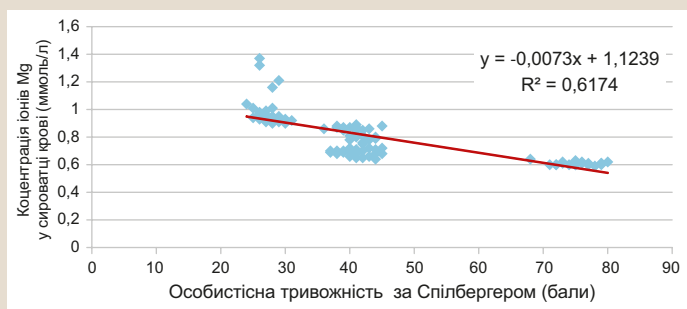


Рис. 4. Зворотна кореляційна залежність ($r = -0,7857$) концентрації іонів Mg і рівня особистісної тривожності у вагітних основної групи.

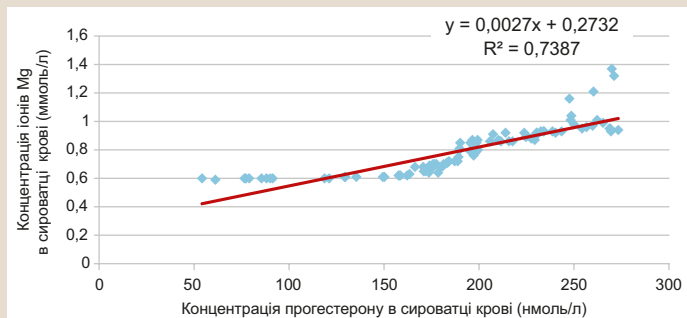


Рис. 5. Пряма кореляційна залежність ($r = 0,85947$) концентрації іонів Mg і прогестерону у вагітних основної групи.

патогенетичних ланок підвищення скоротливої здатності гладенької мускулатури матки на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з розвитком надалі передчасної скоротливої діяльності, прееклампсії та еклампсії, метаболічного синдрому, гестаційного діабету, відшарування хоріона або плаценти, порушення пологової діяльності, затримки росту плода тощо [2,20–23].

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного зворотного зв'язку ($r = -0,7857$) між концентрацією іонів магнію та особистісною тривожністю за тестом Спілбергера у вагітних основної групи (рис. 4). Виявлені закономірності показують вплив магнію на вивільнення та метаболізм нейротрансмітерів, тобто на клінічні ознаки його дефіциту: роздратованість, збудженість, депресивні порушення, поганого сну та тривоги – у вагітних із групи ВПО.

Результати кореляційного аналізу між концентрацією іонів магнію та концентрацією прогестерону в сироватці крові вагітних основної групи свідчать про наявність сильного прямого зв'язку ($r = 0,85947$) (рис. 5), що зумовлює доцільність поєднаної тривалої прогестеронової та магнієвої підтримки вагітних-переміщених осіб.

Обговорення

Результати дослідження свідчать про перебування вагітних із групи ВПО під постійним впливом персистентного стресу. Помірний і високий рівень РТ та ОТ за результатами тесту Спілбергера, що притаманні цим вагітним, як і В. М. Астахов [9], Г. Б. Мальгіна [10], вважаємо результатом активації осі гіпокамп – гіпоталамус – гіпофіз – наднирники на тлі тривалого, хронічного стресу. Результати показують особливості формування патологічного типу гестаційної домінанти з характерним для нього дисбалансом продукції провідних плацентарних гормонів: естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену. Як і низка сучасних авторів [7, 13–15, 17], розглядаємо визначені закономірності як початкові прояви плацентарної дисфункції, що є підґрунтям для наступних плаценто-асоційованих ускладнень вагітності. Виявлені під час дослідження суттєві зміни мікронутритивного статусу вагітних серед переміщених осіб, як-от вірогідне збільшення концентрації сироваткового Са на 9,6 % та зниження концентрації Mg на 18,4 % порівняно з вагітними контрольної групи, є одним із наслідків дезадаптації та хронічного стресу, в якому перебувають вагітні-переміщені особи. На думку сучасних дослідників [18–20], визначені порушення мікронутритивного статусу замикають порочне коло патогенезу плаценто-асоційованих ускладнень вагітності, що розвиваються під впливом персистентного стресу.

Висновки

Отже, для вагітних із групи переміщених осіб властиве:

1. Порушення балансу основних гормонів плаценти з підвищенням продукції естрадіолу та відносним зниженням концентрації прогестерону і плацентарного лактогена, зсувом естроген-прогестеронової рівноваги в бік відносної гіперестрогенії;

2. Мікронутритивний дисбаланс зі значущим зсувом кальцієво-магнієвої рівноваги в бік кальцію на тлі вірогідного зниження концентрації сироваткового магнію, а також тривожно-депресивні стани з високими рівнями реактивної та особистісної тривожності, що перевищують середньостатистичні показники у групі контролю у 3,9 і 2,2 рази;

3. Наявність сильного зворотного зв'язку ($r = -0,7857$) між концентрацією іонів магнію та особистісною тривожністю та сильного прямого зв'язку ($r = 0,85947$) між вмістом прогестерону та концентрацією іонів магнію.

4. Виявлені закономірності свідчать про плацентарну дисфункцію та істотний вплив тривалого стресу, що пов'язаний із військовою агресією та вимушеною зміною місця, умов проживання, на тлі яких розвиваються ускладнення вагітності. Ці дослідження підтвердили необхідність антенатального спостереження на

тлі психокорекції серед жінок-переміщених осіб, а саме призначення їм обов'язкової прогестеронової та магнієвої підтримки для запобігання розвитку ускладнень під час гестації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 06.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.05.2019

Відомості про авторів:

Жабченко І. А., д-р мед. наук, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Корнієць Н. Г., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства та гінекології, медичний факультет, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2816-1995

Тертична-Телюк С. В., асистент каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6759-7604

Information about authors:

Zhabchenko I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukianova National academy of medical sciences of Ukraine", Kyiv.

Korniets N. H., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, SI "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Tertychna-Teliuk S. V., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, SI "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

Жабченко И. А., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Корниец Н. Г., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинский факультет, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Тертычная-Телюк С. В., ассистент каф. акушерства и гинекологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Список литературы

- [1] Водопьянова Н. В. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер. 2009. 336 с.
- [2] Худавердян А. Д. Прогностическое значение комплексной оценки особенностей кровообращения и гормонального баланса в системе мать-плацента-плод у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс: дис. ... д-р мед. наук: 14.00.01 / Ереван, 2016. 206 с.
- [3] Трансгенерационные эффекты антенатального стресса разной этиологии / А. В. Граф и др. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2012. № 5. С. 529-539.
- [4] Добряков И. В., Прохоров В. Н., Прохорова О. В. Психологическая диагностика в перинатальной психологии. *Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы* / под ред. Н. В. Зверевой, И. Ф. Роциной. Москва: ООО «Сам Полиграфист», 2016. С. 118-132.
- [5] Гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса при задержке роста плода / А. Г. Тришкин и др. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012. Спецвыпуск № 1. С. 59-63.
- [6] Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал*. 2006. Т. 3. № 5.

- [7] Гужвина Е. Н., Мамиев О. Б. Плацентарная недостаточность с позиции концепции о типах адаптации матери и плода к родовому стрессу. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. Т. 3. № 39. С. 81-85.
- [8] Себко Т. В., Хейдар Л. А., Конеева С. С. Гиперпролактинемия. *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22. № 5. С. 250-259. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259>
- [9] Астахов В. М., Бацелива О. В., Пузь И. В. Психологическое сопровождение беременных в современных условиях. *Здоровье женщины*. 2014. № 4. С. 58-61.
- [10] Мальгина Г. Б., Ветчанина Е. Г., Пронина Т. А. Перинатальные проблемы, связанные с психоэмоциональным стрессом при беременности, и их коррекция. *Перинатальная психология и медицина*: мат. Всерос. конф. с междунар. уч. Иваново, 2001. С. 353-358.
- [11] Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11/ed20140402?lang=uk>
- [12] 8 тривожних сигналів високого естрогену // Ukr.Media. URL: <https://ukr.media/medicine/379194/>
- [13] Zielniok K., Gajewska M., Motyl T. Molecular actions of 17 β -estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2014. Vol. 68. P. 777-792. <https://doi.org/10.5604/17322693.1108390>
- [14] Малгожата З., Сапа Я. Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство (Обзор литературы). *Репродуктивная эндокринология*. 2017. № 1. С. 17-25. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-17-25>
- [15] Тришкин А. Г. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. Т. LX. № 2. С. 63-67.
- [16] Ляличкина Н. А., Пешев Л. П., Фомнинова Г. В. Биохимические маркеры прогнозирования плацентарной недостаточности в первой половине беременности при артериальной гипертензии. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10. С. 1143-1147.
- [17] Клемента Алумайта Хесус Мануель. Плацентарная недостаточность: современные способы прогнозирования и лечения: дис. ... д-р. мед. наук: 14.00.01 / Москва, 2012. 244 с.
- [18] Дикке Г. Б. Роль магния при физиологической беременности: контрверсии доказательств. *Медицинский совет*. 2016. № 19. С. 96102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-96-102>
- [19] Анохин А. Ю. Роль дефицита магния как проблема стресса и дезадаптации. *Молодые ученые в решении актуальных проблем науки*: материалы V Междунар. науч.-практ. конф., Владикавказ, 2014. С. 51-53.
- [20] Жабченко І. А., Олешко В. Ф. Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017. № 2. С. 5-14.
- [21] Надання допомоги вагітним з істміко-цервікальною недостатністю за наявності нутритивної магнієвої недостатності / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилевич, Г. Я. Куницька та ін. *Здоров'я жінки*. 2018. № 1. С. 48-52. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.127.48>
- [22] Лисица В. Влияет ли содержание магния на течение беременности: мнение экспертов. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017. № 3. С. 10-13.
- [23] Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А. Д. Макацария, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. Т. 8. № 2. С. 69-78.
- References
- [1] Vodop'yanova, N. V. (2009). *Psikhodiagnostika stressa* [Psychodiagnosis of stress]. SPb.: Piter, 336 p. [in Russian].
- [2] Khudaverdyan, A. D. (2016). *Prognosticheskoe znachenie kompleksnoy otsenki osobennostey krovobrascheniya i gormonalnogo balansa v sisteme mat-platsenta-plod u beremennykh, perenosyashchih khronicheskii psikoemotsionalnyy stress* (Dis... dokt. med. nauk). [Prognostic value of comprehensive assessment of blood flow and hormonal balance peculiarities of mother-palcenta-fetus system in women, undergoing chronic psycho-emotional stress. Dr. med. sci. diss.]. Yerevan. [in Russian].
- [3] Graf, A. V., Dunaeva, T. Yu., Maklakova, A. S., Maslova, M. V., & Sokolova, N. A. (2012). Transgeneratsionnye efekty antenatal'nogo stressa raznoi etiologii. [Transgenerational effects of prenatal stress of different etiology]. *Izvestiya Rossiiskoi akademii nauk. Seriya biologicheskaya*, (5), 529-539. [in Russian].
- [4] Dobryakov, I. V., Prokhorov, V. N., & Prokhorova, O. V. (2016). *Psikhologicheskaya diagnostika v perinatal'noi psikhologii* [Psychological diagnostics and perinatal psychology]. In N. V. Zvereva, I. F. Roshchina, (Eds.), *Diagnostika v meditsinskoi (klinicheskoi) psikhologii: sovremennoe sostoyaniye i perspektivy* (pp. 118-132). Moscow. [in Russian].
- [5] Trishkin, A. G., Novikova, O. N., Artyukov, N. V., Ushakova, G. A., Kiprina, E. S., Bikmetova, E. S. (2012). Gormonal'no-metabolicheskie osobennosti fetoplatsentarnogo kompleksa pri zaderzhke rosta ploda [Hormonal and metabolic characteristics of fetoplacental complex in women with fetal growth restriction]. *Mother and Baby in Kuzbass*, (special issue 1), 5963. [in Russian].
- [6] Tatarchuk, T. F. (2006). Stress i reproduktivnaya funktsiya zhenshiny [Stress and reproductive function of women]. *International journal of endocrinology*, 3(5). [in Russian].
- [7] Gujvina, E. N., & Mamiev, O. B. (2012). Platsentarnaya nedostatochnost' s pozitsii kontseptsii o tipakh adaptatsii materi i ploda k rodovomu stressu [The placentar insufficiency from the position of the conception about mother and fetus adaptation to delivery stress]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 3(39), 8185. [in Russian].
- [8] Sebko, T. V., Kheydar, L. A., & Koneeva, S. S. (2016). Giperprolaktinemiya [The hyperprolactinemia]. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal*, 22(5), 250259. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259> [in Russian].
- [9] Astakhov, V. M., Batsylyeva, O. V., & Puz, I. V. (2014). Psikhologicheskoe soprovozhdeniye beremennykh v sovremennykh usloviyakh [Psychological accompaniment of pregnancy in the modern condition]. *Health of woman*, (4), 5861. [in Russian].
- [10] Mal'gina, G. B., Vetchanina, E. G., & Pronina, T. A. (2001). Perinatal'nye problemy, svyazannyye s psikhoeemotsional'nym stressom pri beremennosti, i ikh korektsiya [Perinatal problems associated with psychoemotional stress during pregnancy and their correction]. *Perinatal'naya psikhologiya i meditsina*. Proceedings of the All-Russian Conference with International participation. (pp. 35-38). Ivanovo. [in Russian].
- [11] Pro orhanizatsiiu ambulatornoj akushersko-hinekologicheskoi dopomohy v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.07.2011 No. 417. [Ministry of Health of Ukraine (2011, July 15). *About organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine* (No. 417)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11/ed20140402?lang=uk>. [in Ukrainian].
- [12] (2018, November 19). 8 tryvozhnykh syhnaliv vysokoho estroheny [8 warning signs of high estrogen]. Ukr.media. <https://ukr.media/medicine/379194/>. [in Ukrainian].
- [13] Zielniok, K., Gajewska, M., & Motyl, T. (2014). Molecular actions of 17 β -estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 68, 777-792. <https://doi.org/10.5604/17322693.1108390> [in Polish].
- [14] Malgozhata, Z., & Sapa, Y. (2017). Progesteron – nowy vzglyad na dawno izvestnoe lekarstvo (Obzor literatury) [Progesterone – a new look at an old drug (Literature review)]. *Reproductive endocrinology*, (1), 1725. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-17-25> [in Russian].
- [15] Trishkin, A. G. (2011). Informativnost' opredeleniya platsentarnogo laktogena i svobodnogo estriola dlya diagnostiki khronicheskoi platsentarnoi nedostatochnosti [Specificity and sensitivity of the definition of placental lactogen and free estriol for diagnosis of chronic placental insufficiency]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei, LX(2)*, 6367. [in Russian].
- [16] Lyalichkina, N. A., Peshev, L. P., & Fominova, G. V. (2014). Biokhimicheskie markery prognozirovaniya platsentarnoi nedostatochnosti v pervoi polovine beremennosti pri arterial'noi gipertenzii. [Biochemical markers for the prediction of placental insufficiency in the first half of pregnancy with arterial hypertension]. *Fundamental research*, (10), 11431147. [in Russian].
- [17] Klemente, A. K. M. (2012). *Platsentarnaya nedostatochnost': sovremennyye sposoby prognozirovaniya i lecheniya* (Dis... dokt. med. nauk). [Placental insufficiency: modern methods of prognosis and treatment. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [18] Dikke, G. (2016). Rol' magniya pri fiziologicheskoi beremennosti: kontraversii dokazatel'stva. [Role of magnesium in physiological pregnancy: contraversions and proofs]. *Medical council*, (19), 96-102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-96-102> [in Russian].
- [19] Anokhin, A. Yu. (2014). Rol' defitsita magniya kak problema stressa i dezadaptatsii [The role of magnesium deficiency as a problem of stress and maladaptation]. *Molodye uchenye v reshenii aktual'nykh problem nauki*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. (pp. 51-53). Vladikavkaz. [in Russian].
- [20] Zhabchenko, I. A., & Oleshko, V. F. (2017). Rol' hormonalnogo ta obminnogo dysbalansu v rozvytku porushen obturatsiinoi funktsii shyky matky ta sposoby yoho korektsii. [The role of hormonal and metabolic imbalance in the development of impairment of cervix obstructive function and the methods of its correction]. *Medical aspects of women's health*, (2), 5-14. [in Ukrainian].
- [21] Markin, L. B., Shaylovykh, K. L., Kunynets, H. Ya., Popovych, A. I., & Prokip, U. Ye. (2018). Nadannia dopomohy vahitnym z istmiko-tervikalnoiu nedostatnistiu za naiavnosti nutrytyvnoi mahnievoi nedostatnosti [Giving the medical aid to pregnant women with cervical insufficiency with nutritional magnesium deficiency]. *Health of woman*, (1), 48-52. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.127.48>
- [22] Lisiitsa, V. (2017). Vliyaet li sodержание magniya na techeniye beremennosti: mneniye ekspertov. [Does magnesium content affect pregnancy: expert opinion]. *Medical aspects of women's health*, (3), 10-13. [in Ukrainian].
- [23] Dadak, K., Makatsariya, A. D., Blinov, D. V., Zimovina, U. V. (2014). Klinicheskie i biokhimicheskie aspekty primeneniya preparatov magniya v akusherstve, ginekologii i perinatologii. [Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium in obstetrics, gynecology and perinatology]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 8(2), 69-78. [in Russian].

Характеристики соціально-комунікативної поведінки пацієнтів з ендogenous психозами у станах ремісії / інтермісії в контексті постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій

М. Є. Хоміцький*

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: шизофренія, ендogenous психоз, соціально-комунікативна поведінка, ремісія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 86–90

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194543

*E-mail: nhomitsky@gmail.com

Клінічна картина екзацерацій і станів ремісії/інтермісії ендogenous психозів з епізодичним перебігом (афективні розлади (АР), шизоафективний розлад (ШАР) і шизофренія) змінюється під впливом істинного та терапевтичного патоморфозу, що істотно ускладнює диференційну діагностику та ухвалення рішення щодо нозологічної належності окремих клінічних випадків. Дослідження невербальних характеристик соціально-комунікативного аспекту функціонування за допомогою клініко-етологічного методу дасть можливість верифікувати нозологічну належність, кількісно оцінити стан пацієнта та його динаміку в результаті лікувально-реабілітаційних заходів.

Мета роботи – на підставі порівняльного аналізу клініко-психопатологічних, клініко-етологічних і клініко-катамнестичних характеристик ендogenous психозів з епізодичним перебігом виявити особливості соціально-комунікативної поведінки як ознаки нозоспецифічних постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій у станах ремісії/інтермісії.

Матеріали та методи. На базі КУ «Запорізька обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР обстежили 312 пацієнтів: 102 хворих на АР (53 пацієнти з рекурентним депресивним розладом і 49 пацієнтів із БАР); 102 особи, які страждають на ШАР, та 108 пацієнтів із діагнозом шизофренія, параноїдна форма, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженням афективним компонентом. Обов'язковий критерій залучення – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики. Основні методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-етологічний, клініко-катамнестичний, клініко-анамнестичний, а також медико-статистичний аналіз.

Результати. Виявили ознаки нозоспецифічних постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій, зокрема особливості соціально-комунікативної поведінки. Хворі на шизофренію під час соціальної комунікації демонструють комплекс невербальних поведінкових елементів, які є ознакою аутизації та емоційно-вольового зниження. У хворих на АР наявні субклінічні невербальні ознаки тривожно-депресивних проявів. Пацієнти, які страждають на ШАР, демонстрували специфічний комплекс невербальних поведінкових компонентів, що характеризується чималою кількістю агресивно-попереджувальних елементів.

Висновки. У соціально-комунікативній поведінці пацієнтів, які страждають на ендogenous психози з епізодичним перебігом, наявні нозоспецифічні невербальні маркери, які є підтвердженням патоперсоналогічних трансформацій. Дослідження станів ремісії/інтермісії при ендogenous психозах відкриває можливість визначення надалі нозоспецифічних маркерів патоперсоналогічних трансформацій, використовуючи результати під час диференційної діагностики та вибору кон'г'урентних лікувально-реабілітаційних впливів.

Key words: schizophrenia, depressive disorder, social and communicative behavior, remission.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 86–90

Characteristics of the social-communicative behavior of patients with endogenous psychoses with an episodic course in the context of post-manifestation pathopersonological transformations

M. Ye. Khomitskyi

The clinical picture of exacerbations and remission / intermission states in endogenous episodic psychoses (affective disorders (AD), schizoaffective disorder (SAD) and schizophrenia) changes under the influence of true and therapeutic pathomorphosis, which makes it difficult to conduct differential diagnosis and a decision regarding the nosological entity of individual clinical cases. The study of non-verbal characteristics of the social-communicative aspect of functioning with the help of a clinical-ethological method would provide an opportunity to verify the nosological entity, quantify a patient's condition and its dynamics as a result of applying therapeutic and rehabilitation modalities.

The aim – to identify features of social-communicative behavior as a sign of nosospecific pathopersonological transformations in remission / intermission states based on a comparative analysis of clinical-psychopathological, clinical-ethological and clinical-catamnestic characteristics of endogenous psychoses with an episodic course.

Materials and methods. On the basis of "Zaporizhzhia Regional Clinical Psychiatric Hospital", 312 patients were examined. Among them, 102 patients with AD (53 patients with recurrent depressive disorder and 49 patients with BAD); 102 people suffering from SAD and 108 patients diagnosed with schizophrenia, paranoid form, episodic course, in whom the structure of the disease episodes was characterized by a pronounced affective component. A mandatory inclusion criterion was the state of clinical remission with reduced psychotic symptoms. The main methods of examination were clinical-psychopathological, clinical-ethological, clinical-catamnestic and clinical-anamnestic, as well as medical-statistical analysis.

Results. The signs of nosospecific post-manifestation pathopersonological transformations represented by features of social and communicative behavior were revealed. Patients with schizophrenia demonstrated signs of autism and emotional-volitional deficit

during social communication. In patients with AD, subclinical non-verbal anxiety and depressive symptoms occurred. Patients suffering from SAD showed a specific non-verbal complex characterized by a significant content of aggressively warning elements.

Conclusions. Nosospecific non-verbal markers have been identified in social and communicative behavior of patients suffering from endogenous psychosis with an episodic course confirming the presence of pathopersonological transformations. The study of the remission / intermission states in endogenous psychosis provides an opportunity for further identifying nosospecific markers of pathopersonological transformations using the data obtained in differential diagnosis and selection of congruent therapeutic and rehabilitation modalities.

Характеристики социально-коммуникативного поведения пациентов с эндогенными психозами в состояниях ремиссии / интермиссии в контексте постманифестных патоперсоналогических трансформаций

Н. Е. Хомицкий

Клиническая картина экзацербаций и состояний ремиссии/интермиссии при эндогенных психозах с эпизодическим течением (аффективные расстройства (АР), шизоаффективное расстройство (ШАР) и шизофрения) меняется под воздействием истинного и терапевтического патоморфоза, что значительно усложняет дифференциальную диагностику и принятие решения о нозологической принадлежности отдельных клинических случаев. Изучение невербальных характеристик социально-коммуникативного аспекта функционирования при помощи клинко-этологического метода даст возможность верифицировать нозологическую принадлежность, количественно оценить состояние пациента и его динамику в результате лечебно-реабилитационных воздействий.

Цель работы – на основании сравнительного анализа клинко-психопатологических, клинко-этологических и клинко-катамнестических характеристик эндогенных психозов с эпизодическим течением установить особенности социально-коммуникативного поведения как признака нозоспецифических патоперсоналогических трансформаций в состояниях ремиссии / интермиссии.

Материалы и методы. На базе КУ «Запорожская областная клиническая психиатрическая больница» ЗОС обследовали 312 пациентов: 102 больных АР (53 пациента с рекуррентным депрессивным расстройством и 49 пациентов с БАР); 102 человека, страдающих ШАР, и 108 пациентов с диагнозом шизофрения, параноидная форма, эпизодический тип течения, у которых структура эпизодов болезни отличалась выраженным аффективным компонентом. Обязательный критерий включения – состояние клинической ремиссии с редукцией психотической симптоматики. Основные методы исследования: клинко-психопатологический, клинко-этологический, клинко-катамнестический, клинко-анамнестический, а также медико-статистический анализ.

Результаты. Установлены признаки нозоспецифических постманифестных патоперсоналогических трансформаций, а именно особенности социально-коммуникативного поведения. Больные шизофренией при социальной коммуникации демонстрируют признаки аутизации и эмоционально-волевого снижения. У больных АР отмечены субклинические невербальные тревожно-депрессивные признаки. Пациенты, страдающие ШАР, демонстрировали специфический невербальный комплекс, характеризующийся значительным содержанием агрессивно-предупредительных элементов.

Выводы. При социально-коммуникативном поведении у пациентов, страдающих эндогенными психозами с эпизодическим течением, установлены нозоспецифические невербальные маркеры, подтверждающие наличие патоперсоналогических трансформаций. Изучение состояний ремиссии/интермиссии при эндогенных психозах открывает возможности дальнейшего установления нозоспецифических маркеров патоперсоналогических трансформаций с использованием полученных данных в ходе дифференциальной диагностики и при выборе конгруэнтных лечебно-реабилитационных воздействий.

Одним із наслідків істинного патоморфозу у психіатричній клініці є збільшення у структурі захворюваності питомої ваги афективних розладів (здебільшого внаслідок депресії) [1,2]. До ендегенних хвороб, для яких афективні розлади є невіддільною частиною або складовою, що доповнює продуктивні розлади в період загострення, належать психози з епізодичним типом перебігу [3,4]. Це 4 окремих нозологічних одиниць: біполярний афективний розлад, рекуррентний депресивний розлад, шизоафективний розлад і шизофренія з епізодичним типом перебігу (нині переважає її параноїдна форма).

Диференційна діагностика в середині названого кластера ендегенних захворювань була й залишається складним завданням [3–6], оскільки афективна та продуктивна симптоматика періоду екзацербачії психозу може мати різні патогенетичні варіанти взаємного впливу, які не вичерпуються поняттями конгруентності або інконгруентності маячних ідей і настрою. Клінічна картина станів ремісії/інтермісії цих захворювань також

змінюється під впливом істинного та терапевтичного патоморфозу, що також ускладнює ухвалення рішення щодо нозологічної належності окремих клінічних випадків. Наявність стійких постманифестних патоперсоналогічних трансформаций із формуванням «депресивного стилю поведінки», виразність яких зростає з розвитком захворювання, констатовано при рекуррентному депресивному розладі [7], хоча раніше загальноприйнятою була думка про відсутність стійких наслідків впливу захворювання на особистість. Отже, перспективним напрямом вивчення патоперсоналогічного аспекту є не тільки визначення особливостей вербального реагування особистості в умовах обстеження, але й дослідження невербальних характеристик соціально-комунікативного аспекту функціонування за допомогою клінко-етологічного методу [8], що дасть змогу верифікувати нозологічну належність, кількісно оцінити стан пацієнта та його динаміку в результаті лікувально-реабілітаційних заходів [1,9].

Ключевые слова: шизофрения, эндогенный психоз, социально-коммуникативное поведение, ремиссия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 86–90

Мета роботи

На підставі порівняльного аналізу клініко-психопатологічних, клініко-етологічних і клініко-катамнестичних характеристик ендогенних психозів з епізодичним перебігом виявити особливості соціально-комунікативної поведінки як ознаки нозоспецифічних постманіфестних патоперсоналогічних трансформації у станах ремісії/інтермісії.

Матеріали і методи дослідження

На базі КУ «Запорізька обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР обстежили 312 пацієнтів: 102 особи, які хворі на афективні розлади (група 1, до якої включені 53 пацієнти з рекурентним депресивним розладом і 49 пацієнтів із БАП); 102 особи, які страждають на шизоафективний розлад (група 2), та 108 пацієнтів із діагнозом шизофренія, параноїдна форма, епізодичний тип перебігу (група 3). Діагностика захворювань здійснена згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду. Обов'язкові критерії залучення у вибірку – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основні методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-етологічний, клініко-катамнестичний, клініко-анамнестичний, а також медико-статистичний аналіз.

Клініко-етологічний метод застосували для вивчення структури та типології невербальних характеристик соціально-комунікативної поведінки, а також кількісного аналізу, використовуючи глосарій, укладений V. P. Samokhvalov та O. E. Samokhvalova [8].

Проводили дві 10-хвилинні бесіди на тему анамнезу життя пацієнта в парах пацієнт – лікар із відеозніманням за умови інформованої згоди. Під час першої бесіди лікар був одягнений у медичний халат, під час другої – у звичайний одяг, без будь-якої атрибутики медичного працівника. Отже, під час другої частини дослідження деформалізовано рольову ідентичність лікаря-психіатра як впливовий чинник модифікації поведінки пацієнта.

Відеозаписи розшифрували, використовуючи клініко-етологічний метод, встановлено факт демонстрації пацієнтом окремих поведінкових елементів каналами пози, жести та міміки. Результати дослідження оцінювали окремо під час першої та другої частини інтерв'ю. Кінцеві дані для кожного пацієнта обчислювали як суму обох результатів.

Клініко-психопатологічний метод використали для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та стану ремісії на момент дослідження.

Клініко-катамнестичний метод передбачав аналіз медичної документації (амбулаторна карта), дані збирали шляхом опитування пацієнта та його родичів і найближчого оточення. Клініко-анамнестичний метод застосували для поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Статистичний аналіз виконали методами клінічної, дескриптивної, математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP и SPSS 10.0.5 for Windows. Статистичні відмінності між групами роз-

раховували методом аналізу чотирипольних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона χ^2 , критерій Пірсона χ^2 із поправкою Йейтса, критерій Стюдента із поправкою Бонферроні для множинного порівняння незалежних груп).

Результати

У результаті дослідження невербальної поведінки в контингентів виявили такі особливості: позиція тіла сидячи, що характерна ($p < 0,05$ – цей і всі наступні показники р розраховано з поправкою Бонферроні для множинного порівняння незалежних груп) для групи 2, є поза агресії (P.2.8) – 21,6 % спостережень (група 1 – 7,8 %, група 3 – 8,3 %), а позу вдумливості (P.2.3) контингент групи 2 демонстрував рідше ($p < 0,05$), ніж групи 1 (7,8 %) та групи 3 (8,3 %).

Виявили також переважання у групі 2 порівняно з групами 1 і 3 таких елементів: P.4.2 – агресивний випад головою ($p < 0,01$), який визначили у 18,6 %, 4,9 % та 4,6 % випадків відповідно; P.8.11 – обидві руки розміщені на стегні ($p < 0,01$) у 17,6 %, 3,9 % та 4,6 % обстежених відповідно; P.9.11 – притупування ступнею ($p < 0,05$) у 12,7 %, 2,0 % та 2,8 % хворих відповідно (табл. 1).

Визначили відмінності між групами порівняння за проявами міміки. Так, елементи складка Верагута (M.2.5) та намагання говорити (M.5.23) у групі 1 (11,8 % та 17,6 % спостережень відповідно) виявлялися частіше ($p < 0,05$), ніж у групі 2 (2,0 % та 3,9 % обстежених) та групі 3 (1,9 % та 5,6 % спостережень). Встановили переважання у групі 2 над групами 1 і 3 таких елементів: M.1.2 – пильний погляд в обличчя співбесідника ($p < 0,05$) – у 29,4 %, 7,8 % та 13,0 % осіб відповідно; M.5.1 – посмішка ($p < 0,01$) – у 62,7 %, 39,2 % та 26,9 % пацієнтів відповідно; M.5.2 – оскал ($p < 0,05$) – у 20,6 %, 4,9 % та 8,3 % хворих відповідно; M.5.15 – кусання губ ($p < 0,05$) – у 11,8 %, 2,0 % та 1,9 % обстежених відповідно. Показник елемента M.4.4 – фланш бровами статистично вірогідно відрізнявся в усіх групах порівняння ($p < 0,05$) та зменшувався в напрямі група 1 (73,5 %) – група 2 (51,0 %) – група 3 (26,9 %) (табл. 2).

Більшість елементів жести, щодо яких виявили статистично вірогідне переважання, характерні для контингенту групи 1. Визначили переважання у групі 1 над групами 2 та 3 таких елементів: G.3 – жест-звернення до співбесідника ($p < 0,01$) – у 12,7 %, 2,0 % та 1,9 % обстежених відповідно; G.6 – жест із фіксацією на животі ($p < 0,05$) – у 15,7 %, 3,9 % та 3,7 % осіб відповідно; G.8 – жест-відсторонення ($p < 0,05$) – у 16,7 %, 3,9 % та 4,6 % пацієнтів відповідно; G.12 – прикривання обличчя руками ($p < 0,05$) – у 13,7 %, 2,9 % та 1,9 % випадків відповідно; G.18 – жест аутогрумінгу носа ($p < 0,05$) – у 12,7 %, 1,0 % та 1,9 % спостережень відповідно. Контингент групи 2 демонстрував G.2 – жест-вказівку частіше ($p < 0,05$), ніж контингенти груп 1 та 3 (14,7 %, 2,9 % та 3,7 % відповідно). Елемент G.25 (гра пальцями) у групі 3 (1,9 % та 17,6 % спостережень відповідно) відзначали частіше ($p < 0,05$), ніж у групі 1 (0,0 %) та групі 2 (1,0 % контингенту). Також пацієнти групи 3 рідше ($p < 0,05$) демонстрували жест аутогрумінгу шиї (G.25) – частота виявлення в групах 1, 2 та 3 дорівнювала 12,7 %, 11,8 % та 1,9 % відповідно (табл. 3).

Таблиця 1. Невербальні характеристики соціально-комунікативної поведінки (поза в положенні сидячи) у групах

Код елемента комунікації	Канал та елемент комунікації	Група 1 (n = 102)		Група 2 (n = 102)		Група 3 (n = 108)		t
		Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	
P.2 Позичі в положенні сидячи								
P.2.3	Підтримка голови однією рукою (вдмливність)	13	12,7	2	2,0*	14	13,0	p < 0,05
P.2.8	Поза агресії	8	7,8	22	21,6*	9	8,3	p < 0,05
P.4 Компоненти голови								
P.4.2	Агресивний випад головою	5	4,9	19	18,6**	5	4,6	p < 0,01
P.8 Компоненти рук								
P.8.11	Обидві руки розміщені на стегні	4	3,9	18	17,6**	5	4,6	p < 0,01
P.9 Компоненти ніг								
P.9.11	Притупування ступнею	2	2,0	13	12,7*	3	2,8	p < 0,05

*: рівень статистичної вірогідності p < 0,05; **: рівень статистичної вірогідності p < 0,01.

Таблиця 2. Невербальні характеристики соціально-комунікативної поведінки (міміка) у групах

Код елемента комунікації	Канал та елемент комунікації	Група 1 (n = 102)		Група 2 (n = 102)		Група 3 (n = 108)		t
		Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	
M.1 Компоненти зорового контакту								
M.1.1	Дивиться в обличчя співбесідника	99	97,1	98	96,1	90	83,3*	p < 0,05
M.1.2	Пильний погляд в обличчя співрозмовника	8	7,8	30	29,4*	14	13,0	p < 0,05
M.2 Компоненти очей								
M.2.5	Складка Верагута	12	11,8*	2	2,0	2	1,9	p < 0,05
M.4 Компоненти лоба і площі брів								
M.4.4	Фланш бровами	75	73,5**	52	51,0**	29	26,9**	p < 0,01
M.4.14	Амімія верхньої частини обличчя	2	2,0	8	7,8	24	22,2*	p < 0,05
M.5 Компоненти ділянки рота								
M.5.1	Посмішка	40	39,2	64	62,7**	29	26,9	p < 0,01
M.5.2	Оскал	5	4,9	21	20,6*	9	8,3	p < 0,05
M.5.15	Кусання губ	2	2,0	12	11,8*	2	1,9	p < 0,05
M.5.23	Намагання говорити	18	17,6*	4	3,9	6	5,6	p < 0,05

*: рівень статистичної вірогідності p < 0,05; **: рівень статистичної вірогідності p < 0,01.

Таблиця 3. Невербальні характеристики соціально-комунікативної поведінки (жест) у групах

Код елемента комунікації	Канал та елемент комунікації	Група 1 (n = 102)		Група 2 (n = 102)		Група 3 (n = 108)		t
		Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	Абсолютна кількість випадків, осіб	Кількість випадків, %	
G.2	Жест-вказівка	3	2,9	15	14,7*	4	3,7	p < 0,05
G.3	Жест-звернення до співрозмовника	13	12,7**	2	2,0	2	1,9	p < 0,05
G.6	Жест із фіксацією на животі	16	15,7*	4	3,9	4	3,7	p < 0,05
G.8	Жест-відсторонення	17	16,7*	4	3,9	5	4,6	p < 0,05
G.12	Прикривання руками обличчя або його частин	14	13,7*	3	2,9	2	1,9	p < 0,05
G.18	Жести аутоґрумінгу – ніс	13	12,7*	1	1,0	2	1,9	p < 0,05
G.15	Жести аутоґрумінгу – шия	13	12,7	12	11,8	2	1,9*	p < 0,05
G.25	Гра пальцями	0	0,0	1	1,0	11	10,2*	p < 0,05

*: рівень статистичної вірогідності p < 0,05; **: рівень статистичної вірогідності p < 0,01.

Обговорення

Результати дослідження загалом збігаються з даними вітчизняних [8] та іноземних дослідників [10] щодо наявності в соціально-комунікативній поведінці пацієнтів, які страждають на ендогенні психози з епізодичним перебігом, нозоспецифічних невербальних маркерів. Наявність цих ознак у станах ремісії/інтермісії оцінюють як стійкі

зміни, що є підтвердженням трансформації патоперсоналогічного кола [11] внаслідок ендогенного захворювання.

Висновки

1. Здійснили порівняльний аналіз клініко-психопатологічних, клініко-етологічних і клініко-катамнестичних характеристик ендогенних психозів з епізодичним

перебігом і виявили ознаки нозоспецифічних постма-ніфестних патоперсоналогічних трансформації, як-от особливості соціально-комунікативної поведінки.

2. Хворі на шизофренію під час соціальної комунікації демонструють комплекс невербальних поведінкових елементів, що є ознакою аутизації та емоційно-вольового зниження: уникнення зорового контакту зі співбесідником (16,7 % спостережень), амімія верхньої частини обличчя ($p < 0,05$), рідка демонстрація фланшу бровами ($p < 0,01$), гра пальцями ($p < 0,05$).

3. У хворих на АР у стані клінічної ремісії наявні субклінічні невербальні ознаки тривожно-депресивних проявів: складка Верагута ($p < 0,05$), намагання говорити ($p < 0,05$), жест із фіксацією на животі ($p < 0,05$), жест-відсторонення ($p < 0,05$).

4. Пацієнти, які страждають на ШАР, під час соціальних комунікацій демонстрували специфічний комплекс невербальних поведінкових компонентів, що характеризується чималою кількістю агресивно-попереджувальних елементів: поза агресії ($p < 0,05$), агресивний випад головою ($p < 0,05$), пильний погляд ($p < 0,01$), оскал ($p < 0,05$), кусання губ ($p < 0,05$), жест-вказівка ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Дослідження станів ремісії/інтермісії при ендегенних психозах, використовуючи клініко-психопатологічні, клініко-етологічні, нейропсихологічні та медико-психологічні методи, відкриває можливості визначення надалі нозоспецифічних маркерів патоперсоналогічних трансформацій і використання результатів під час диференційної діагностики та вибору конгруентних лікувально-реабілітаційних впливів.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2019
Після доопрацювання / Revised: 01.08.2019
Прийнято до друку / Accepted: 13.08.2019

Відомості про автора:

Хоміцький М. Є., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Хоміцький Н. Е., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, общей і медичної психології, наркології і сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Список литературы

- [1] Діагностичні критерії депресивних розладів на етапах надання медичної допомоги / Н. О. Марута та ін. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 135.
- [2] Хритинин Д. Ф., Сумарокова М. А., Щукина Е. П. Депрессия и ее лечение у больных с шизоаффективным расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019. Т. 1. Вип. 2. С. 50-54. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019191250>

- [3] The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial / D. L. Peterson et al. *Schizophrenia Research*. 2019. Vol. 208. P. 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.011>
- [4] Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression—a systematic review and meta-analysis / H. Santelmann, J. Franklin, J. Bußhoff, C. Baethge. *Bipolar Disorders*. 2015. Vol. 17. Issue 7. P. 753–768. <https://doi.org/10.1111/bdi.12340>
- [5] Quality of life in bipolar and schizoaffective disorder — A naturalistic approach / M. Martín-Subero et al. *Comprehensive Psychiatry*. 2014. Vol. 55. Issue 7. P. 1540–1545. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.05.009>
- [6] McGorry P., Nelson B. Why We Need a Transdiagnostic Staging Approach to Emerging Psychopathology, Early Diagnosis, and Treatment. *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. Issue 3. P. 191–192. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2868>
- [7] Федченко В. Ю. Особистісні характеристики пацієнтів в динаміці депресивних розладів. *Медична психологія*. 2018. № 3. С. 25-29.
- [8] Samokhvalov V. P., Samokhvalova O. E. Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders* / ed. M. S. Ritsner. Springer Netherlands, 2011. Vol. 2. P. 121–164. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0_6
- [9] Vieta E. Developing an Individualized Treatment Plan for Patients With Schizoaffective Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010. Vol. 71. Suppl. 2. P. 14–19. <https://doi.org/10.4088/jcp.9096su1cc.03>
- [10] Intact prioritisation of unconscious face processing in schizophrenia / N. Caruana et al. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2019. Vol. 24. Issue 2. P. 135–151. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1590189>
- [11] Хоміцький М. Є. Психопатологічні прояви ендегенних психозів у станах ремісії/інтермісії як предиспозиційний фактор персоналогічних трансформацій (компаративний аналіз). *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 5. С. 696-700. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141541>

References

- [1] Maruta, N. O., Panko, T. V., Fedchenko, V. Yu., Semikina, O. Ye., Kalenska, H. Yu., & Terenkovskiy, D. I. (2017). Diagnostychni kryterii depressyvykh rozladiv na etapakh nadannia medychnoi dopomohy [Diagnostic criteria for depressive disorders at the stages of the health care delivery]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 25(1), 135. [in Ukrainian].
- [2] Khritinin, D. F., Sumarokova, M. A., & Shchukina, E. P. (2019). Depressiya i ee lechenie u bol'nykh s shizoafektivnym rasstroistvom [Depression and its treatment in patients with schizoaffective disorder]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski*, 1(2), 50-54. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019191250> [in Russian].
- [3] Peterson, D. L., Webb, C. A., Keeley, J. W., Gaebel, W., Zielasek, J., Rebell, T. J., Robles, R., Matsumoto, C., Kogan, C. S., Kulygina, M., Farooq, S., Green, M. F., Falkai, P., Hasan, A., Galderisi, S., Larach, V., Krasnov, V., & Reed, G. M. (2019). The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial. *Schizophrenia Research*, 208, 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.011>
- [4] Santelmann, H., Franklin, J., Bußhoff, J., & Baethge, C. (2015). Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression—a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 17(7), 753–768. <https://doi.org/10.1111/bdi.12340>
- [5] Martín-Subero, M., Berk, L., Dodd, S., Kamalesh, V., Maes, M., Kulkarni, J., De Castella, A., Fitzgerald, P. B., & Berk, M. (2014). Quality of life in bipolar and schizoaffective disorder — A naturalistic approach. *Comprehensive Psychiatry*, 55(7), 1540–1545. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.05.009>
- [6] McGorry, P., & Nelson, B. (2016). Why We Need a Transdiagnostic Staging Approach to Emerging Psychopathology, Early Diagnosis, and Treatment. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 191–192. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2868>
- [7] Fedchenko, V. Yu. (2018). Osobystisni kharakterystyky patsientiv v dynamitsi depressyvykh rozladiv [Personality characteristics of patients in the dynamics of depressive disorders]. *Medychna psykholohia*, (3), 25-29. [in Ukrainian].
- [8] Samokhvalov, V. P., & Samokhvalova, O. E. (2011). Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. In M. S. Ritsner (Ed.), *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders* (Vol. 2, pp. 121–164). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0_6
- [9] Vieta, E. (2010). Developing an Individualized Treatment Plan for Patients With Schizoaffective Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(suppl. 2), 14–19. <https://doi.org/10.4088/jcp.9096su1cc.03>
- [10] Caruana, N., Stein, T., Watson, T., Williams, N., & Seymour, K. (2019). Intact prioritisation of unconscious face processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 24(2), 135–151. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1590189>
- [11] Khomitskyi, M. Ye. (2018). Psychopathological manifestations of endogenous psychoses in remission / intermission state as a predispositional factor to personological transformations (comparative analysis). *Zaporozhye medical journal*, 20(5), 696–700. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141541>

Гендерні та вікові особливості клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів на сучасному етапі

О. О. Белов*^{A-E}, Н. Г. Пшук^{E,F}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчення гендерних і вікових особливостей клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів на сучасному етапі.

Матеріали та методи. Клінічно обстежили 107 чоловіків і 138 жінок, які хворі на депресивні розлади, використовуючи шкали депресії та тривоги М. Hamilton, опитувальник депресії А. Бека, шкали реактивної та особистісної тривожності С. Spilberger у модифікації Ю. Л. Ханіна.

Результати. Встановили, що чоловікам притаманні вищі показники виразності депресії за шкалою М. Hamilton порівняно з жінками (21,3 ± 9,8 (19,0; 12,0–31,0) бала проти 19,2 ± 9,9 (14,0; 11,0–29,0) бала, $p < 0,05$, зокрема адинамічної депресії – 15,6 ± 7,0 (13,0; 9,0–22,0) бала проти 13,9 ± 7,0 (11,0; 8,0–22,0) бала, $p < 0,05$), а також за опитувальником депресії А. Бека (загального показника – 34,9 ± 18,2 (34,0; 19,0–51,0) бала проти 30,1 ± 18,8 (25,5; 14,0–48,0) бала, $p < 0,05$, показника за когнітивно-афективною субшкалою – 22,3 ± 11,8 (22,0; 12,0–33,0) бала проти 19,1 ± 12,2 (16,0; 8,0–29,0) бала, $p < 0,05$). У жінок встановили вищі порівняно з чоловіками рівні тривоги: 17,7 ± 9,4 (15,0; 10,0–25,0) бала проти 15,0 ± 8,7 (12,0; 7,0–22,0) бала, $p < 0,01$, зокрема психічної тривоги – 11,4 ± 5,1 (10,0; 7,0–16,0) бала проти 9,9 ± 3,7 (9,0; 7,0–13,0) бала, $p < 0,05$; соматичної тривоги – 6,3 ± 5,0 (4,5; 3,0–9,0) бала проти 5,1 ± 5,5 (3,0; 1,0–8,0) бала, $p < 0,01$. У жінок також визначили значущо більші, ніж у чоловіків показники реактивної (43,0 ± 12,3 (42,0; 32,0–52,0) бала проти 39,1 ± 12,1 (36,0; 27,0–49,0) бала, $p < 0,01$) та особистісної (42,6 ± 10,4 (43,0; 33,0–53,0) бала проти 39,1 ± 9,7 (36,0; 31,0–44,0) бала, $p < 0,05$) тривожності. Аналіз вікових закономірностей показав поступове зростання депресивних і тривожних проявів із віком, значно виражене у групі осіб віком понад 45 років.

Висновки. Результати дають змогу зробити висновок про наявність гендерних і вікових особливостей клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів.

Ключові слова:

депресивні розлади, психопатологія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 91–95

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194592

*E-mail: oleobel@gmail.com

Gender and age features of clinical and psychopathological phenomenology of depressive disorders in modern times

O. O. Belov, N. H. Pshuk

The aim of the work was to study the gender and age features of the clinical and psychopathological phenomenology of depressive disorders at the present stage.

Materials and methods. In total, 107 men and 138 women with depressive disorders were clinically examined using M. Hamilton's Depression and Anxiety Scale, A. Beck's Depression Questionnaire, C. Spilberger's Scale of State and Trait Anxiety in Y. Hanin modification.

Results. It was found that men had higher rates of depression expressiveness on the M. Hamilton's scale compared to women (21.3 ± 9.8 (19.0; 12.0–31.0) points versus 19.2 ± 9.9 (14.0; 11.0–29.0) points, $P < 0.05$, in particular, adynamic depression: 15.6 ± 7.0 (13.0; 9.0–22.0) points versus 13.9 ± 7.0 (11.0; 8.0–22.0) points, $P < 0.05$, and also on the A. Beck's Depression Questionnaire: 34.9 ± 18.2 (34.0; 19.0–51.0) points versus 30.1 ± 18.8 (25.5; 14.0–48.0) points, $P < 0.05$, including indicators of cognitive-affective subscales: 22.3 ± 11.8 (22.0; 12.0–33.0) points versus 19.1 ± 12.2 (16.0; 8.0–29.0) points, $P < 0.05$. Women showed higher levels of anxiety 17.7 ± 9.4 (15.0; 10.0–25.0) points versus 15.0 ± 8.7 (12.0; 7.0–22.0) points, $P < 0.01$, including mental anxiety: 11.4 ± 5.1 (10.0; 7.0–16.0) points versus 9.9 ± 3.7 (9.0; 7.0–13.0) points, $P < 0.05$ and somatic anxiety: 6.3 ± 5.0 (4.5; 3.0–9.0) points versus 5.1 ± 5.5 (3.0; 1.0–8.0) points, $P < 0.01$. Women also had significantly higher state (43.0 ± 12.3 (42.0; 32.0–52.0) versus 39.1 ± 12.1 (36.0; 27.0–49.0), $P < 0.01$) and trait (42.6 ± 10.4 (43.0; 33.0–53.0) points) versus 39.1 ± 9.7 (36.0; 31.0–44.0) points, $P < 0.05$) anxiety. An analysis of age patterns revealed a gradual increase in depressive and anxiety manifestations with age, more pronounced in the age group over 45 years.

Conclusions. The data obtained allow us to conclude that there are gender and age features of clinical and psychopathological phenomenology of depressive disorders.

Key words:

depressive disorders, psychopathology.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 91–95

Гендерные и возрастные особенности клинико-психопатологической феноменологии депрессивных расстройств на современном этапе

А. А. Белов, Н. Г. Пшук

Цель работы – изучение гендерных и возрастных особенностей клинико-психопатологической феноменологии депрессивных расстройств на современном этапе.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, психопатология.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 91–95

Материалы и методы. Клинически обследовали 107 мужчин и 138 женщин с использованием шкал депрессии и тревоги М. Hamilton, опросника депрессии А. Beck, шкал реактивной и личностной тревожности С. Spilberger в модификации Ю.Л. Ханина.

Результаты. Установлено, что для мужчин характерны более высокие показатели выраженности депрессии по шкале М. Hamilton по сравнению с женщинами ($21,3 \pm 9,8$ (19,0; 12,0–31,0) балла против $19,2 \pm 9,9$ (14,0; 11,0–29,0) балла, $p < 0,05$; в частности адинамической депрессии – $15,6 \pm 7,0$ (13,0; 9,0–22,0) балла против $13,9 \pm 7,0$ (11,0; 8,0–22,0) балла, $p < 0,05$), а также по данным опросника депрессии А. Beck ($34,9 \pm 18,2$ (34,0; 19,0–51,0) балла против $30,1 \pm 18,8$ (25,5; 14,0–48,0) балла, $p < 0,05$, включая показатели по когнитивно-аффективной субшкале – $22,3 \pm 11,8$ (22,0; 12,0–33,0) балла против $19,1 \pm 12,2$ (16,0; 8,0–29,0) балла, $p < 0,05$). У женщин отмечены более высокие по сравнению с мужчинами уровни тревоги: $17,7 \pm 9,4$ (15,0; 10,0–25,0) балла против $15,0 \pm 8,7$ (12,0; 7,0–22,0) балла, $p < 0,01$, в том числе психической тревоги – $11,4 \pm 5,1$ (10,0; 7,0–16,0) балла против $9,9 \pm 3,7$ (9,0; 7,0–13,0) балла, $p < 0,05$; соматической тревоги – $6,3 \pm 5,0$ (4,5; 3,0–9,0) балла против $5,1 \pm 5,5$ (3,0; 1,0–8,0) балла, $p < 0,01$. У женщин также отмечены значимо более высокие в сравнении с мужчинами показатели реактивной ($43,0 \pm 12,3$ (42,0; 32,0–52,0) балла против $39,1 \pm 12,1$ (36,0; 27,0–49,0) балла, $p < 0,01$) и личностной ($42,6 \pm 10,4$ (43,0; 33,0–53,0) балла против $39,1 \pm 9,7$ (36,0; 31,0–44,0) балла, $p < 0,05$) тревожности. Анализ возрастных закономерностей показал постепенное увеличение депрессивных и тревожных феноменов с возрастом, более выраженное в группе пациентов в возрасте старше 45 лет.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии гендерных и возрастных особенностей клинико-психопатологической феноменологии депрессивных расстройств.

Проблема депрессивних розладів – одна з центральних у сучасній психіатрії [1,2]. Депресивні розлади характеризуються серйозними змінами у психічній сфері, аутодеструктивною поведінкою та значними порушеннями соціальної адаптації, зокрема порушенням гомеостазу сімейної системи [3,4]. Депресивні розлади піддані патоморфозу, прояви якого стосуються гендерних, вікових, соціальних характеристик хворих, а також клінічних проявів [5,6]. Дослідження клінічної феноменології депресивних розладів нині має важливе значення для розуміння закономірностей і динаміки клінічного патоморфозу депресій. Результати такого дослідження – основа для розроблення сучасних методів прогнозування, лікування та профілактики депресивних розладів [7,8].

Мета роботи

Вивчення гендерних і вікових особливостей клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів на сучасному етапі.

Матеріали і методи дослідження

Дотримуючись принципів біомедичної етики, на підставі інформованої згоди клінічно обстежили 245 хворих на депресивні розлади (107 чоловіків і 138 жінок), які зверталися за психіатричною допомогою до Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені академіка О. І. Ющенка та за консультативно-лікувальною допомогою на кафедру медичної психології та психіатрії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова протягом 2015–2019 років.

Критерій залучення в дослідження – встановлення діагнозу депресивного розладу відповідно до МКХ-10 (коди F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2). Середній вік обстежених хворих – $33,6 \pm 11,2$ року (медіана 33,0 року, інтерквартильний діапазон 22,0–42,0 року), чоловіків – $34,2 \pm 11,1$ року (34,0 року, 23,0–42,0 року), жінок $33,2 \pm 11,4$ року (33,0 року, 22,0–41,0 року), $p > 0,05$.

Середня тривалість захворювання на момент обстеження становила $5,0 \pm 5,6$ року (4,0 року; 0,0–8,0

року), чоловіків – $5,7 \pm 5,8$ року (4,0 року, 0,0–9,0 року), жінок – $4,5 \pm 5,4$ року (2,0 року; 0,0–7,0 року), $p > 0,05$.

Усіх обстежених поділили на 3 групи залежно від віку на момент обстеження: до 30 років (89 осіб – 38 чоловіків і 51 жінка) – Г1; 30–44 роки (99 осіб – 46 чоловіків і 53 жінки) – Г2; 45 років і старші (57 осіб – 23 чоловіки і 34 жінки) – Г3. Обстеження здійснили, використовуючи шкали депресії [9] та тривоги [10] М. Hamilton, опитувальник депресії А. Beck [11], шкали реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності С. Spilberger у модифікації Ю. Л. Ханина [12]. Статистичний аналіз даних виконали, застосовуючи ліцензійний пакет прикладних програм Statistica 13 (StatSoft Inc., USA). Характер розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Міжгруповий аналіз розбіжностей виконали за допомогою непараметричного тесту Манна–Уїтні. Вірогідним вважали рівень статистичної значущості розбіжностей $p < 0,05$.

Результати

Аналіз гендерних особливостей клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів на сучасному етапі свідчить про більшу виразність депресивних проявів у чоловіків порівняно з жінками (табл. 1).

Чоловікам більше притаманні адинамічні прояви депресії, але не виявили значущі відмінності під час дослідження показників ажитованої та недиференційованої депресії, а також депресії зі страхом за оцінюванням із використанням шкали депресії М. Hamilton. Аналіз даних щодо виразності тривожних проявів за оцінюванням із використанням шкали тривоги М. Hamilton показав значуще переважання показників тривоги в жінок (і загального показника, і показників психічної та соматичної тривоги).

Результати об'єктивного оцінювання стану афективної сфери з використанням шкал депресії та тривоги М. Hamilton доповнені оцінюванням виразності депресивних проявів за допомогою опитувальника депресії А. Beck. Аналіз даних за цією методикою підтвердив більшу виразність депресивних проявів у чоловіків; значущі розбіжності виявлені також під час порівняння показників за когнітивно-афективною субшкалою депресії.

Таблиця 1. Показники виразності депресії та тривоги за шкалами М. Hamilton та за опитувальником депресії А. Бека, враховуючи гендерний фактор (у балах)

Показник	Усі обстежені, n = 245			Чоловіки, n = 107			Жінки, n = 138			p
	M ± m	Медіана	Квартілі	M ± m	Медіана	Квартілі	M ± m	Медіана	Квартілі	
Шкала депресії М. Hamilton										
Загальний показник	20,1 ± 9,9	16,0	12,0–29,0	21,3 ± 9,8	19,0	12,0–31,0	19,2 ± 9,9	14,0	11,0–29,0	<0,05
Адинамічна	14,7 ± 7,1	12,0	9,0–22,0	15,6 ± 7,0	13,0	9,0–22,0	13,9 ± 7,0	11,0	8,0–22,0	<0,05
Ажитована	8,5 ± 5,3	7,0	4,0–13,0	9,2 ± 5,0	9,0	4,0–13,0	8,0 ± 5,4	6,0	3,0–12,0	>0,05
Зі страхом	8,4 ± 5,6	7,0	4,0–14,0	8,3 ± 5,5	7,0	3,0–13,0	8,4 ± 5,6	7,0	4,0–14,0	>0,05
Недиференційована	4,6 ± 2,7	4,0	2,0–8,0	4,7 ± 2,7	4,0	2,0–8,0	4,6 ± 2,7	4,0	2,0–8,0	>0,05
Шкала тривоги М. Hamilton										
Загальний показник	16,5 ± 9,2	13,0	9,0–23,0	15,0 ± 8,7	12,0	7,0–22,0	17,7 ± 9,4	15,0	10,0–25,0	<0,01
Психічна тривога	10,7 ± 4,6	9,0	7,0–14,0	9,9 ± 3,7	9,0	7,0–13,0	11,4 ± 5,1	10,0	7,0–16,0	<0,05
Соматична тривога	5,8 ± 5,2	4,0	2,0–9,0	5,1 ± 5,5	3,0	1,0–8,0	6,3 ± 5,0	4,5	3,0–9,0	<0,01
Опитувальник депресії А. Бека										
Загальна оцінка	32,2 ± 18,6	29,0	16,0–48,0	34,9 ± 18,2	34,0	19,0–51,0	30,1 ± 18,8	25,5	14,0–48,0	<0,05
Когнітивно-афективна субшкала	20,5 ± 12,1	19,0	10,0–31,0	22,3 ± 11,8	22,0	12,0–33,0	19,1 ± 12,2	16,0	8,0–29,0	<0,05
Субшкала соматичних проявів депресії	11,7 ± 7,1	11,0	6,0–18,0	12,6 ± 6,9	12,0	7,0–19,0	10,9 ± 7,1	10,0	5,0–17,0	>0,05

Таблиця 2. Показники виразності депресії та тривоги за шкалами М. Hamilton та за опитувальником депресії А. Бека у різних вікових групах (у балах)

Показник	Г1, n = 89			Г2, n = 99			Г3, n = 57			p*	p**	p***
	M ± m	Медіана	Квартілі	M ± m	Медіана	Квартілі	M ± m	Медіана	Квартілі			
Шкала депресії М. Hamilton												
Загальний показник	15,1 ± 6,0	13,0	11,0–17,0	20,0 ± 9,2	17,0	12,0–29,0	28,3 ± 10,5	32,0	19,0–37,0	<0,01	<0,01	<0,01
Адинамічна	11,2 ± 4,7	10,0	8,0–13,0	14,4 ± 6,8	12,0	8,0–21,0	20,5 ± 6,9	24,0	15,0–26,0	<0,01	<0,01	<0,01
Ажитована	6,2 ± 3,5	5,0	3,0–9,0	8,4 ± 4,9	7,0	4,0–13,0	12,4 ± 5,8	13,0	8,0–17,0	<0,01	<0,01	<0,01
Зі страхом	6,1 ± 4,2	5,0	3,0–9,0	8,1 ± 5,4	7,0	3,0–14,0	12,5 ± 5,7	15,0	10,0–17,0	<0,05	<0,01	<0,01
Недиференційована	3,3 ± 2,0	3,0	2,0–4,0	4,8 ± 2,6	4,0	2,0–8,0	6,2 ± 2,9	8,0	5,0–8,0	<0,01	<0,01	<0,01
Шкала тривоги М. Hamilton												
Загальний показник	12,0 ± 5,5	10,0	8,0–15,0	16,1 ± 7,5	14,0	10,0–23,0	24,2 ± 11,3	26,0	14,0–33,0	<0,01	<0,01	<0,01
Психічна тривога	9,0 ± 3,5	8,0	6,0–11,0	10,5 ± 4,0	10,0	7,0–14,0	13,8 ± 5,5	14,0	8,0–17,0	<0,01	<0,01	<0,01
Соматична тривога	3,0 ± 2,9	3,0	1,0–4,0	5,6 ± 4,1	5,0	2,0–8,0	10,5 ± 6,5	12,0	5,0–16,0	<0,01	<0,01	<0,01
Опитувальник депресії А. Бека												
Загальна оцінка	23,2 ± 13,4	21,0	12,0–33,0	31,5 ± 17,9	28,0	15,0–47,0	47,3 ± 17,5	54,0	35,0–61,0	<0,01	<0,01	<0,01
Когнітивно-афективна субшкала	15,1 ± 9,0	12,0	8,0–22,0	20,2 ± 11,8	19,0	10,0–29,0	29,4 ± 12,0	36,0	19,0–39,0	<0,01	<0,01	<0,01
Субшкала соматичних проявів депресії	8,1 ± 5,0	8,0	4,0–11,0	11,3 ± 6,8	10,0	5,0–17,0	17,9 ± 6,1	20,0	13,0–22,0	<0,01	<0,01	<0,01

p*: рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні показників Г1 і Г2; p**: рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні показників Г1 і Г3; p***: рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні показників Г2 і Г3.

Середнє значення показника РТ серед усіх обстежених становило 41,3 ± 12,4 бала (42,0 бала, 31,0–50,0 бала); в жінок значуще більше, ніж у чоловіків – 43,0 ± 12,3 бала (42,0 бала, 32,0–52,0 бала) проти 39,1 ± 12,1 бала (36,0 бала, 27,0–49,0 бала), p < 0,01. Середнє значення показника ОТ у всіх обстежених становило 41,1 ± 10,2 бала (41,0 бала, 32,0–48,0 бала); жінкам також притаманний вищий рівень ОТ – 42,6 ± 10,4 бала (43,0 бала, 33,0–53,0 бала) проти 39,1 ± 9,7 бала (36,0 бала, 31,0–44,0 бала), p < 0,05.

Аналіз особливостей депресивних і тривожних проявів, враховуючи вікову групу, засвідчив зростання депресивних і тривожних проявів із віком (табл. 2).

З віком відбувається збільшення показників депресії та тривоги, як психічних, так і соматичних проявів. Аналогічні тенденції притаманні показникам реактивної та особистісної тривожності. Так, показник РТ у Г1 становив 34,9 ± 8,6 бала (31,0 бала, 28,0–42,0 бала), у Г2 41,5 ± 10,3 бала (42,0 бала, 32,0–50,0 бала), у Г3 51,1 ± 14,3 бала (55,0 бала, 42,0–62,0 бала). Розбіжності показників у групах статистично значущі (p < 0,01).

Показник ОТ у Г1 дорівнював 38,5 ± 9,2 бала (35,0 бала, 31,0–44,0 бала), у Г2 41,2 ± 9,0 бала (43,0 бала, 33,0–45,0 бала), у Г3 – 45,2 ± 12,2 бала (44,0 бала, 33,0–57,0 бала). Розбіжності у групах статистично значущі (Г1 і Г2 – p < 0,05, Г1 і Г3 – p < 0,01, Г2 та Г3 – p < 0,05).

Обговорення

Виявлені особливості щодо більшої виразності в жінок проявів тривоги у структурі клінічної симптоматики депресивних розладів загалом відповідають результатам сучасних досліджень, які виявили переважання в жінок атипичних, насамперед тривожних форм депресій. Для чоловіків типовішим є вітальні форми депресивних розладів [13–15].

У нашому дослідженні встановили важчі прояви депресії в чоловіків за відсутності значущих відмінностей соматовегетативної симптоматики. На нашу думку, це може бути пов'язано з пізнішими зверненнями та меншою прихильністю до психіатричного лікування в чоловіків, що асоційовані з гендерно-рольовими па-

тернами, притаманними вітчизняній популяції. Поряд з тим результати дослідження засвідчили складний характер впливу гендерного фактора на прояви депресії, що потребує продовження вивчення, враховуючи нозологічну структуру депресивних розладів. Загалом хворим на депресивні розлади притаманний помірний рівень реактивної та особистісної тривожності. У жінок визначено вищий рівень реактивної та особистісної тривожності порівняно з чоловіками.

Щодо вікових особливостей депресивних розладів, то, за результатами нашого дослідження, спостерігали закономірне погіршення важкості депресивних і тривожних розладів із віком. Відмінності між віковими групами Г2 та Г3 є суттєвішими, ніж між групами Г1 і Г2, що можна пояснити наявністю змін індивідуально-психологічного контексту.

Висновки

1. Здійснене дослідження дало змогу встановити клініко-психопатологічні особливості депресивних розладів на сучасному етапі.

2. Основними гендерними особливостями сучасних депресивних розладів є переважання в жінок тривожних, а в чоловіків адинамічних проявів депресії за відсутності значущих відмінностей соматичної симптоматики депресій.

3. Вікові особливості депресивних розладів пов'язані зі збільшенням виразності депресивних і тривожних проявів з віком. Найбільші відмінності за рівнями депресії та тривоги спостерігали в осіб середнього та старшого віку.

4. Сучасним пацієнтам із депресивними розладами притаманні помірні рівні особистісної та реактивної тривожності; при цьому їхня виразність є більшою в жінок порівняно з чоловіками, а також має тенденцію до збільшення з віком.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з детальним вивченням клініко-психопатологічної феноменології депресивних розладів, враховуючи нозологічну структуру, а також у розробленні на підставі даних, що одержали, диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Психічна дезадаптація (клінічна феноменологія, механізми формування, комплексна корекція» (№ держреєстрації 0115U004000).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 10.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.05.2019

Відомості про авторів:

Белов О. О., канд. мед. наук, асистент каф. медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0156-0777

Пшук Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Information about authors:

Belov O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Psychology and Psychiatry with the Course of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial University, Vinnytsia, Ukraine.

Pshuk N. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Psychology and Psychiatry with the Course of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Белов А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. медицинской психологии и психиатрии с курсом последипломного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Пшук Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицинской психологии и психиатрии с курсом последипломного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- Чугунов В. В., Киреева Е. Н. Медико-психологические предикторы продормального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 71-76. <https://doi.org/10.14739/2310-1210-2014.3.26035>
- Fekadu N.; Shibeshi W.; Engidawork E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *Journal of Depression and Anxiety*, 2017. Vol. 6. Issue 1. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000255>
- Pshuk N. G., Stukan L. V., Kaminska A. O. Introducing system of psychotherapeutic intervention for family caregivers of patients with endogenous mental disorders. *Wiadomości lekarskie*. 2018. Vol. 71. Issue 5. P. 980-985.
- Kessing L., Miskowiak K. Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype? – A Perspective Paper. *Frontiers In Psychiatry*. 2018. Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00490>
- Скрипніков А. М., Герасименко Л. О., Гринь К. В. Віковий патоморфоз рекуррентних депресивних розладів. *Світ медицини та біології*. 2016. № 4. С. 64-66.
- Rakhman L. V., Markova M. V. Clinical and therapeutic levels of pathomorphosis of treatment-resistant depression. *Медична психологія*. 2014. № 1. С. 36-40.
- Al-Harbi K.S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference And Adherence*. 2012. Vol. 6. P. 369-388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- Rezunenko O., Kozhyna H., Markova M. Contents and efficiency measures of psychoeducation in rehabilitation system of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7. Iss. 3. P. 711-715. <http://doi.org/10.5281/zenodo.830020>
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960. Vol. 23. P. 56-62. <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*. 1959. Vol. 32. P. 50-55. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- An Inventory for Measuring Depression / A. Beck et al. *Archives Of General Psychiatry*. 1961. Vol. 4. Issue 6. P. 561-571. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Психология личности : тесты, опросники, методики / сост. Н. В. Киршева, Н. В. Рябчикова. Москва : Геликон, 1995. С. 71-74.
- Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety / J. Schuch et al. *Journal Of Affective Disorders*. 2014. Vol. 156. P. 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.011>
- Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study / L. Picco et al. *Singapore Medical Journal*. 2017. Vol. 58. Issue 11. P. 649-655. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016144>
- Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder / H. Zuckerman et al. *Frontiers In Psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 655. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>

References

- [1] Chugunov, V. V., & Kireeva, E. N. (2014). Mediko-psikhologicheskie prediktory prodromalnogo perioda povtornogo epizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstroistva [Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 71-76. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.26035> [in Russian].
- [2] Fekadu, N., Shibeshi, W., & Engidawork, E. (2017). Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management. *Journal Of Depression And Anxiety*, 6(1). <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000255>
- [3] Pshuk, N. G., Stukan, L. V., & Kaminska, A. O. (2018). Introducing system of psychotherapeutic intervention for family caregivers of patients with endogenous mental disorders. *Wiadomości Lekarskie*, 71(5), 980-985.
- [4] Kessing, L., & Miskowiak, K. (2018). Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype? – A Perspective Paper. *Frontiers In Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00490>
- [5] Skrypnykov, A. M., Herasymenko, L. O., & Hryn, K. V. (2016). Vikovyj patomorfoz rekurentnykh depresywnykh rozriadiv [Age pathomorphosis of recurrent depressive disorders]. *World of medicine and biology*, (4), 64-66. [in Ukrainian].
- [6] Rakhman, L. V., & Markova, M. V. (2014). Clinical and therapeutic levels of pathomorphosis of treatment-resistant depression. *Medical Psychology*, (1), 36-40.
- [7] Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference And Adherence*, 6, 369-388. <https://doi.org/10.2147/ppa.s29716>
- [8] Rezunenko, O., Kozhyna, H., & Markova, M. (2017). Contents and efficiency measures of psychoeducation in rehabilitation system of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(3), 711-715. <http://doi.org/10.5281/zenodo.830020>
- [9] Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23, 56-62. <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- [10] Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- [11] Beck, A., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives Of General Psychiatry*, 4(6), 561-571. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- [12] Kirsheva, N. V., & Ryabchikova, N. V. (1995). *Psikhologiya lichnosti : testy, oprosniki, metodiki* [Personality psychology: tests, questionnaires, methods]. (pp. 71-74). Moscow: Gelikon. [in Russian].
- [13] Schuch, J., Roest, A., Nolen, W., Penninx, B., & de Jonge, P. (2014). Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Journal Of Affective Disorders*, 156, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.011>
- [14] Picco, L., Subramaniam, M., Abdin, E., Vaingankar, J., & Chong, S. (2017). Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore Medical Journal*, 58(11), 649-655. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016144>
- [15] Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., Iacobucci, M., Yim, S. J., Lui, L. M. W., Rong, C., & McIntyre, R. S. (2018). Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers In Psychiatry*, 9, 655. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>

Особливості соціально-психологічної реабілітації спортсменів-паралімпійців, які спеціалізуються в пауерліфтингу

О. В. Шевяков^{*1,A,C}, Е. Ю. Дорошенко^{2,E,F}, Є. Л. Михалюк^{2,B}, В. В. Приходько^{3,D},
І. М. Ляхова^{2,B}, О. К. Ніканоров^{4,B}, С. М. Малахова^{2,B}, А. М. Гурєєва^{2,B}

¹Вищий навчальний приватний заклад «Дніпровський гуманітарний університет», Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна, ³Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, м. Дніпро, Україна, ⁴Національний університет фізичного виховання та спорту, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

соціально-психологічна реабілітація, самотність, перший зрілий вік, негативні переживання суб'єктивної самотності, спортсмени-паралімпійці, пауерліфтинг.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 96–102

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194632

*E-mail: shevyakov0@gmail.com

Мета роботи – оцінити психологічний підхід до соціально-психологічної реабілітації негативних переживань суб'єктивної самотності спортсменами-паралімпійцями (на матеріалі пауерліфтингу).

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтується на теоретичних та емпіричних даних, що включають вивчення феномена самотності та його сучасне розуміння. Негативність переживань, що потребують реабілітації, визначали за допомогою психологічних методик: «Опитувальник для визначення виду самотності» (С. Корчагіна), «Методика суб'єктивного відчуття самотності» (Д. Рассел, М. Фергюсон), «Методика діагностики акцентуацій характеру» (Леонгард–Шмішек у модифікації А. Личко), тест «Нервово-психічна адаптація» (С. Корчагіна, НДІ імені В. М. Бехтерева) з наступним комп'ютерним опрацюванням результатів за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). У дослідження залучили 50 спортсменів-паралімпійців віком від 18 до 24 років, які займаються пауерліфтингом.

Результати. Виявили інтеркореляційні зв'язки між суб'єктивним відчуттям самотності та її різновидами на рівні значущості ($r = 0,3-0,5$) за коефіцієнтом парної кореляції Пірсона, що дає змогу розглядати суб'єктивну самотність як самостійний внутрішній феномен. Переживання дифузної самотності не показало значущого зв'язку ($r = -0,153$) із суб'єктивним станом спортсменів-паралімпійців. Визначили дві спрямованості, що забезпечують механізм виникнення та реабілітацію, враховуючи тип самотності: перша – бажання бути з іншими, ідентифікація з ними через корекцію власної індивідуальності; друга, що виникає внаслідок першої, – подолання відчуття самотності та відсутності сенсу життя.

Висновки. Відчуття негативних переживань суб'єктивної самотності пов'язане з погіршенням нервово-психічної адаптації та потребує соціально-психологічної реабілітації спортсменів-паралімпійців, які спеціалізуються в пауерліфтингу. Доведено наявність значущого позитивного зв'язку між дифузною самотністю та емотивною акцентуацією характеру спортсмена. Визначили, що у процесі реабілітації негативних переживань суб'єктивної самотності спортсменами-паралімпійцями, які спеціалізуються в пауерліфтингу, важливо враховувати, які саме типи самотності пов'язані з погіршенням психологічного стану, що дає можливість розширити розуміння цього феномена та збільшити ефективність реабілітаційної роботи.

Key words:

socio-psychological rehabilitation, loneliness, young adulthood, negative experiences of subjective loneliness, paralympic athletes, powerlifting.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 96–102

Features of social-psychological rehabilitation of sportsmen-paralympians specialized in powerlifting

O. V. Sheviakov, E. Yu. Doroshenko, Ye. L. Mykhaliuk, V. V. Prykhodko, I. M. Liakhova, O. K. Nikanorov, S. M. Malakhova, A. M. Hurieieva

The aim of the study – to evaluate the psychological approach to the social and psychological rehabilitation of paralympic athletes negatively experienced subjective loneliness.

Materials and methods are based on theoretical and empirical data, which include the history of the loneliness phenomenon and its modern understanding study. Negative experiences requiring rehabilitation were determined using psychological methods: "Questionnaire for determining the type of loneliness" (S. Korchagina), "Methods for the subjective feeling of loneliness" (D. Russell, M. Ferguson), "Methods for diagnosing character accentuations" (Leonhard-Shmishyok in the modification A. Lychko), test "Neuropsychic Adaptation" (S. Korchagina at V. Bekhterev Research Institute) with subsequent computer processing of the results using the software package Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). The study enrolled 50 paralympic athletes aged 18 to 24, who were engaged in powerlifting.

Results. Significant intercorrelations between subjective feelings of loneliness and its varieties were found ($r = 0.3-0.5$) based on the Pearson correlation coefficient, which allowed to consider subjective loneliness as an independent internal phenomenon. The experience of diffuse loneliness did not reveal a significant correlation ($r = -0.153$) with the subjective state of paralympic athletes. Two directions, which provide a mechanism of development and rehabilitation taking into account the type of loneliness, were identified. The first was the desire to be with others, identification with them through the correction of their own personality. The second one, as a result of the first, was the coping with feeling of loneliness and lack of meaning in life.

Conclusions. It was established that the feeling of subjective loneliness negative experiences was associated with the deterioration of neuropsychiatric adaptation and required the socio-psychological rehabilitation of paralympic athletes who specialized in powerlifting. The significant positive relationship between diffuse loneliness and the emotional type of character

accentuation in an athlete was proved. It was determined that in the process of the negative experiences of subjective loneliness rehabilitation for paralympic athletes specializing in powerlifting, it is important to consider the types of loneliness which are associated with the psychological state deterioration, which will allow to broaden the understanding of this phenomenon and increase in efficiency of rehabilitation measures.

Особенности социально-психологической реабилитации спортсменов-параолимпийцев, которые специализируются в пауэрлифтинге

А. В. Шевяков, Э. Ю. Дорошенко, Е. Л. Михалюк, В. В. Приходько, И. Н. Ляхова, А. К. Никаноров, С. Н. Малахова, А. М. Гуреева

Цель работы – оценить психологический подход к социально-психологической реабилитации негативных переживаний субъективного одиночества спортсменами-параолимпийцами (на материале пауэрлифтинга).

Материалы и методы. Исследование основано на теоретических и эмпирических данных, включающих изучение феномена одиночества и его современное понимание. Негативность переживаний, требующих реабилитации, определяли с помощью психологических методик: «Опросник для определения вида одиночества» (С. Корчагина), «Методика субъективного ощущения одиночества» (Д. Рассел, М. Фергюсон), «Методика диагностики акцентуаций характера» (Леонгард-Шмишек в модификации А. Личко), тест «Нервно-психическая адаптация» (С. Корчагина, НИИ имени В. М. Бехтерева) с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В исследовании приняли участие 50 спортсменов-параолимпийцев в возрасте от 18 до 24 лет, которые занимаются пауэрлифтингом.

Результаты. Установлены интеркорреляционные связи между субъективным ощущением одиночества и ее разновидностями на значимом уровне ($r = 0,3-0,5$) по коэффициенту парной корреляции Пирсона, что позволяет рассматривать субъективное одиночество как самостоятельный внутренний феномен. Переживание диффузного одиночества не показало значимую связь ($r = -0,153$) с субъективным состоянием спортсменов-параолимпийцев. Выделены две направленности, которые обеспечивают механизм возникновения и реабилитации с учетом типа одиночества: первая – желание быть с другими, идентификация с ними через коррекцию собственной индивидуальности; вторая, возникающая в результате первой, – преодоление ощущения одиночества и отсутствия смысла жизни.

Выводы. Ощущение негативных переживаний субъективного одиночества связано с ухудшением нервно-психической адаптации и требует социально-психологической реабилитации спортсменов-параолимпийцев, которые специализируются в пауэрлифтинге. Доказано наличие значимой положительной связи между диффузным одиночеством и эмотивной акцентуацией характера спортсмена. Установлено, что в процессе реабилитации негативных переживаний субъективного одиночества спортсменами-параолимпийцами, специализирующихся в пауэрлифтинге, важно учитывать, какие именно типы одиночества связаны с ухудшением психологического состояния, что позволяет расширить понимание этого феномена и увеличить эффективность реабилитационной работы.

Ключевые слова: социально-психологическая реабилитация, одиночество, первый зрелый возраст, негативные переживания субъективного одиночества, спортсмены-параолимпийцы, пауэрлифтинг.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 96–102

Сьогодні висуває вимоги до виховання здорової та адаптованої особистості, особливо в умовах різкого підвищення рівня інформатизації суспільства, що не може не впливати на процеси розвитку та формування соціально-психологічного організму спортсмена. Враховуючи соціально-психологічні особливості, притаманні пауерліфтингу як виду спорту і спортсменам-параолимпийцям як нозологічній категорії, набуває важливого значення аналіз і дослідження переживань суб'єктивної самотності, адже їхні наслідки можуть мати істотний негативний вплив на розвиток і становлення особистості спортсменів-параолимпийців та їхньої спортивної кар'єри надалі [1].

У наукових дослідженнях і суспільній думці поширеним залишається уявлення, що самотність передусім пов'язана з відсутністю родини або проблемами в ній. Це є формалізованим і побутовим підходом, що не враховує психологічні характеристики почуття самотності як внутрішнього стану, який може бути не пов'язаний із наявністю чи відсутністю родини [2,3]. Це створює необхідні передумови щодо соціально-психологічної реабілітації спортсменів-параолимпийців, які спеціалізуються в пауерліфтингу, для продовження повноцінної спортивної кар'єри.

Мета роботи

Оцінити психологічний підхід до соціально-психологічної реабілітації негативних переживань суб'єктивної самотності спортсменами-параолимпийцями з пауерліфтингу.

Матеріали і методи дослідження

Вибірка дослідження – 50 спортсменів-параолимпийців (31 жінка, 19 чоловіків) віком від 18 до 24 років, які займаються професійним паралимпійським пауерліфтингом на базі ДЗВО «Дніпровська академія музики» під керівництвом головного тренера паралимпійської збірної України О. А. Алфьорова.

Методологічна база дослідження ґрунтується на наукових підходах до визначення та класифікації самотності, теоретичних матеріалах, що включають як історію вивчення феномена самотності, так і його сучасне розуміння, на даних щодо вікових особливостей першого зрілого віку [4,6]. Також дослідження спирається на концепцію психічного та психологічного здоров'я [9,11], дані щодо феномена акцентуацій характеру [5].

Методи та методики дослідження: «Опитувальник для визначення виду самотності» (С. Г. Корчагіна [7]), методика суб'єктивного відчуття самотності (Д. Рассел, М. Фергюсон [12]), методика діагностики акцентуацій характеру (Леонгард-Шмишек [10]), тест «Нервово-психічна адаптація» (С. Г. Корчагіна, НДІ імені В. М. Бехтерева [8]).

Результати статистично опрацювали, використовуючи програмний пакет Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Дані, що одержали, наведені як коефіцієнти парної інтеркореляції за критерієм Пірсона. Розбіжності при розподілі, які є близькими до нормального, оцінили за

допомогою критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Гіпотеза полягає у припущенні існування певних вікових та особистісних чинників, що пов'язані з виникненням та особливостями переживання суб'єктивної самотності спортсменами-паралімпійцями першого зрілого віку (18–24 років), які спеціалізуються в пауерліфтингу.

Аналіз наукових робіт дає змогу констатувати, що, незважаючи на наявність різних напрямів і рівнів дослідження цієї проблеми у клінічній психології та психіатрії, недостатньо вивченими залишаються питання щодо суб'єктивної самотності як соціально-психологічного феномена осіб першого зрілого віку. Саме у цьому віці розвиваються механізми соціальної та міжособистісної взаємодії, що надалі визначають рівень адаптованості спортсмена-паралімпійця в суспільстві, який є важливим чинником регуляції його психічного стану зокрема та фізичного стану загалом. У контексті вивчення почуття самотності особливого значення набувають типові проблеми дорослих спортсменів: емансипація, рефлексія, самоідентифікація. Загострюються риси характеру та проявляються акцентуації, що істотно впливають на стиль міжособистісних відносин, рівень психічного та фізичного здоров'я, що є передумовою досягнення максимально високих спортивних результатів.

Значущим є дослідження саме суб'єктивної самотності спортсменів-паралімпійців як такої, що має особистісну детермінованість і пов'язана з негативними переживаннями, порушеннями міжособистісних відносин, зниженням рівня соціального функціонування особистості спортсмена.

Важливою умовою дослідження стану самотності спортсменів-паралімпійців є виявлення особистісних рис самотньої людини. Певні кроки в цьому напрямі зробила С. Г. Корчагіна [7], яка досліджувала можливості психодіагностичних методик у виявленні особистісних особливостей стану самотності [10]. Значення віку у змагальній діяльності висококваліфікованих спортсменок, які спеціалізуються в пауерліфтингу, досліджували А. І. Стеценко та Ю. В. Гордієнко [13], в результаті чого з'явилася ідея програмування спортивно-орієнтованих занять засобами пауерліфтингу.

В. М. Деркач [4] досліджував ефективність програм психологічної підготовки легкоатлетів-паралімпійців із порушенням функцій опорно-рухового апарату в період формування готовності до основних змагань, але автори цих наукових праць не порушували проблеми переживань суб'єктивної самотності спортсменів.

Аналіз взаємозв'язків соціально-психологічних особливостей осіб першого зрілого віку з відчуттям самотності, його виникненням і динамікою потребує звернення до теоретичного підходу, який об'єднував би в собі внутрішні та зовнішні детермінанти самотності та дав би можливість пояснити особливості відчуття саме суб'єктивної самотності спортсменів. Таким критерієм відповідає інтеракціоністський підхід, що як внутрішню детермінанту самотності розглядає суб'єктивно-особистісну схильність до самотності, а як зовнішню – відповідні соціальні ситуації.

Як суб'єктивно-особистісну схильність розуміють вікові та індивідуальні характерологічні особливості спортсменів. Найважливішим для розгляду самотності вважають механізм, який умовно можна назвати «до людей – до себе». Він розкривається у суперечливих тенденціях особистостей спортсменів-паралімпійців до спілкування, з одного боку, і водночас, до ізоляції та рефлексії, з іншого. Оптимальним психологічним станом спортсменів-паралімпійців є чергування цих екстремумів, але зменшення чи відсутність одного з них може стати підставою для виникнення надалі проблем адаптації особистості.

Підставою для вивчення саме суб'єктивної самотності спортсменів-паралімпійців є дві обставини. По-перше, це відсутність відповідних ґрунтовних досліджень у сучасній вітчизняній загальній і прикладній психології (спорту) та клінічній психіатрії. По-друге, це той факт, що суб'єктивна самотність не має суттєвого зв'язку з реальною відсутністю близької людини. Детальніше це пояснюється за допомогою розрізнення понять і застосування типологічних характеристик самотності.

Для перевірки емпіричної гіпотези про переважно суб'єктивну природу відчуття самотності визначили кореляційний зв'язок між типами самотності, що виділені С. Г. Корчагіною [8], та оцінкою суб'єктивного відчуття самотності – тобто того, наскільки спортсмен відчуває себе самотньо, незважаючи на зовнішні обставини. За даними, що наведені в *таблиці 1*, відчуття самотності є здебільшого внутрішнім, суб'єктивним станом спортсменів-паралімпійців, і це частково підтверджує емпіричну гіпотезу.

Аналіз даних *таблиці 1* допомагає з'ясувати, чи розглядали дослідники та автори обраних методик один феномен чи розробляли окремі підходи до вивчення переживання самотності? Винятком є переживання дифузної самотності, що не виявляє зв'язку із суб'єктивним станом людини. Звернемося до пояснення механізму дії цього виду самотності. Як відомо, в його основі лежить бажання бути прийнятним оточенням, ідентифікація себе з зовнішніми об'єктами (іншими особами) і відокремлення від власних ресурсів і переживань. Для спортсменів-паралімпійців, які переживають такий вид самотності, властивий конформний тип поведінки та повне засвоєння поглядів, думок та інтересів партнерів за комунікацією. Умовно можна розрізнити дві спрямованості, що забезпечують механізм виникнення дифузної самотності: перша – бажання бути з іншими, ідентифікація з ними через відмову від власної індивідуальності; друга, що виникає внаслідок першої, – власне відчуття самотності та відсутності сенсу життя. Отже, спробуємо пояснити отримані результати, спираючись на детальний аналіз цього типу самотності.

Відсутність зв'язку між дифузним типом самотності та її суб'єктивним переживанням дорослими спортсменами можна пояснити, враховуючи вікові особливості. У першому зрілому віці завершується процес соціалізації особистості, який передбачає засвоєння суспільних норм поведінки та життєдіяльності [13]. Важливим механізмом є ідентифікація себе з іншими та часткова відмова від власних переконань і бажань. Отже, перша спрямованість механізму дифузної самотності наявна, але це норма для досліджуваної вікової групи – 18–24

Таблиця 1. Порівняння результатів методик визначення виду самотності та його суб'єктивного відчуття спортсменами-паралімпійцями першого зрілого віку (18–24 роки) за парним критерієм Пірсона, $n = 50$

Методика суб'єктивного відчуття самотності	Визначення виду самотності			
	стан самотності	дифузна самотність	самотність відчуження	дисоційована самотність
характеристика взаємозв'язків суб'єктивної самотності та її проявів	0,510**	-0,153*	0,427**	0,303**

*: кореляція значуща при $p < 0,01$; **: кореляція значуща при $p < 0,05$.

Таблиця 2. Матриця парних інтеркореляцій результатів методик «Опитувальник для визначення виду самотності», «Методика суб'єктивного відчуття самотності», «Методика діагностики акцентуацій характеру» та «Нервово-психічна адаптація» за критерієм Пірсона

Типи акцентуацій, методики діагностики	«Опитувальник для визначення виду самотності»				Методика суб'єктивного відчуття самотності
	стан самотності	дифузна самотність	самотність відчуження	дисоційована самотність	
Методика діагностики акцентуацій характеру					
Гіпертимний	-0,365**	0,19	-0,443**	-0,174	-0,188
Застрагаючий	-0,04	-0,079	-0,108	-0,147	-0,188
Емотивний	-0,187	0,304*	-0,305*	0,034	-0,003
Педантичний	0,066	0,013	0,109	-0,088	0,032
Тривожний	0,233	-0,059	0,24	0,105	-0,053
Циклотимічний	-0,214	0,094	-0,221	-0,085	0,271
Демонстративний	-0,297*	0,104	-0,3*	0,105	0
Збудливий	-0,066	0,072	-0,156	0,108	-0,101
Дистимічний	0,267	-0,114	0,408**	0,194	-0,058
Екзальтований	-0,201	0,056	-0,155	-0,088	0,274
Нервово-психічна адаптація					
Змішаний	0,477**	0,018	0,366**	0,338*	0,6**

*: кореляція значуща при $p < 0,01$; **: кореляція значуща при $p < 0,05$.

роки. Враховуючи також, що особистість спортсмена набуває індивідуальності, слід виключити виникнення другої спрямованості та разом дифузного типу самотності.

Аби відповісти на закономірне питання, наскільки поширеними є певні види самотності у спортсменів-паралімпійців, необхідно виконати кількісний аналіз даних. За нашими результатами, 32 % спортсменів переживають дифузний тип самотності, 36 % – дисоційований тип, 12 % – самотність відчуження, 20 % – змішаний, тобто мають однакові показники за двома чи більше видами самотності (табл. 2).

Обговорення

Результати дають підстави сформулювати низку узагальнень і визначити тенденції. По-перше, є негативний значущий зв'язок між глибиною відчуття самотності та такими видами акцентуацій особистості, як гіпертимний і демонстративний. Отже, ці акцентуації не тільки не підвищують ризик виникнення стану самотності у спортсменів-паралімпійців, але й запобігають йому.

Для вирішення завдань дослідження важливо розглянути, що саме властиве спортсменам-паралімпійцям із такими акцентуаціями, що рятує їх від негативних переживань самотності. Згідно з класифікаціями, спортсменам із гіпертимною акцентуацією властиві гарний настрій, психологічний і м'язовий гіпертонус, рухливість і прагнення до самостійності, що межує з недисциплінованістю. У групах (командах) такі спортсмени бажають не тільки самоствердитися, але й отримати позицію лідера [14]. Можливо, що саме ця тенденція – прагнення до значущості їхньої соціальної ролі – є вирішальною у

запобіганні виникнення відчуття самотності. Наступний тип, демонстративний, постійно відчуває необхідність в увазі та задовольняє її через реалізацію прагнення до лідерської позиції [15].

По-друге, відчуття самотності пов'язане з погіршенням нервово-психічної адаптації спортсмена. Але важливіше розглянути, які саме типи самотності пов'язані з погіршенням психологічного стану у спортсменів-паралімпійців, що дасть змогу розширити розуміння цього феномена.

По-третє, встановленим фактом є наявність значущого позитивного зв'язку між дифузною самотністю та емотивною акцентуацією особистості спортсмена-паралімпійця.

Детальний розгляд показує, що для дифузної самотності властива дія механізму ідентифікації з іншими та відокремлення від власних переживань. З іншого боку, риси емотивної акцентуації – це чутливість, доброта й високий рівень емпатії. Враховуючи ці дані, можна визначити низку чинників, що впливають на виникнення дифузного типу самотності в дорослих спортсменів з емотивною акцентуацією характеру. Передусім, це дія механізму співчуття – відокремлюючись від власних переживань, спортсмен-паралімпієць опиняється в емоційній ізоляції. Наступний чинник – складність емоційного світу такого спортсмена, сила переживання тонких емоцій, що ускладнює процес розуміння його суспільством та унеможливорює виникнення відчуття спільності з іншими. Також зазначимо, що деякі риси такої акцентуації – пошук підтримки та співчуття – є підґрунтям для початку реалізації механізму ідентифікації, що лежить в основі дифузної самотності.

Самотність відчуження найбільш властива дистимічній акцентуації особистості та, як можна побачити, також негативно впливає на психічний стан спортсменів-паралімпійців, які спеціалізуються в пауерліфтингу. Розгляд механізмів, що лежать в основі виникнення та переживання самотності відчуження, дає змогу пояснити такі результати. Як відомо, самотність відчуження пов'язана з відокремленням від суспільства та його соціальних норм і, через це, з відчуттями загубленості, самотності. Внаслідок дії цього стану унеможливується налаштування емоційних і комунікативних зв'язків з іншими особами. Це призводить до того, що спортсмен-паралімпієць починає відчувати недовіру до оточення, оцінює його як ненадійне і таке, що не здатне вислухати та зрозуміти його. Отже, об'єкти відчуження стають суб'єктами, що виявляють відчуження до самої особистості спортсмена-паралімпійця.

Проявам дистимічної акцентуації у спортсменів-паралімпійців властиві такі риси, як концентрація на негативних переживаннях, соціальна пасивність, невпевненість, самозвинувачення та низька контактність. Отже, вразливість таких спортсменів до відчуження можна пояснити тим, що вони схильні до песимістичного погляду на перспективи спілкування та саморозкриття, а пасивність у спілкуванні не дає змоги налаштувати тісні зв'язки з іншими, що може негативно позначитися як на стані їхнього здоров'я, так і на перспективах реалізації потенціалу в офіційних змаганнях.

Висновки

1. Єдналим для різних акцентуацій характеру спортсменів-паралімпійців є позитивний та оптимістичний погляд на спілкування, наявність довіри й готовність до формування зв'язків. Такі психологічні прояви спортсменів-паралімпійців спрямовані на використання спілкування для задоволення власних потреб у самостверженні, увазі або співчутті. Натомість спортсмени-паралімпієць з дистимічними проявами залишаються на самоті з уявною небезпекою, що очікує в ситуації спілкування.

2. Очікувалося, що дисоційована самотність буде пов'язана з тривожністю, збудливістю та демонстративністю спортсменів-паралімпійців, але це припущення не підтвердилося. Для пояснення цього звернемось до розгляду стану дисоційованої самотності. За походженням і проявом цей вид самотності є найскладнішим. Його перебіг характеризується зміною процесів ідентифікації та відчуження. Спочатку відбувається ідентифікація, яка набуває генералізованого характеру. Згодом суб'єкт ідентифікації вбачає в іншій людині притаманні, але відкинуті власні риси, що призводить до не менш тотального відчуження. Цей механізм є ілюстрацією суб'єктивності стану самотності як такого, що показує внутрішні психологічні процеси та її ставлення до себе. Переживання самотності в цьому випадку можуть мати критично гострі, болючі прояви й ускладнювати перебіг соціально-психологічної реабілітації.

Те, що спортсменам-паралімпійцям не властивий цей тип самотності, можна пояснити за допомогою даних щодо психологічних особливостей осіб дорослого віку. Логічним є пояснення, що особистісні риси спортсме-

на-паралімпійця ще не досить сформовані для забезпечення такого впливового механізму ідентифікації. Так, коли деякі риси особистості тільки виникають, інші вже втрачають актуальність, засвоюється новий досвід, що впливає на самооцінку спортсмена та його ставлення до себе. Отже, виникає парадокс: найбільшій для дорослого віку механізм самотності для спортсмена-паралімпійця визначається переважно зовнішніми обставинами успіху або невдачі. При цьому відкидається найважливіший чинник – перемога над собою, що є найбільш значущим з погляду гуманізації змагального процесу у спортсменів-паралімпійців. Можна припустити наявність зв'язку між самооцінкою особистості спортсмена та його самотністю в дорослому віці.

3. Встановили, що деякі акцентуації не пов'язані з виникненням будь-якого виду самотності спортсменів-паралімпійців. Серед них такі типи, як застрягаючий, педантичний, тривожний, збудливий та екзальтований. На наш погляд, їх об'єднує висока або низька сила та швидкість реакцій, баланс між внутрішнім відчуттям емоцій та їхнім проявом. Можливо, саме ці показники – основа для виникнення надалі здатності до переживання суб'єктивно позитивної самотності, або усамітнення, що переживається особою як творчий і задовільний стан. Але фахівцям із фізичної та медичної реабілітації слід пам'ятати, що, за гуманістичною традицією, цей стан потребує певного рівня розвитку особистості та майже недоступний для першого дорослого віку. Це підтверджується результатами нашого дослідження.

4. Констатуємо, що якою б не була самотність, у спортсменів-паралімпійців вона має здебільшого негативний характер, і пов'язана з погіршенням психічного здоров'я та психічними розладами. Винятком став дифузний тип самотності, його складові є варіантом нормального особистісного розвитку психологічної сфери спортсменів-паралімпійців і не потребують застосування спеціальних реабілітаційних заходів.

5. Необхідне визначення загального стану нерво-психічної адаптації сучасних спортсменів-паралімпійців: майже 40 % обстежених мають несприятливі прогностичні ознаки або ознаки передпатології, 28 % – суттєві ознаки патології, 12 % – ознаки наявності легкої патології. Показники, що відповідають межах психічного здоров'я та сприятливим прогностичними ознакам, мають тільки 20 % обстежених. Встановлено також, що самотність відчуження зовсім невластива таким типам акцентуацій, як гіпертимний, емотивний і демонстративний.

Перспективи подальших досліджень. Результати потребують поглибленого вивчення питань соціально-психологічної реабілітації спортсменів-паралімпійців у контексті оптимізації їхнього нерво-психічного стану та рівня здоров'я.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Відомості про авторів:

Шевяков О. В., д-р психол. наук, професор, зав. каф. загальної психології, Вищий навчальний приватний заклад «Дніпровський гуманітарний університет», Україна.

Дорошенко Е. Ю., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Приходько В. В., д-р пед. наук, зав. каф. олімпійського та професійного спорту, Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, м. Дніпро, Україна.

Ляхова І. М., д-р пед. наук, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ніканоров О. К., д-р наук з фізичного виховання та спорту, доцент, професор каф. фізичної реабілітації, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ, Україна.

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гуреева А. М., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Sheviakov O. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Psychology, Private Institution of Higher Education "Dniprovskii University of the Humanities", Ukraine.

Doroshenko E. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Prykhodko V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Olympic and Professional Sports, Pridneprovsk State Academy of Physical Culture and Sports, Dnipro, Ukraine.

Liakhova I. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nikanorov O. K., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hurieieva A. M., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Шевяков А. В., д-р психол. наук, профессор, зав. каф. общей психологии, Высшее учебное частное учреждение «Днепропетровский гуманитарный университет», Украина.

Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Приходько В. В., д-р пед. наук, профессор, зав. каф. олимпийского и профессионального спорта, Приднeпровская государственная академия физической культуры и спорта, г. Днeпpо, Украина.

Ляхова И. Н., д-р пед. наук, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Никаноров А. К., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, доцент, профессор каф. физической реабилитации, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев, Украина.

Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гуреева А. М., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Blynova O. Y., Holovkova L. S., Sheviakov O. V. Philosophical and sociocultural dimensions of personality psychological security. *Anthropological Measurements of Philosophical Research*. 2018. Issue 14. P. 73–83. <https://doi.org/10.15802/ampr.v0i14.150750>
- [2] Psychological provision of processes modernization of metallurgical production management : monograph / O. Sheviakov, O. Blynova. SCIENCE Publishing London, London. 2018. Vol. 3. P. 316-329.
- [3] Вейс Р. С. Вопросы изучения одиночества. *Лабиринты одиночества* / под общ. ред. Н. Е. Покровского. Москва : Прогресс, 1989. С. 114-128.
- [4] Деркач В. М. Ефективність програми психологічної підготовки легкоатлетів-паралімпійців із порушеними функціями опорно-рухового апарату у період формування готовності до основних змагань. *Науковий часопис нац. пед. ун-ту імені М. П. Драгоманова. Серія № 15 : Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)*. 2016. Вип. 5. С. 39-43. URL : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu_015_2016_5_13
- [5] Sheviakov O. V., Holovkova L. S. Psychological providing professional competency of metalwork professionals in Ukraine and China. *Professional competency of modern specialist: means of formation, development and improvement* : monograph. Warszawa : BMT Eridia Sp. z o.o. 2018. P. 20–34.
- [6] Гасанова П. Г., Омарова М. К. Психология одиночества. Киев : Общество с ограниченной ответственностью «Финансовая Рада Украины», 2017. 76 с. URL : <https://www.inter-nauka.com/uploads/public/15058902268641.pdf>
- [7] Корчагина С. Г. Генезис, виды и проявления одиночества : монография. Москва : МПСИ, 2005. 196 с.
- [8] Корчагина С. Г. Психология одиночества : учебное пособие. Москва : МПСИ, 2008. 228 с.
- [9] Sheviakov O. V., Krupskiy O. P., Slavskaya Y. A. Ergonomic provision of modernizing management processes of metallurgical production in Ukraine and China. *Науковий вісник НГУ*. 2017. № 1. С. 134–143.
- [10] Рудаков А. Л. Влияние акцентуаций характера на спортивные достижения борцов. *Universum: Психология и образование*. 2017. № 5. URL : [https://docs.google.com/viewer?url=http://universum.com/pdf/psy/5\(35\)/Rudakov.pdf](https://docs.google.com/viewer?url=http://universum.com/pdf/psy/5(35)/Rudakov.pdf)
- [11] Приходько В., Шевяков О., Майкова Т. Від спрямованої на індивідуальність до особистісноорієнтованої практики – ресурс якісного оновлення системи спортивної підготовки. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2019. № 2. С. 37-49. <https://doi.org/10.32540/2071-1476-2019-1-037>
- [12] Психология человека от рождения до смерти / под ред. А. А. Реана. Москва : ООО «Издательство АСТ», 2015. 656 с. URL : <https://books.google.com.ua/books?id=8wYCWAAQBAJ&pg=PT1146&lpg=PT1146&dq>
- [13] Стеценко А. И., Гордиенко Ю. В. Значение возраста в состязательной деятельности высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в пауэрлифтинге. *Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта*. 2013. № 4. С. 146–151.
- [14] Шевяков О. В. Психологічне забезпечення розвитку соціотехнічної системи діяльності спортсменів. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту*. 2012. № 7. С. 120–125.
- [15] Шевяков О. В. Моделювання лідерського потенціалу спортсмена як проблема сучасної психології. *Актуальні проблеми практичної психології* : зб. ст. V Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. Глухів, 2018. С. 94–99.

References

- [1] Blynova, O. Y., Holovkova, L. S., & Sheviakov, O. V. (2018). Philosophical and sociocultural dimensions of personality psychological security. *Anthropological Measurements of Philosophical Research*, (14), 73–83. <https://doi.org/10.15802/ampr.v0i14.150750>
- [2] Sheviakov, O., & Blynova, O. (2018). *Psychological provision of processes modernization of metallurgical production management*. SCIEEMCEE Publishing London, 3, 316–329.
- [3] Veis, R. S. (1989). Voprosy izucheniya odinochestva [Issues of loneliness]. In N. E. Pokrovskii (Ed.), *Labirinty odinochestva* (pp. 114–128). Progress. [in Russian].
- [4] Derkach, V. M. (2016). Efektyvnist prohramy psykholohichnoi pidhotovky lehkoatletiv-paralimpiitsiv iz porushenyymi funktsiiami oporno-rukhovoho aparatu u period formuvannya hotovnosti do osnovnykh zmahaniy [Effectiveness of psychological preparation program for Paralympic track-and-field athletes with musculoskeletal disorders during formation of commitment to major competitions]. *Naukovyi chasopys nats. ped. un-tu imeni M. P. Drahomanova. Seriya 15: Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport)*, 5, 39–43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu_015_2016_5_13. [in Ukrainian].
- [5] Sheviakov, O. V., & Holovkova, L. S. (2018). Psychological providing professional competency of metalwork professionals in Ukraine and China. *Professional competency of modern specialist: means of formation, development and improvement* (pp. 20–34). BMT Eridia Sp. z o.o.
- [6] Gasanova, P. G., & Omarova, M. K. (2017). *Psikhologiya odinochestva. [Psychology of loneliness]*. Obshchestvo s ogranicheanoi otvetstvennost'yu Finansovaya Rada Ukrainy. <https://www.inter-nauka.com/uploads/public/15058902268641.pdf> [in Russian].
- [7] Korchagina, S. G. (2005). *Genezis, vidy i proyavleniya odinochestva [Genesis, types and manifestations of loneliness]*. Moscow Psychological and Social Institute. [in Russian].
- [8] Korchagina, S. G. (2008). *Psikhologiya odinochestva [Psychology of loneliness]*. Moscow Psychological and Social Institute. [in Russian].
- [9] Sheviakov, O. V., Krupskiy, O. P., & Slavskaya, Y. A. (2017). Ergonomic provision of modernizing management processes of metallurgical production in Ukraine and China. *Naukovyi visnyk NHU*, (1), 134–143.
- [10] Rudakov, A. (2017). Vliyanie aktsentuatsii kharaktera na sportivnye dostizheniya bortsiv [Influence of accentuation of personality traits on sport achievements of a wrestler]. *Universum: Psikhologiya i obrazovanie*, (5). [https://docs.google.com/viewer?url=http://7universum.com/pdf/psy/5\(35\)/Rudakov.pdf](https://docs.google.com/viewer?url=http://7universum.com/pdf/psy/5(35)/Rudakov.pdf). [in Russian].
- [11] Prykhodko, V., Sheviakov, O., & Maikova, T. (2019). Vid spriamovanoi na individualnist do osobystisnooriantovanoi praktyky – resurs yakisnoho onovlennia systemy sportyvnoi pidhotovky [From personality-oriented to personality-oriented practice – a resource for quality updating of the sports training system]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*, (2), C.37–49. <https://doi.org/10.32540/2071-1476-2019-1-037> [in Ukrainian].
- [12] Rean, A. A. (Ed.). (2015). *Psikhologiya cheloveka ot rozhdeniya do smerti [Human psychology from birth to death]*. OOO «Izdatel'stvo AST». <https://books.google.com.ua/books?id=-8wYCWAAQBAJ&pg=PT1146&lpq=PT1146&dq>
- [13] Stetsenko, A. I., & Gordienko, Y. V. (2013). Znachenie vozrasta v sostyazatel'noi deyatel'nosti vysokokvalifitsirovannykh sportsmenok, spetsializiruyushchikhsya v pauerliftinge [Importance of age in competitive activity of highly skilled female athletes specializing in powerlifting]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafa*, (4), 146–151. [in Russian].
- [14] Sheviakov, O. V. (2012). Psykholohichne zabezpechennia rozvytku sotsiotekhnichnoi systemy diialnosti sportsmeniv [Psychological support of social and technical activity systems development of sportsmen]. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*, (7), 120125. [in Ukrainian].
- [15] Sheviakov, O. V. (2018). Modeliuvannya liderskoho potentsialu sportsmena yak problema suchasnoi psykholohii. [Modeling of athlete's leadership potential as a problem of modern psychology] *Aktualni problemy praktychnoi psykholohii*. Proceedings of the 5th All-Ukrainian Scientific and Practic-Internet Conference (pp. 94–99) Hlukhiv. [in Ukrainian].

Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms

V. M. Chornyj*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim. To determine the antibacterial effect of the products of biodegradation of magnesium alloy ML-10 on the clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* and, based on the results, substantiate the possibility of this alloy using in orthopedic and traumatological practice as implants with antibacterial activity.

Materials and methods. Magnesium alloy extract was prepared on the basis of Mueller-Hinton broth (pH 7.4). The clinical strains of *A. baumannii* (15) and *P. aeruginosa* (15) were used in sensitivity testing. The bacteriostatic activity of the alloy extract was estimated by the visual growth presence or absence in test-tubes with microorganisms; bactericidal activity – by the growth of microbial colonies presence or absence on plates with Mueller-Hinton agar after culturing from test tubes for 24, 28 and 72 hours.

Results of the study showed that the extract of magnesium alloy ML-10 has a high bacteriostatic and bactericidal activity against the clinical strains of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. In test tubes with an extract, the growth of microorganisms was not visually detected, which indicates a significant bacteriostatic activity of the magnesium alloy biodegradation products. The study of bactericidal activity found that the maximum growth of bacteria on agar was observed only after the first culturing from the test tubes (the extract incubation for 24 hours) in which the microorganisms were added in a concentration of 10^9 , 10^8 , 10^7 CFU/ml the day before. The number of colonies growing on agar after the second culturing (the extract incubation for 48 hours) significantly decreased in the process of thermostating, and after the third culturing (the extract incubation for 72 hours) the microorganism growth was absent on a dense medium in most experiments. High bactericidal activity of the magnesium alloy was found in the experiments with the extract containing 10^6 , 10^5 , 10^4 CFU/ml. The growth of colonies was absent on the dense medium after culturing from these tubes during the entire experiment.

Conclusions. The products of magnesium alloy ML-10 biodegradation have shown high bactericidal activity against the non-fermentative gram-negative microorganisms *A. baumannii* and *P. aeruginosa*.

Key words:

magnesium alloy, implant, antibacterial properties, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (1), 103–106

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194637

*E-mail:
chornyj.vadim.
doc@gmail.com

Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву *in vitro* щодо клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів

В. М. Чорний

Мета роботи – визначити антибактеріальну активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 щодо клінічних штамів *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* й на підставі результатів, що отримали, обґрунтувати можливість його використання в ортопедії, травматології як імплантатів, що мають антибактеріальну активність.

Матеріали та методи. Використали екстракт магнієвого сплаву МЛ-10, що приготували на основі бульйону Мюллера–Хінтона (рН 7,4), а також 15 штамів *A. baumannii* та 15 штамів *P. aeruginosa*. Бактеріостатичні властивості оцінювали за наявністю або відсутністю візуального зростання мікроорганізмів у пробірках з екстрактом, бактерицидні – за наявністю або відсутністю зростання колоній цих мікроорганізмів на агарі Мюллера–Хінтона після висіву з екстракту.

Результати. Досліджуваний екстракт магнієвого сплаву МЛ-10 має високу бактеріостатичну та бактерицидну активність щодо клінічних штамів *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. У дослідних пробірках зростання мікроорганізмів візуально не виявили, що свідчить про чималу бактеріостатичну активність. Вивчаючи бактерицидну активність, виявили: максимальне зростання бактерій на агарі спостерігали тільки після першого висіву (24 годин інкубації) з пробірок, в які напередодні додали мікроорганізми в концентрації 10^9 , 10^8 , 10^7 КУО/мл. З часом термостатування кількість колоній, що виростала на агарі після другого висіву (48 годин інкубації екстракту), значущо зменшувалася, а після третього висіву (72 години інкубації екстракту) – здебільшого зростання мікроорганізмів відсутнє. Висока бактерицидна активність продуктів біодеградації сплаву виявлена в дослідях з екстрактом, де в емності напередодні додали 10^6 , 10^5 , 10^4 КУО/мл, – зростання колоній на щільному середовищі після висіву з цих пробірок відсутнє протягом усього експерименту.

Висновки. Продукти біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 мають високу бактерицидну активність щодо клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, як-от *A. baumannii*, *P. aeruginosa*.

Ключові слова:

імплантат, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Запорізький медичний журнал
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 103–106

Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава *in vitro* по отношению к клиническим штаммам неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов

В. Н. Черный

Цель работы – определить антибактериальную активность продуктов биодegradации магниевого сплава МЛ-10 по отношению к клиническим штаммам *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* и на основании полученных результатов обосновать возможность его использования в ортопедии и травматологии в качестве имплантатов, обладающих антибактериальной активностью.

Материалы и методы. В работе использовали экстракт магниевого сплава МЛ-10, приготовленный на основе бульона Мюллера–Хинтона (рН 7,4), а также 15 штаммов *A. baumannii* и 15 штаммов *P. aeruginosa*. Бактериостатические свойства

Ключевые слова: магниевый сплав, имплантат, антибактериальные свойства, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 103–106

оценивали по наличию или отсутствию визуального роста микроорганизмов в пробирках с экстрактом, бактерицидные – по наличию или отсутствию роста колоний данных микроорганизмов на агаре Мюллера–Хинтона после высева из экстракта.

Результаты. Исследуемый экстракт магниевое сплава МЛ-10 обладает высокой бактериостатической и бактерицидной активностью по отношению к клиническим штаммам *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. В опытных пробирках с экстрактом рост микроорганизмов визуально не обнаружен, что свидетельствует о значительной бактериостатической активности продуктов биodeградации сплава. При изучении бактерицидной активности установлено, что максимальный рост бактерий на агаре отмечен только после первого высева из пробирок (24 ч инкубации экстракта), в которые накануне были добавлены микроорганизмы в концентрации 10^9 , 10^8 , 10^7 КОЕ/мл. По мере термостатирования количество колоний, вырастающих на агаре после второго высева (48 ч инкубации экстракта), значительно уменьшалось, а после третьего высева (72 ч инкубации экстракта) рост микроорганизмов на плотной среде отсутствовал в большинстве опытов. Высокая бактерицидная активность продуктов биodeградации сплава отмечена в опытах с экстрактом, где в емкости накануне добавлено 10^6 , 10^5 , 10^4 КОЕ/мл, – рост колоний на плотной среде после высева из этих пробирок отсутствовал в течение всего эксперимента.

Выводы. Продукты биodeградации магниевое сплава МЛ-10 проявляют высокую бактерицидную активность в отношении клинических штаммов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, а именно по отношению к *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, являющихся основными возбудителями имплантат-ассоциированных инфекций.

A challenging problem with the use of implants in orthopedics and traumatology is the prevention of major complications caused by the infection in the tissues around metal structures [1,2]. In 1.0–8.5 % of cases, a permanent implantation leads to the development of infection such as chronic post-implantation osteomyelitis with subsequent disability of a patient [3]. According to the literature data, in 5–14 % of cases implant-associated infections (IAI) are considered to be caused by non-fermenting gram-negative microorganisms, among which *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are most often found [4–6]. It is known that these bacteria have the characteristic ability to rapidly form multi-level microbial biofilms on the surface of artificial implants as well as a resistance to many antibacterial drugs, which greatly complicates the therapy of IAI [6,7]. In this regard, special importance in traumatology and orthopedic practice is attributed to alternative ways of IAI prevention via magnesium-based biodegradable alloys (Mg^{2+}) using, which prevents pathogenic microorganisms growth and biofilms formation [8]. This work is a continuation of research on antimicrobial properties of industrial magnesium-based alloy ML-10. We have shown that this alloy has high antibacterial activity against the reference non-fermenting gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 strain. The products of magnesium alloy biodegradation (gaseous hydrogen, magnesium hydroxide and Mg salts) have increased the pH locally resulting in an effective destruction of the pseudomonads reference strain within 72 hours [9].

Aim

The objective this work was to determine the antibacterial effect of the products of biodegradation of magnesium alloy ML-10 on the clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* and, based on the results, substantiate the possibility of this alloy using in orthopedic and traumatological practice as implants with antibacterial activity.

Materials and methods

A magnesium alloy extract was prepared for conducting the experiments. A batch of weighed amounts of metal filings were washed in a sterile 0.85 % NaCl solution and sterilized in 70 % ethanol for 5 minutes followed by washing in the sterile 0.85 % NaCl solution again. After sterilization, the metal filings were immersed in Mueller-Hinton broth

(pH 7.4) (1 mg filings per 1 ml broth) and incubated for 72 hours (37 °C). The supernatant fluid (extract) was used for experiments after centrifugation. 15 strains of *A. baumannii* and 15 strains of *P. aeruginosa* for the study were obtained from the wound purulent exudate from patients with various types of surgical complications and demonstrated multiple resistance to antibacterial drugs. Day-old cultures were used in a concentration from 10^9 CFU/ml to 10^4 CFU/ml which we were added to extract (0.2 ml of suspension per 2 ml of extract). As a means of control, test tubes with Mueller-Hinton broth and microbial strains (control of the culture growth), test tubes with the broth and test tubes with the extract (medium contamination control). All the containers were incubated at 37 °C for 72 hours. The tubes were examined every day to determine a bacteriostatic effect of the alloy extract and the plates with Mueller-Hinton agar were inoculated with 0.1 ml of the tubes content simultaneously to determine the bactericidal effect. The study of the biodegradable alloy antimicrobial effect was repeated five times. A statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel 2010 licensed software and Statistics for Windows 13 (StatSoft Inc., JPZ8041382130ARCN10-J). In the analysis of the quantitative data distributions, median (Me) was selected as the measure of central tendency, the measure of variation was interquartile range (the difference between 25 and 75 percentiles).

Results

The results showed that the tested extract of metal exhibited high bacteriostatic and bactericidal activity against the *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains. While examining the cultures in the Mueller-Hinton broth, it was found that the strain cultures growth was not visually determined in all the test tubes with the extract for 3 days. In studying the alloy bactericidal activity, it was revealed that the extract efficiently neutralized 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 microbial cells during 24 hours. The growth of acinetobacteria and pseudomonas was observed on agar only in the plated samples from the tubes where the microorganisms had been added the day before in the amount of 10^9 , 10^8 , 10^7 CFU/ml. The maximum growth of the colonies on agar after plating from these containers was registered only after the first 24 hours of incubation. In the process of thermostating, the number of colonies inhibiting growth on agar significantly decreased after the second and third plating. The most significant bactericidal effect of

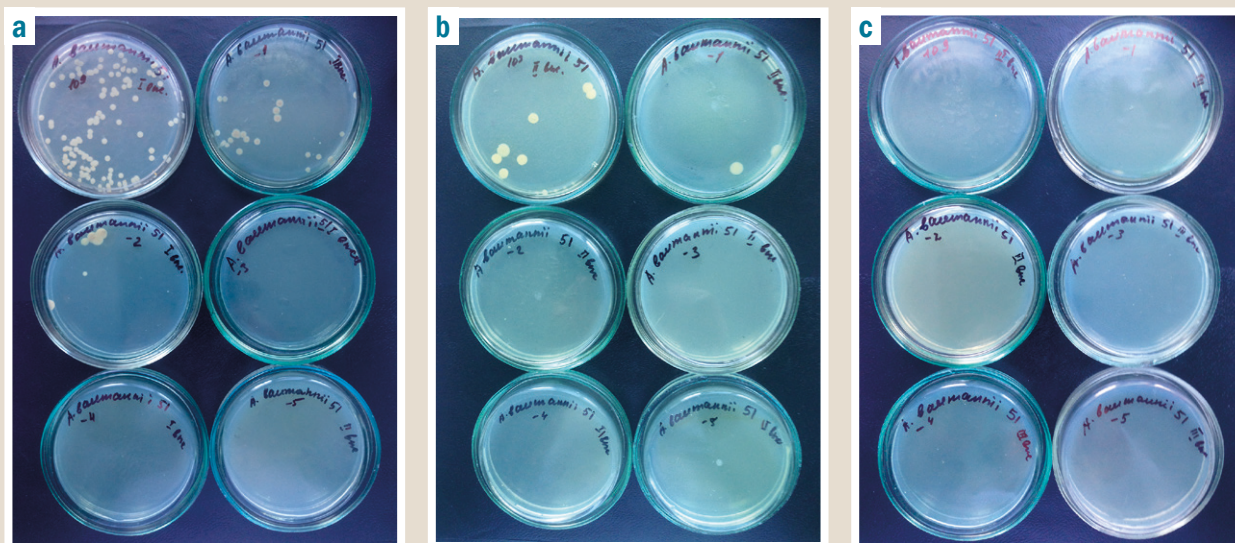


Fig. 1. *A.baumannii* colonies on Mueller-Hinton agar after the process of thermostating in the extract of magnesium alloy ML-10 for 24 h (a), 48 h (b) and 72 h (c).

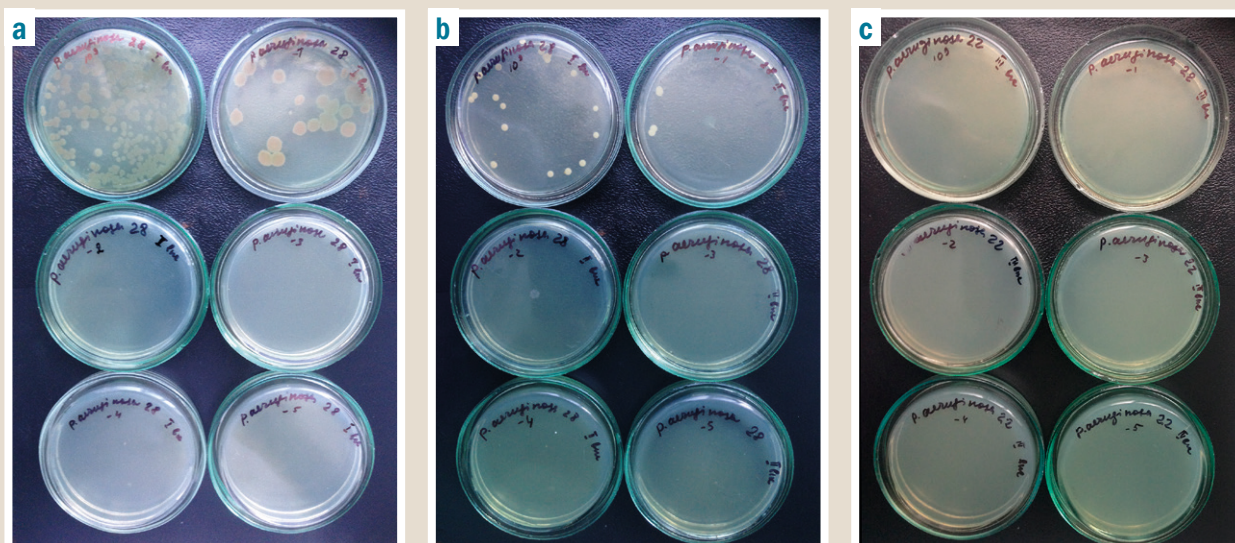


Fig. 2. *P.aeruginosa* colonies on Mueller-Hinton agar after the process of thermostating in the extract of magnesium alloy ML-10 for 24 h (a), 48 h (b), 72 h (c).

the extract was seen in experiments with the highest microbial burden of 10^9 CFU/ml. Thus, in the experiments with *A. baumannii* strains, the largest number of colonies growth was detected on agar after the first plating of samples from the extract, the results of some experiments ranged from 165.8 (157–184) to 2.8 (14–48). After the second plating, the results ranged from 14.8 (14–18) to 1.8 (1–2), and colonization only 27 % of strains had visible single colony growth pattern (0.4 (0–1) – 0.2 (0–0)) after the third plating from the extract (Fig.1). The remaining 73 % of strains completely died within 72 hours.

Similar results were obtained in the study of *P. aeruginosa* sensitivity: the growth of the largest number of pseudomonas colonies was recorded after the first plating of the extract (279 (212–385) – 6.6 (2–12)). After the second plating, the total number of colonies on the agar medium significantly decreased (17.2 (4–28) – 0.8 (0–2)), and only 40 % of the pseudomonas strains demonstrated single

and sparse colony growth pattern on agar (0.2 (0–0) – 0) after the third plating (Fig.2). The remaining 60 % of strains *P. aeruginosa* were completely decontaminated within 72 hours.

Discussion

Surgical site infections remain a major complication of arthroplasty, spinal stabilization or other orthopedic surgeries. The pathogenesis of these complications is related to use of orthopedic implants [1–4]. As described in the previous section, the products of magnesium alloy ML-10 biodegradation have a high antibacterial activity against traumatologic surgery-associated infections such as non-fermenting gram-negative microorganisms, among which *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. The results of direct antibacterial studies showed in vitro that the alloy inhibited the bacterial growth most likely

due to an increased local alkalinity caused by the metal degradation. We suggest that biodegradable Mg based biomaterials have a great potential for antibacterial orthopedic implant applications, prevention and/or treatment of implant-associated infection, and thus for therapeutic efficacy and safety improvements.

Conclusions

1. Products magnesium alloy ML-10 biodegradation had a significant bactericidal effect on clinical strains of *A. baumannii* within 72 hours.

2. Extract of magnesium alloy ML-10 had high antibacterial activity against clinical strains of *P. aeruginosa* and inactivated the microorganisms within 3 days.

3. The study results obtained confirm the possibility of the alloy ML-10 use as an implant material with a unique ability to prevent the growth of implant-associated pathogens.

Perspective of further research. Currently, gram-positive microorganisms of the genus *Staphylococcus* and *Streptococcus* are one of the important issues in orthopedic and traumatological practice; therefore, we consider promising the further study on antimicrobial activity of the ML-10 magnesium alloy against clinical strains of gram-positive microorganisms.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 22.05.2019
Після доопрацювання / Revised: 20.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2019

Information about author:

Chornyi V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Чорний В. М., канд. мед. наук, доцент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Чёрный В. Н., канд. мед. наук, доцент каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Thakore, R. V., Greenberg, S. E., Shi, H., Foxx, A. M., Francois, E. L., Prablek, M. A., Nwosu, S. K., Archer, K. R., Ehrenfeld, J. M., Obremsky, W. T., & Sethi, M. K. (2015). Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost. *Journal Of Clinical Orthopaedics And Trauma*, 6(4), 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2015.04.004>
- [2] Zimmerli, W. (2015). Orthopaedic implant-associated infections. Update of antimicrobial therapy. *Orthopade*, 44(12), 961-966. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3184-y> [in German].
- [3] Busscher, H. J., van der Mei, H. C., Subbiahdoss, G., Jutte, P. C., van den Dungen, J. J., Zaat, S. A., Schultz, M. J., & Grainger, D. W. (2012). Biomaterial-Associated Infection: Locating the Finish Line in the Race for the Surface. *Science Translational Medicine*, 4(153), Article 153rv10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004528>
- [4] Al-Mulhim, F., Baragbah, M., Sadat-Ali, M., Alomran, A., & Azam, M. (2014). Prevalence of Surgical Site Infection in Orthopedic Surgery: A 5-year Analysis. *International Surgery*, 99(3), 264-268. <https://doi.org/10.9738/intsurg-d-13-00251.1>
- [5] Rodríguez-Pardo, D., Pigrau, C., Lora-Tamayo, J., Soriano, A., del Toro, M. D., Cobo, J., Palomino, J., Euba, G., Riera, M., Sánchez-Somolinos, M., Benito, N., Fernández-Sampedro, M., Sorli, L., Guio, L., Iribarren, J. A., Baraia-Etxaburu, J. M., Ramos, A., Bahamonde, A., Flores-Sánchez, X., Corona, P. S., Ariza, J., & REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection (2014). Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clinical Microbiology And Infection*, 20(11), O911-O919. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12649>
- [6] Zimmerli, W., & Sendi, P. (2017). Orthopaedic biofilm infections. *Acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica*, 125(4), 353-364. <https://doi.org/10.1111/apm.12687>
- [7] Butt, A., & Khan, A. (2015). Antibiotics Resistance of Bacterial Biofilms. *Middle East Journal Of Business*, 10(4), 38-45. <https://doi.org/10.5742/MEJB.2015.92718>
- [8] Robinson, D., Griffith, R., Shechtman, D., Evans, R., & Conzemius, M. (2010). In vitro antibacterial properties of magnesium metal against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Acta Biomaterialia*, 6(5), 1869-1877. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.10.007>
- [9] Chornyi, V. M., Polishchuk, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Rezultaty vyvchennia in vitro antybakterialnoi aktyvnosti modifikovanoho mahnievoho splavu shchodo test-shtamiv *E. coli* ta *P. aeruginosa* [Results of the in vitro study of the antibacterial activity of modified magnesium alloy in experiments with *E. coli* and *P. aeruginosa* test-strains]. *Pathologia*, 15(3), 337-340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854> [in Ukrainian].

Вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі

Д. С. Носівець*^{A-E}, В. Й. Мамчур^F, В. І. Опришко^{A,E,F}

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на 80 білих безпородних щурах обох статей вагою 230–250 г, яких утримували у стандартних умовах виварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Щурам шляхом внутрішньосуглобового введення розчину моноіодоцтової кислоти відтворений експериментальний остеоартроз, шляхом ентерального введення 0,02 % розчину карбімазолу (мерказолілу) відтворений експериментальний гіпотиреоз. Після формування експериментальних моделей на 42 добу експерименту тварин вибірково поділили на 4 дослідні групи по 20 щурів у кожній. У дослідженні використали L-тироксин у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково) та диклофенак натрію в дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково). Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на піку наростання патологічних змін упродовж 5 діб. Зміни рухової та дослідницької активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле».

Результати. Аналізуючи результати, встановили: на 42 добу експерименту в усіх групах спостерігали пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності тварин. Виявили здатність L-тироксину позитивно впливати на сформовані патологічні моделі за показниками тесту «відкрите поле», але остаточне відновлення не відбулося. За умови призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином установили ефективніше відновлення рухової та дослідницької активності порівняно з призначенням тільки L-тироксину.

Висновки. Базова замісна терапія L-тироксином сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів в умовах остеоартрозу на тлі гіпотиреозу, але повне відновлення не відбувається. Призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином сприяє позитивним змінам спонтанної поведінкової активності щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі та має виразніший вплив на показники тесту «відкрите поле», ніж ізольоване призначення L-тироксину.

Ключові слова:

остеоартроз, гіпотиреоз, диклофенак натрію.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 107–111

DOI:

10.14739/2310-1210.2020.1.194643

*E-mail:

dsnosivets@ukr.net

Diclofenac sodium effects on spontaneous behavioral activity of rats with osteoarthritis and concomitant hypothyroidism

D. S. Nosivets, V. Yo. Mamchur, V. I. Opryshko

The aim of the study – to investigate the effect of diclofenac sodium on the spontaneous behavioral activity of rats in conditions of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism.

Materials and methods. The study was conducted on 80 white outbred rats of both sexes, weighing 230–250 g, which were kept in standard vivarium conditions of the SI «DMA Ministry of Health of Ukraine». Experimental osteoarthritis was modeled by intraarticular injection of a solution of monoiodoacetic acid, and experimental hypothyroidism was modeled by enteral administration of a 0.02 % solution of carbimazole. After the formation of experimental models on the 42 day of the experiment, animals were selectively divided into 4 study groups of 20 rats in each. L-thyroxine at a dose of 1.5 mg/kg (intragastrically) and diclofenac sodium at a dose of 10 mg/kg (intragastrically) were used in the study. The drugs were administered daily at the peak of increasing pathological changes from the 42 day of the experiment within 5 days. Changes in the motor and exploratory activity of animals were studied in the open field test.

Results. An analysis of the results obtained revealed inhibition of spontaneous behavioral activity and emotional lability of animals on day 42 of the experiment in all groups. In L-thyroxine administration, the drug ability to influence positively the formed pathological models was found by the open field test, but there was no complete recovery. When prescribing diclofenac sodium together with L-thyroxine, a more effective restoration of motor and exploratory activity was found compared with the prescription of L-thyroxine alone.

Conclusions. Basic replacement therapy with L-thyroxine contributes to the motor and exploratory activity restoration in conditions of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism in rats, but without complete recovery. Diclofenac sodium administration together with L-thyroxine contributes to positive changes in the spontaneous behavioral activity in rats with osteoarthritis and concomitant hypothyroidism and has a more significant effect on the open field test indices than L-thyroxine monotherapy.

Key words:

osteoarthritis, hypothyroidism, diclofenac sodium.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 107–111

Влияние диклофенака натрия на спонтанную поведенческую активность крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе

Д. С. Носивец, В. И. Мамчур, В. И. Опрышко

Цель работы – исследовать влияние диклофенака натрия на спонтанную поведенческую активность крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, диклофенак натрия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 107–111

Материалы и методы. Исследование проведено на 80 белых беспородных крысах обоих полов весом 230–250 г, которых содержали в стандартных условиях вивария ГУ «ДМА МЗ Украины». Крысам путем внутрисуставного введения раствора моноидуксусной кислоты воспроизведен экспериментальный остеоартроз, путем энтерального введения 0,02 % раствора карбимазола (мерказолила) воспроизведен экспериментальный гипотиреоз. После формирования экспериментальных моделей на 42 сутки эксперимента животных избирательно поделили на 4 группы исследования по 20 крыс в каждой группе. В исследовании использованы L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг (внутрижелудочно) и диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг (внутрижелудочно). Введение препаратов осуществляли ежедневно с 42 суток эксперимента на пике нарастания патологических изменений в течение 5 суток. Изменения двигательной и исследовательской активности животных изучены в тесте «открытое поле».

Результаты. При анализе полученных результатов установлено, что на 42 сутки эксперимента во всех группах отмечено угнетение спонтанной поведенческой активности и эмоциональной лабильности животных. При назначении L-тироксина отмечена способность препарата положительно влиять на сформированные патологические модели по показателям теста «открытое поле», однако окончательное восстановление не произошло. При назначении диклофенака натрия вместе с L-тироксином отмечено более эффективное восстановление двигательной и исследовательской активности по сравнению с назначением только L-тироксина.

Выводы. Базовая заместительная терапия L-тироксином способствует восстановлению двигательной и исследовательской активности крыс в условиях остеоартроза на фоне гипотиреоза, но полное восстановление не происходит. Назначение диклофенака натрия вместе с L-тироксином способствует позитивным изменениям спонтанной поведенческой активности крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе и имеет более существенное влияние на показатели теста «открытое поле», чем изолированное назначение L-тироксина.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) – актуальна проблема сучасної медицини через поширення цієї патології та пов'язаних із цими захворюваннями супутніми розладами та ускладненнями. Негативний вплив гіпотиреозу на функціональний стан органів і систем зумовлений ключовою роллю тиреоїдних гормонів у процесах метаболізму [1]. Одним із найпоширеніших захворювань, що розвиваються внаслідок недостатності гормонів ЩЗ, є остеоартроз, який призводить до обмеження повсякденної життєвої активності хворих і знижує якість життя [1,2].

Відомо, що гіпофункція ЩЗ призводить до змін спонтанної поведінкової активності та зниження когнітивних здібностей [3–5], а метаболічні порушення негативно впливають на стан кісткової та хрящової тканини, зумовлюють обмеження рухів у суглобах і розв'язок болю [6–8]. У клінічній практиці ці симптоми потребують призначення базової замісної гормональної терапії та нестероїдних протизапальних засобів, серед яких диклофенак натрію застосовують найчастіше. Але на тепер невідомий вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність при остеоартрозі на тлі гіпотиреозу та ефективність призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином.

Мета роботи

Дослідити вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 80 білих беспородних щурах обох статей вагою 230–250 г, яких утримували у стандартних умовах виварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконали відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.).

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом одноразового внутрішньосуглобового введення розчину моноидоцтової кислоти в колінний суглоб із розрахунку 3 мг на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [9]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02 % розчину карбимазолу (5 мг на 250 мл фізіологічного розчину) з питним раціоном тварин упродовж 6 тижнів [1,10].

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково поділили на 4 дослідні групи по 20 щурів у кожній (n = 20): I група – контроль (чистий ЕГ + ЕОА); II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково) [11]; III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т + Д у відповідних дозах і тим самим шляхом введення (табл. 1) [12,13].

Уведення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на піку наростання патологічних змін упродовж 5 діб у дозах і режимах, що наведені.

Зміни спонтанної поведінкової активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле». Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність і вегетативні реакції, використовуючи майданчик розміром 100 × 100 см із білими вертикальними стінками заввишки 40 см, розбитий на 16 квадратів і 9 отворів – «нірок» діаметром 5 см. Щура розташовували в центрі поля та спостерігали за ним протягом 3 хвилин. За цей час рахували кількість перетнутих горизонтальних квадратів (горизонтальна рухова активність), кількість обстежених «нірок» (орієнтовно-дослідницька активність), кількість стійок на задніх лапах (вертикальна рухова активність), тривалість грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність) [5,6,10]. Зміни в тесті «відкрите поле» оцінювали у вихідному стані (BC), на 42 та 47 добу експерименту [10].

Статистично результати опрацювали, використовуючи пакет програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Розраховували середні арифметичні значення (M) та їхні похибки ($\pm m$). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників визначали за допомогою непараметричного

U-критерію Манна–Уїтні. Для міжгрупового порівняння значень використали точний критерій Фішера. Вірогідність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично вірогідними при значенні $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв перевіряли гіпотезу про нормальний закон розподілу випадкових величин.

Результати

Під час аналізу результатів встановили, що на 42 добу експерименту (пік формування патологічних змін) у всіх групах спостерігали пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності тварин порівняно з ВС ($p \leq 0,05$).

У I групі кількість квадратів, які щури перетнули, зменшилася на 82,5 % порівняно з ВС, у II групі – на 62,9 %, у III групі – на 60,0 %, у IV групі – на 57,5 %. Кількість заглядань у «нірки» зменшилися в I групі на 70,6 %, у II групі – на 78,7 %, у III групі – на 70,3 %, у IV групі – на 81,2 %. Показник вертикальних стійок на 42 добу експерименту зменшився в I групі на 83,0 %, у II групі – на 85,1 %, у III групі – на 80,6 %, у IV групі – на 78,1 %. За показниками емоційного компонента встановлено зменшення активності ґрумінгу на 42 добу експерименту в I групі на 40 %, у II групі – на 77,3%, у III групі – на 78,3 %, у IV групі – на 66,7 % (табл. 1).

Виявлені зміни в тесті «відкрите поле» свідчать про пригнічення рухової та дослідницької активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей. Зменшення рухової активності може також свідчити про розвиток болю в колінних суглобах тварин, що обмежує їхнє пересування. Вегетативний компонент емоційних реакцій зменшився в усіх групах тварин, що, за даними фахової літератури, є проявом пригнічення емоційної лабільності щурів в умовах стресу [6, 10].

Отже, дані, які отримали на 42 добу експерименту, показують пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності щурів на тлі наростання патологічних змін і підтверджують адекватність застосованих експериментальних моделей.

Аналізуючи результати на 47 добу експерименту, встановили: в I групі щурів спостерігали дальше пригнічення рухової та дослідницької активності на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей ($p \leq 0,05$). Протягом 47 діб рухова активність за показниками перетнутих квадратів знизилася на 52,9 %, за кількістю вертикальних стійок зменшилася на 73,6 %. Кількість заглядань у «нірки» зменшилася на 73,5 %, кількість активностей ґрумінгу знизилася на 50,0 %, а кількість болюсів дефекації збільшилася на 71,4 % порівняно з показниками ВС (табл. 1).

Отже, спостерігали тенденцію до продовження пригнічення рухової та дослідницької активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей і відсутності приймання препаратів. Але підвищення кількості болюсів дефекації на тлі зниження активності ґрумінгу свідчить про тенденцію до підвищення емоційної лабільності щурів в умовах стресу

Таблиця 1. Показники спонтанної поведінкової активності щурів на тлі введення диклофенаку натрію за умови остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі

Група	Критерій оцінювання в тесті «Відкрите поле»	Термін дослідження		
		вихідний стан (ВС)	через 42 доби	через 47 діб
I група EG + EOA (n = 20)	квадрати	25,75 ± 4,21	4,50 ± 0,84*	12,12 ± 2,08*
	нірки	8,50 ± 1,43	2,50 ± 0,42*	2,25 ± 0,56*
	стійки	6,62 ± 1,18	1,12 ± 0,37*	1,75 ± 0,41*
	ґрумінг	1,25 ± 0,28	0,75 ± 0,18*	0,62 ± 0,18*
	болюси	0,87 ± 0,28	0,87 ± 0,17	1,50 ± 0,28*
II група L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n = 20)	квадрати	27,75 ± 4,7	10,75 ± 1,84*	13,12 ± 2,17*
	нірки	10,25 ± 1,65	2,00 ± 0,44*	5,12 ± 1,02*
	стійки	9,25 ± 1,68	1,37 ± 0,31*	4,12 ± 0,69*
	ґрумінг	2,75 ± 0,61	0,62 ± 0,18*	1,87 ± 0,35*
	болюси	1,62 ± 0,33	1,12 ± 0,25	1,37 ± 0,34
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n = 20)	квадрати	28,37 ± 4,56	11,25 ± 1,9*	19,75 ± 3,19*
	нірки	8,00 ± 1,31	2,37 ± 0,62*	3,50 ± 0,61*
	стійки	9,00 ± 1,46	1,75 ± 0,34*	1,37 ± 0,31*
	ґрумінг	2,88 ± 0,51	0,63 ± 0,18*	1,50 ± 0,28*
	болюси	1,63 ± 0,30	1,25 ± 0,29	1,38 ± 0,31*
IV група диклофенак натрію (Д) + L-тироксин (Т) (n = 20)	квадрати	28,5 ± 4,65	12,12 ± 1,97*	25,62 ± 5,03
	нірки	9,62 ± 1,59	1,75 ± 0,34*	8,75 ± 1,49
	стійки	9,12 ± 1,49	2,00 ± 0,35*	8,12 ± 1,37
	ґрумінг	2,25 ± 0,46	0,75 ± 0,18*	1,37 ± 0,30*
	болюси	1,37 ± 0,30	1,12 ± 0,20	1,12 ± 0,25

*: значення вірогідні ($p \leq 0,05$) щодо вихідного стану.

та поступову активацію вегетативної нервової системи під час розвитку патологічних станів.

За умови отримання L-тироксину (II група) в дозі 1,5 мкг/кг спостерігали такі зміни рухової активності: кількість перетнутих квадратів на 42 добу моделювання експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу була знижена на 62,9 %, а після 5-денного введення Т цей показник був знижений на 52,7 % щодо ВС. Кількість заглядань у «нірки» на 47 добу знизилася на 50,0 %, кількість вертикальних стійок на 47 добу зменшилася також на 50,0 % щодо ВС. У I групі ці показники зменшилися на 52,9 %, 73,5 % та 73,6 % відповідно щодо ВС. Психоемоційний стан тварин за умови отримання L-тироксину (II група) на 47 добу дослідження характеризувався зниженням кількості активностей ґрумінгу на 31,8 % щодо ВС (табл. 1).

Отже, результати дослідження показують тенденцію до відновлення показників спонтанної поведінкової активності (щодо ВС). Порівняно з показниками I групи це свідчить про здатність L-тироксину впливати на сформовані патологічні моделі. Вегетативний компонент емоційних реакцій у щурів II групи характеризувався пригніченням емоційної лабільності щурів за умови призначення L-тироксину.

Під впливом диклофенаку натрію (III група) на 47 добу відбулося до зменшення кількості перетнутих квадратів, стійок і заглядань у «нірки» на 30,4 %, 84,7 % та 56,3 % відповідно, а кількість активностей ґрумінгу та болюсів знизилася на 47,8 % та 15,4 % відповідно щодо ВС (табл. 1).

Уведення диклофенаку натрію разом із L-тироксинном (IV група) зумовило вираженіший вплив на спонтанну поведінкову реакцію щурів щодо ВС. Але статистично вірогідні результати отримали тільки за кількістю активностей ґрумінгу, що зменшилася на 38,9 % щодо ВС (табл. 1).

Обговорення

Відомо, що у клінічних умовах гіпотиреоз призводить до змін із боку кісткової та хрящової тканини [14], зумовлюючи розвиток остеоартрозу [15], а також впливає на показники спонтанної поведінкової активності та формує зниження когнітивних здібностей [3–6]. Отримані результати не суперечать даним сучасної фахової літератури та підтверджують твердження про пригнічення рухової, дослідницької та вегетативної активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу. Це видно з відповідних показників у щурів I групи на 42 та 47 добу експерименту. Показники, які визначали, свідчать про наростання патологічних змін у тесті «відкрите поле», але треба враховувати вплив експериментального остеоартрозу, який призводить до розвитку болю в колінних суглобах тварин, обмежуючи їхнє пересування. Тому отримані результати можна вважати сумациєю комплексного впливу експериментальних моделей.

За нашими даними, у II групі експериментальних тварин при призначенні L-тироксину встановлена тенденція до відновлення показників спонтанної поведінкової активності. Це також не суперечить даним сучасної наукової літератури, яка рекомендує використання L-тироксину як базової замісної терапії при гіпотиреозі. Відомий позитивний вплив L-тироксину на спонтанну поведінкову активність, але в щурів II групи все ж спостерігали пригнічення вегетативного компонента в умовах призначення L-тироксину. Це дає змогу говорити про недостатній вплив лише базової замісної гормональної терапії при супутньому остеоартрозі.

У таких умовах на тлі замісної базової гормональної терапії L-тироксидом виникає необхідність у призначенні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема диклофенаку натрію, який рекомендований клінічними стандартами та настановами в терапії остеоартрозу [16,17]. Результати, які отримали у щурів III групи, свідчать про здатність диклофенаку натрію впливати на прояви експериментального остеоартрозу, але призначення тільки НПЗЗ при цій коморбідній патології недоцільне внаслідок відсутності впливу на тиреоїдний статус. Тому необхідним є дослідження наслідків комбінованого використання L-тироксину та диклофенаку натрію, що виконано в IV експериментальній групі. Дослідження впливу диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі дало змогу встановити, що призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксидом сприяє ефективнішому відновленню рухової та дослідницької активності порівняно з призначенням тільки L-тироксину.

Результати дослідження дають підстави стверджувати: доповнення замісної базової гормональної терапії L-тироксидом призначенням диклофенаку натрію призводить до позитивніших змін показників спонтанної поведінкової активності щурів за умов остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі, що також може свідчити про їхню фармакодинамічну та фармакокінетичну сумісність.

Висновки

1. При остеоартрозі на тлі супутнього гіпотиреозу відбувається погіршення спонтанної поведінкової ак-

тивності щурів унаслідок наростання патологічних змін із боку функціонального дефіциту щитоподібної залози та опорно-рухового апарату.

2. Призначення базової замісної терапії L-тироксидом сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів в умовах остеоартрозу на тлі гіпотиреозу, але повне відновлення не відбувається.

3. Призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксидом сприяє позитивним змінам спонтанної поведінкової активності щурів за умов остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі та має виразніший вплив на показники тесту «відкрите поле», ніж ізольоване призначення L-тироксину.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні пошуку раціональних комбінацій неопіоїдних анальгетиків для лікування проявів остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Відомості про авторів:

Носівець Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0001-9954-6027

Мамчур В. Й., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової та лікувальної роботи, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Опришко В. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Nosivets D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Mamchur V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research and Medical Work, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Opryshko V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Сведения об авторах:

Носивец Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Мамчур В. И., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и лечебной работе ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Опришко В. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Список литературы


- Argumedo G., Sanz C., Olguin H. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*. 2012. Vol. 44. Issue 2. P. 79-85. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>
- El-bakry A., El-Gareib A., Ahmed R. Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2010. Vol. 28. Iss. 5. P. 371-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.04.003>

- [3] Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na⁺, K⁺-ATPase Activity in Rat Brain / dos Reis-Lunardelli E. et al. *Current Neurovascular Research*. 2007. Vol. 4. Issue 3. P. 184-193. <https://doi.org/10.2174/156720207781387204>
- [4] Гриб В. А., Герасимчук М. Р. Оцінка когнітивних функцій у щурів при експериментальному гіпотиреозі. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 2. С. 110-113.
- [5] Демченко О. М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитовидної залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3. № 2. С. 127-132.
- [6] Демченко О. М. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози. *Мед. перспективи*. 2017. Т. 19. № 1. С. 10-15.
- [7] Impaired Learning and Memory Performance in a Subclinical Hypothyroidism Rat Model Induced by Hemi-Thyroid Electrocauterisation / J. Ge, L. Peng, C. Hu, T. Wu. *Journal Of Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 24. Issue 6. P. 953-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02297.x>
- [8] Effects of an Acute Treatment with L-Thyroxine on Memory, Habituation, Danger Avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in Rat Brain / dos Reis-Lunardelli E. et al. *Current Neurovascular Research*. 2007. Vol. 4. Issue 4. P. 259-267. <https://doi.org/10.2174/156720207782446360>
- [9] Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry / C. Guingamp et al. *Arthritis & Rheumatism*. 1997. Vol. 40. Issue 9. P. 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>
- [10] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: в 2 ч. / отв. ред. А. Н. Миронов. Ч. 1. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
- [11] Городецкая И. В., Гусакова Е. А. Влияние иодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе. *Цитология*. 2014. Т. 56. № 3. С. 225-233.
- [12] Нефьодов О. О. Фармакологічний аналіз нейропротекції за умов експериментального алергічного енцефаломієліту: дис. ... докт. мед. наук: 14.03.05 / Київ, 2017. 373 с.
- [13] Подплетня Е. А. Анализ фармакологической активности и безопасности нестероидных противовоспалительных средств и экспериментальное обоснование оптимизации болеутоляющей и противовоспалительной терапии: дис. ... д-р фарм. наук: 14.03.05 / Харьков, 2008. 404 с.
- [14] Williams G. R. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *European thyroid journal*. 2013. Vol. 2. Issue 1. P. 313. <https://doi.org/10.1159/000345548>
- [15] Волошина Л. О., Волошин О. І., Пашковська Н. В. Особливості комплексного лікування хворих на остеоартроз на тлі субклінічного гіпотиреозу. *Актуальні питання збереження здоров'я людини: матеріали міжнар. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Ужгород, 2014*. С. 48-51.
- [16] Настанова для первинної медичної допомоги Duodecim. Настанова 00396. Остеоартроз // МОЗ України. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3259>.
- [17] Носивец Д. С. Влияние комбинации нестероидных противовоспалительных средств на течение остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе. *Проблемы эндокринной патологии*. 2019. № 2. С. 40-45.
- [8] dos Reis-Lunardelli, E., Ramirez, M., Castro, C., Coitinho, A., Bavaresco, C., da Trindade, L., Perrenoud, M., Wyse, A., Sarkis, J., & Izquierdo, I. (2007). Effects of an Acute Treatment with L-Thyroxine on Memory, Habituation, Danger Avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in Rat Brain. *Current Neurovascular Research*, 4(4), 259-267. <https://doi.org/10.2174/156720207782446360>
- [9] Guingamp, C., Gegout-Pottie, P., Philippe, L., Terlain, B., Netter, P., & Gillet, P. (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>
- [10] Mironov, A. N. (Ed). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Pt. 2. Moscow. [in Russian].
- [11] Gorodetskaya, I. V., & Gusakova, E. A. (2014). Vliyaniye iodsoderzhashchikh tireoidnykh gormonov na gistostrukturu pecheni kryis pri stresse [Effect of iodine-containing thyroxine hormones on the histostructure of rat liver under the stress]. *Tsitologiya*, 56(3), 225-233. [in Russian].
- [12] Nefodov, O. O. (2017). *Farmakologichnyi analiz neiroproteksii za umov eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomyelitu* (Dis... dokt. med. nauk). [Pharmacological analysis of neuroprotection in conditions of experimental allergic encephalomyelitis. Dr. med. sci. diss.]. Kiev. [in Ukrainian].
- [13] Podpletnyaya, E. A. (2008). *Analiz farmakologicheskoi aktivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv i eksperimental'noe obosnovanie optimizatsii boleulyayushchei i protivovospalitel'noi terapii* (Dis... dokt. farm. nauk). [The analysis of pharmacological activity and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and experimental ground of anti-inflammatory and analgesic therapy improvement. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Russian].
- [14] Williams, G. R. (2013). Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *European thyroid journal*, 2(1), 313. <https://doi.org/10.1159/000345548>
- [15] Voloshina, L. A., Voloshin, A. I., & Pashkovska, N. V. (2014). Osoblyvosti kompleksnoho likuvannya khvorykh na osteoartroz na tli subklinichnoho hipotireozu [Peculiarities of the complex treatment of patients with osteoarthritis combined with subclinical hypothyroidism]. *Aktualni pytannia zberezhenia zdorov'ia liudyny: Proceedings of the International Interdisciplinary Scientific and Practical Conference*. (pp. 48-51). Uzhhorod. [in Ukrainian].
- [16] Nastanovy dlia pervynnoi medychnoi dopomohy Duodecim. Nastanova 00396. Osteoartroz [Guidelines in primary care Duodecim. Guidance 00396. Osteoarthritis]. Ministry of Health of Ukraine. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3259> [in Ukrainian].
- [17] Nosivets, D. S. (2019). Vliyaniye kombinatsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv na techeniye osteoartroza pri sopushtvuyushchem hipotireoze [Effect of the combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism]. *Problems of Endocrine Pathology*, (2), 40-45. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.06> [in Russian].

References

- [1] Argumedo, G., Sanz, C., & Olguín, H. (2012). Experimental Models of Developmental Hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*, 44(2), 79-85. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>
- [2] El-bakry, A., El-Gareib, A., & Ahmed, R. (2010). Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, 28(5), 371-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.04.003>
- [3] dos Reis-Lunardelli, E., Castro, C., Bavaresco, C., Coitinho, A., da Trindade, L., Perrenoud, M., Roesler, R., Sarkis, J., de Souza Wyse, A., & Izquierdo, I. (2007). Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na⁺, K⁺-ATPase Activity in Rat Brain. *Curr Neurovasc Res*, 4(3), 184-193. <https://doi.org/10.2174/156720207781387204>
- [4] Gryb, V. A., & Gerasymchuk, M. R. (2017). Otsinka kohnityvnykh funktsii u shchuriv pry eksperymentalnomu hipotireozі [Cognitive functions assessment in rats with experimental hypothyroidism]. *Actual problems of transport medicine*, (2), 110-113. [in Ukrainian].
- [5] Demchenko, O. M. (2014). Kohnityvna aktyvnist shchuriv za umov dysfunktsii shchytovidnoi zalozy [Cognitive Activity of Rats under Thyroid Dysfunction]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 3(2), 127-132. [in Ukrainian].
- [6] Demchenko, E. M. (2014). Psykho-emotsiyniy status shchuriv za umov dysfunktsii shchytovidnoi zalozy [Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction]. *Medical perspectives*, 19(1), 10-15.
- [7] Ge, J., Peng, L., Hu, C., & Wu, T. (2012). Impaired Learning and Memory Performance in a Subclinical Hypothyroidism Rat Model Induced by Hemi-Thyroid Electrocauterisation. *Journal Of Neuroendocrinology*, 24(6), 953-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02297.x>

Дослідження мієлопротекторної активності препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора та ентеросорбції в щурів із перещепленою карциномою Герена

О. О. Шевчук^{*1,B-E} , І. М. Тодор^{2,B,C}, Н. К. Родіонова^{3,B,C}, К. А. Посохова^{1,A,E,F} ,
В. Г. Ніколаєв^{2,A,C,E,F}

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, ²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені П. Є. Кавецького НАН України, м. Київ, ³Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
мелфалан,
гранулоцитарний
колоніє-
стимулювальний
фактор,
ентеросорбція,
щери, карцинома
Герена.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 112–121

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194645

*E-mail:
shevchukoo@
tdmu.edu.ua

Мета роботи – вивчення впливу комбінації препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) (офіційного лікарського засобу філграстиму та препарату-розробки р-ГКСФ) та ентеросорбції на стан кісткового мозку при введенні мелфалану в щурів із перещепленою карциномою Герена.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на щурах із перещепленою карциномою Герена. На 10 добу після перещеплення клітин пухлини одноразово внутрішньовенно вводили мелфалан у дозі 5,5 мг/кг. Для корекції використовували препарати Г-КСФ і гранульований вуглецевий ентеросорбент С2 (насипна вага 0,18 г/см³, розмір гранул 0,15–0,25 мм, площа пор за BET 2162 м²/г). Тварин виводили з експерименту через 17 діб після перещеплення карциноми та досліджували показники периферичної крові та мієлограми.

Результати. Встановили, що внутрішньовенне одноразове введення алкілювального цитостатика спричинило глибокі деструктивні зміни (гіпоплазія, аплазія) в кістковому мозку досліджуваних тварин і суттєве зниження кількості лейкоцитів (на 95,7 %) та гранулоцитів (на 73,9 %) у периферичній крові. Застосування як монокорекції офіційного препарату Г-КСФ філграстиму та гранульованого вуглецевого ентеросорбента С2 з питомою вагою 0,18 г/см³ дещо покращувало досліджувані показники (рівень лейкоцитів зростав у 2,3 та 1,5 раза відповідно), однак спостерігали тільки тенденцію до збільшення кількості гранулоцитів у периферичній крові. У кістковому мозку зростала клітинність і з'являлися диференціальні клітини. Максимально ефективним для корекції цього стану було застосування комбінації названих препаратів порівняно з їхнім монозастосуванням.

У групах тварин, які отримували комбінацію ентеросорбента С2 та препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (L-PAM + філграстим + С2 та L-PAM + р-ГКСФ + С2), спостерігали майже нормалізацію кількості гранулоцитів – зростання у 3,5 та 3,0 раза відповідно. Таку саму позитивну тенденцію зафіксували під час дослідження препаратів кісткового мозку.

Висновки. Результати вказують на перспективність дальшого вивчення та впровадження у клінічну практику комбінації гемостимулювальних цитокінів та ентеральної сорбційної терапії.

Key words:
melphalan,
granulocyte colony
stimulating factor,
entersorption, rats,
Guerin carcinoma.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 112–121

Myeloprotective activity of granulocyte-colony stimulating factor drugs and entersorption in rats grafted with Guerin carcinoma

O. O. Shevchuk, I. M. Todor, N. K. Rodionova, K. A. Posokhova, V. H. Nikolaev

The aim of this work is the study of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (official drug filgrastim and analogue, synthesized by IEPOR, r-GCSF) and entersorption impact on the bone marrow of Guerin carcinoma-grafted rats with melphalan administration.

Materials and methods. The study was performed in rats grafted with Guerin carcinoma. On the 10th day after Guerin carcinoma cells implantation, melphalan was injected at a dose of 5.5 mg/kg. Drugs of G-CSF and granular carbon oral adsorbent C2 (bulk density of 0.18 g/cm³, granules 0.15–0.25 mm in diameter, total specific surface by BET of 2162 m²/g) were used for correction. Rats were sacrificed on the 17th day after Guerin carcinoma grafting, the indices of peripheral blood and myelograms were examined.

Results. It was found that single injection of alkylating cytostatic agent caused a profound destruction (hypoplasia and aplasia) of bone marrow in rats as well as a drop in leukocytes (by 95.7 %) and granulocytes (by 73.9 %) in peripheral blood. Official drug of G-CSF – filgrastim and entersorbent C2 with bulk density of 0.18 g/cm³, used alone for the pathological condition correction, slightly improved indices (leukocyte count increased by 2.3 and 1.5 times, respectively), but there was only a tendency to improve the granulocyte count. Bone-marrow cellularity increased and there were some differentiating cells. The use of these drugs in combination was the most efficient compared to their separate administration.

The granulocyte count in peripheral blood was almost normalized in the groups of rats received the combination of C2 entersorbent with G-CSF (L-PAM + filgrastim + C2) and (L-PAM + r-GCSF + C2) as it was 3.5 and 3.0 times increased, respectively. The same tendency was observed in the bone marrow.

Conclusions. The results obtained indicate benefits from further study and implementation into clinics the combination of hemostimulating cytokines and entersorption.

Исследование миелопротекторной активности препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и энтеросорбции у крыс с перевивной карциномой Герена

О. О. Шевчук, И. М. Тодор, Н. К. Родионова, Е. А. Посохова, В. Г. Николаев

Цель работы – изучение влияния препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (официального лекарственного средства филграстима и препарата-разработки р-ГКСФ) и энтеросорбции на костный мозг при введении мелфалана у крыс с перевивной карциномой Герена.

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах с перевивной карциномой Герена. На 10 сутки после введения суспензии клеток опухоли однократно внутривенно вводили мелфалан в дозе 5,5 мг/кг. Для коррекции использовали препараты Г-КСФ и гранулированный углеродный энтеросорбент С2 (удельный вес 0,18 г/см³, размер гранул 0,15–0,25 мм, площадь пор по ВЕТ 2162 м²/г). Животных выводили из эксперимента на 17 сутки после прививки карциномы, исследовали показатели периферической крови и миелограммы.

Результаты. Установлено, что внутривенное однократное введение алкилирующего цитостатика вызывало глубокие деструктивные изменения (гипоплазия, аплазия) костного мозга у исследуемых животных, а также резкое снижение уровня лейкоцитов (на 95,7 %) и гранулоцитов (на 73,9 %) периферической крови. Использование в качестве монокоррекции официального препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима и гранулированного углеродного энтеросорбента С2 с удельным весом 0,18 г/см³ несколько улучшало показатели (уровень лейкоцитов повышался в 2,3 и 1,5 раза соответственно), однако отмечена только тенденция к повышению количества гранулоцитов. Увеличивалась клеточность костного мозга и появлялись дифференцирующие клетки. Максимально эффективным для коррекции этого состояния было использование комбинации указанных препаратов по сравнению с их моноприменением. В группах животных, которые получали комбинацию энтеросорбента и препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (L-PAM + филграстим + С2 и L-PAM + р-КСФ + С2), отмечена почти нормализация уровня гранулоцитов – повышение в 3,5 и 3,0 раза соответственно. Такая же тенденция установлена при изучении препаратов костного мозга.

Выводы. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения и имплементации в клиническую практику комбинации гемостимулирующих цитокинов и энтеральной сорбционной терапии.

Ключевые слова: мелфалан, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, энтеросорбция, крысы, карцинома Герена.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 112–121

Зменшення проявів побічної дії протипухлинних лікарських засобів – надзвичайно актуальна проблема медицини. За даними ВООЗ, рак і злоякісні пухлини нині – одна з найчастіших причин смертей, дані коливаються від 15 до 70 % залежно від організації та рівня охорони здоров'я країни [1]. Особливо уразливі до пошкоджувальної дії антинеопластичних лікарських засобів клітини та тканини з високим темпом проліферації: кістковий мозок, лімфоїдні органи, епітелій шлунково-кишкового тракту, волоссяні фолікули, репродуктивні органи [2–5].

Пригнічення проліферативної активності кісткового мозку та його наслідки (розвиток анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії) потребують невідкладних заходів, адже це призводить до переривання курсу лікування, зменшення доз препаратів і знижує ефективність терапії [2]. Ще одна причина пригнічення функції кісткового мозку в таких пацієнтів – одночасне застосування радіотерапії, однак, як показують дані великих рандомізованих досліджень, тільки така тактика вірогідно підвищує виживаність хворих, поліпшує результати лікування [6].

Частота виникнення різних видів токсичності під час хіміотерапії не однакова. У 90 % випадків спостерігають розвиток гастроінтестинальної симптоматики (нудота, блювання, розвиток мукозитів і, як наслідок, транслокація в системний кровообіг грамнегативних кишкових бактерій та їхніх ендотоксинів тощо), з такою самою частотою розвивається і гематологічна (85–90 %) токсичність [5–8] у різних проявах, найнебезпечнішими серед них є фебрильна нейтропенія та інфекційні ускладнення. З меншою частотою розвиваються тромбоемболічні ускладнення, синдром лізису пухлин, кардіотоксичність, пульмотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, алопеція, негативний вплив на статеву систему, нейротоксичність тощо [2,9,10]. Доведено, що між глибиною та тривалістю гранулоцитопенії та розвитком інфекційних ускладнень, некротичної ентеропатії, септицемії,

а також прогнозом щодо виживаності пацієнтів є прямий зв'язок [11]. Враховуючи це, ефективна профілактика, лікування лейкопенії та її грізного ускладнення нейтропенії, фебрильної нейтропенії – надзвичайно актуальні.

Можливості патогенетичного лікування агресивної мієлодепресії суттєво розширилися з появою гемопоетичних факторів росту з класу цитокинів, що ініціюють проліферацію та диференціювання гемопоетичних клітин-попередниць у кістковому мозку, починаючи від стовбурових і завершуючи специфічними клітинними елементами. Однак вони не мають впливу на інші побічні ефекти хіміотерапії, зокрема синдром вираженої ендогенної інтоксикації, що зумовлений як власне злоякісним процесом, так і лікуванням (поліхіміотерапія, хірургічне втручання, променева терапія), спрямованим на деструкцію вогнищ злоякісного росту [12]. Ентеральна сорбційна терапія (один із методів еферентної терапії, який базується на прийманні спеціально підібраних адсорбентів і спрямований на зв'язування наявних у шлунково-кишковому тракті екзо- й ендогенних токсинів, метаболітів тощо) широко використовується для усунення проявів ендогенної та екзогенної інтоксикації різного походження, зокрема як терапія супроводу під час курсів протипухлинної поліхіміотерапії [13,14]. Тому логічним стало дослідження можливостей поєднання цих двох чинників.

Наші попередні дослідження на здорових тваринах показали високу ефективність застосування препаратів гранулоцитарного колониестимулюючого фактора та гранульованого вуглецевого энтеросорбента С2 щодо зменшення глибини розвитку лейкопенії, показників оксидативного стресу на тлі застосування алкілувального цитостатика мелфалану в дозах 3 мг/кг та 4 мг/кг [15–18]. Однак необхідно дослідити вплив такої комбінації на кістковий мозок і показники периферичної крові за умов розвитку пухлинного процесу.

Мета роботи

Вивчення впливу комбінації препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) (офіційного лікарського засобу філгратиму та препарату-розробки р-ГКСФ) та ентеросорбції на стан кісткового мозку при введенні мелфалану в щурів із перещепленою карциномою Герена.

Матеріали і методи дослідження

Для проведення експериментів використали мелфалан (L-PAM, Алкеран, Glaxo SmithKline); вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 з насипною вагою 0,18 г/см³, розмір гранул – 0,15–0,25 мм, що розроблений в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР НАНУ); офіційний препарат гранулоцитарного колонієстимулювального фактора – філгратим (Neupogen, Hoffmann-La Roche Ltd); вітчизняну розробку ІЕПОР НАНУ – рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (р-ГКСФ).

Дослідження здійснили на білих неплінних щурах-самках масою 200 ± 20 г, яких утримували на стандартному раціоні виварію ІЕПОР із доступом *ad libitum* до питної води. Усім тваринам перещеплювали карциному Герена. Щурів шляхом сліпої вибірки рандомізовано у групи (n = 7); усі щури II–VI груп отримували мелфалан у дозі 5,5 мг/кг:

I. Пухлинний контроль, тварини з перещепленою карциномою Герена (КГ);

II. Група тварин, які отримували мелфалан у дозі 5,5 мг/кг (КГ + L-PAM5.5);

III. Щури, які для корекції отримували філгратим (КГ + L-PAM5.5 + філгратим);

IV. Щури, які отримували ентеральну сорбційну терапію з гранульованим вуглецевим ентеросорбентом С2 (КГ + L-PAM5.5 + С2);

V. Тварини цієї групи отримували комбінацію обох препаратів (КГ + L-PAM5.5 + С2 + філгратим);

VI. Щури, які отримували комбінацію з ентеросорбента та р-ГКСФ (КГ + L-PAM5.5 + С2 + р-ГКСФ).

Усі маніпуляції виконували, дотримуючись принципів

біоетики відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Піддослідним тваринам підшкірно в ділянці спини перещеплювали карциному Герена по 0,4 мл 23 % суспензії пухлинної тканини. Через 10 діб після перещеплення карциноми Герена тваринам II–VI груп одноразово внутрішньовенно ввели мелфалан (L-PAM) у дозі 5,5 мг/кг. Дозу алкілувального цитостатика обрали на підставі попередньо здійснених досліджень, ґрунтуючись на виживаності тварин, відомостях фахової літератури [19]. Вуглецевий гранульований ентеросорбент С2 (насипна вага 0,18 г/см³, розмір гранул 0,15–0,25 мм, площа пор за BET 2162 м²/г) вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда у вигляді зависі в дистильованій воді 3 дні до введення мелфалану та 7 днів після введення цитостатика 1 раз на добу з розрахунку 5 мл на 1000 г маси щура, що становило 900 мг/кг сухої ваги. Інтактні тварини отримували еквівалентну кількість дистильованої води. Філгратим і р-ГКСФ вводили підшкірно з розрахунку 50 мг/кг, починаючи з наступного дня після введення мелфалану протягом 4 днів один раз на добу.

Через 17 діб після перещеплення пухлини під загальним знечуденням тіопенталом натрію тварин виводили з експерименту. Для досліджень брали зразки крові та кісткового мозку, який отримували зі стегнової кістки дослідних тварин згідно зі стандартними методиками, готували мазки-відбитки. Мієлограми підраховували в мазках, забарвлених за Паппенгеймом, при підрахунку 200 клітин. Оцінюючи клітинний склад кісткового мозку, аналіз даних здійснювали сумарно за пулами кровотворення залежно від рівня диференціювання клітин. Мієлоїдний ристок: незрілі гранулоцитарні клітини – мієлобласти, нейтрофільні та еозинофільні промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити; зрілі гранулоцити – нейтрофіли, еозинофіли та базофіли паличкоядерні, сегментоядерні. Еритроїдний ристок – еритробласти, пронормоцити, нормоцити базофільні, нормоцити поліхроматофільні та оксифільні. Показники крові визначали за допомогою гемоаналізатора «Particle Counter E-210» («Etna Inc», Японія).

Цифровий матеріал опрацювали методом варіаційної статистики, використовуючи непараметричні критерії та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для перевірки нормальності вибірок використовували критерій Шапіро–Уїлка. Дані наведені як середні арифметичні величини (M) та похибки середніх арифметичних (m). Зміни вважали вірогідними при p < 0,05. У рисунках рівень значущості вказували тільки для вірогідних результатів. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму StatSoft Statistica 10.

Результати

Результати показали, що одноразове внутрішньовенне введення L-PAM у дозі 5,5 мг/кг маси призводило до вираженого зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові (рис. 1). Їхня кількість зменшувалася на 95,7 %, кількість гранулоцитів знижувалася на 73,9 %.

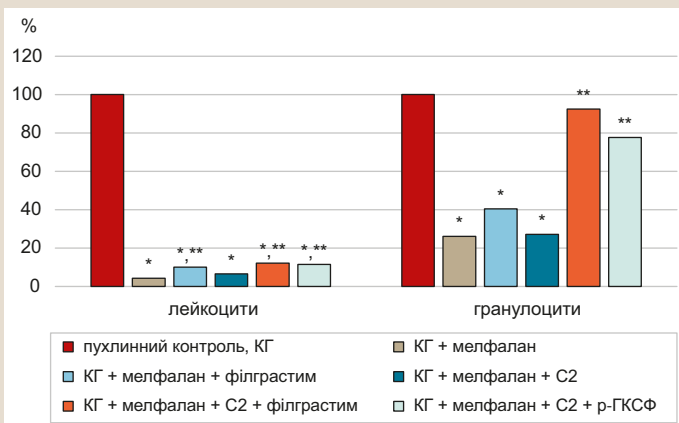


Рис. 1. Динаміка зміни кількості лейкоцитів і гранулоцитів периферичної крові на тлі застосування мелфалану, препаратів Г-КСФ та ентеросорбції.

*: p < 0,05 порівняно з пухлинним контролем (I група); **: p < 0,05 порівняно з КГ + L-PAM5.5 (II група); КГ: карцинома Герена.

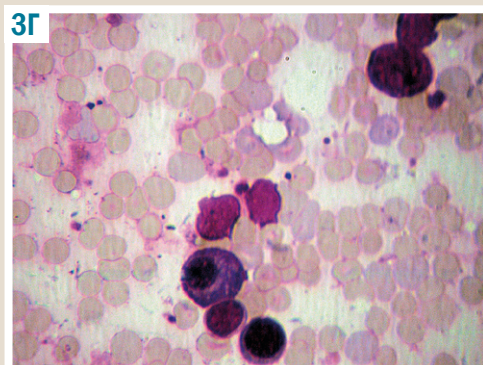
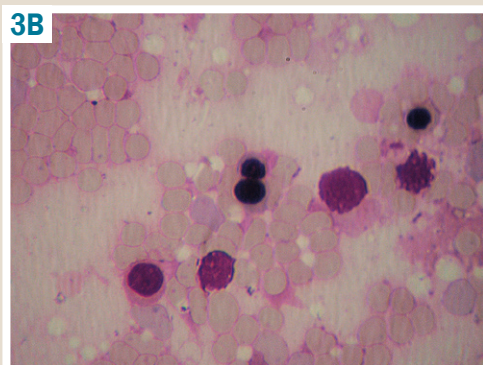
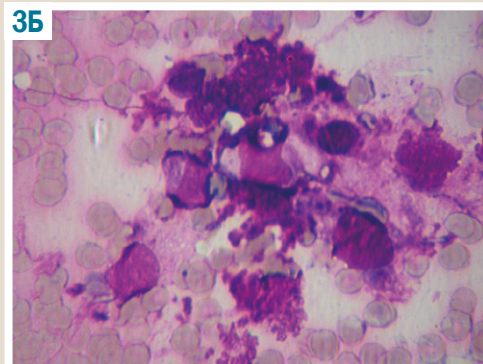
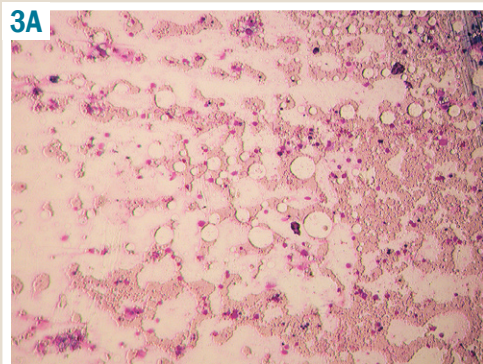
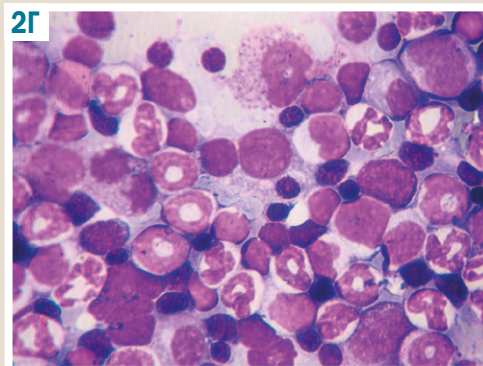
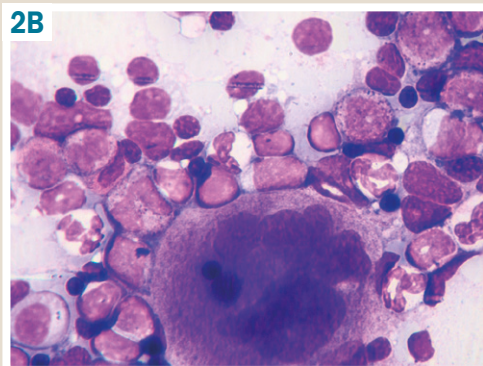
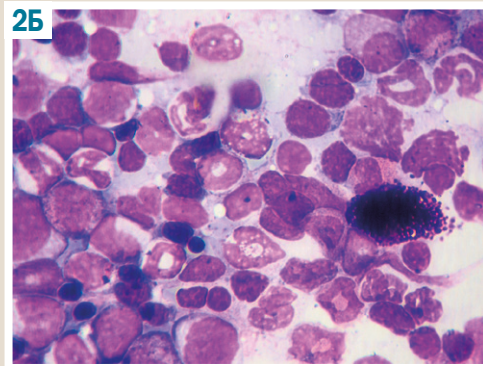
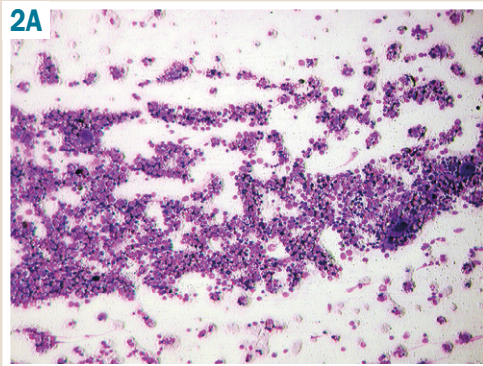


Рис. 2. Зміни в кістковому мозку щурів із карциномою Герена (пухлинний контроль) на 17 добу після перещеплення пухлини (забарвлення за Паппенгеймом, А: $\times 200$, Б-Г: $\times 1000$).

Рис. 3. Гіпоплазія кісткового мозку в щурів із карциномою Герена на тлі застосування мелфалану в дозі 5,5 мг/кг, 17 доба дослідження (забарвлення за Паппенгеймом, А: $\times 200$, Б-Г: $\times 1000$).

Застосування філграстиму сприяло зростанню загальної кількості лейкоцитів у 2,3 раза, а ентеросорбента С2 – у 1,5 раза порівняно з II групою. Застосування препаратів КСФ філграстиму та р-ГКСФ у поєднанні з сорбентом підвищувало кількість лейкоцитів у 2,8 і 2,6 раза відповідно та вірогідно переважало монозастосу-

вання сорбента С2 в 1,7–1,8 раза. Кількість гранулоцитів на тлі застосування алкілуючого цитостатика знизилася у 3,8 раза. Монозастосування препаратів, що досліджували, не викликало вірогідних змін цього показника. У групах тварин, які отримували комбінацію ентеросорбента С2 та препаратів гранулоцитарного

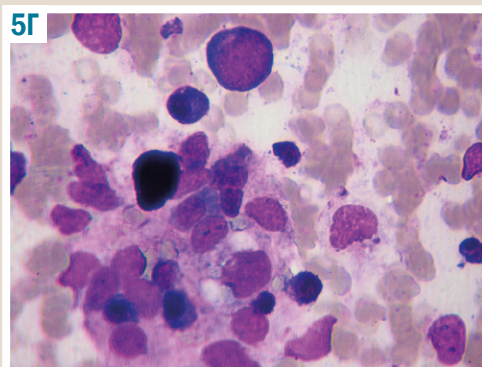
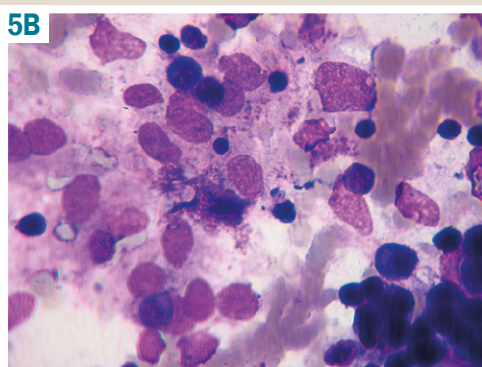
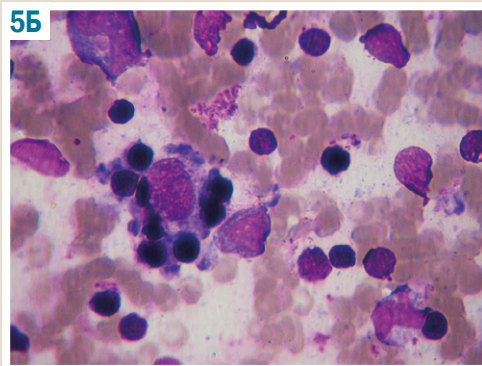
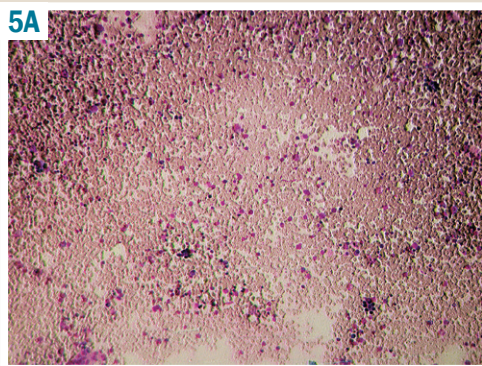
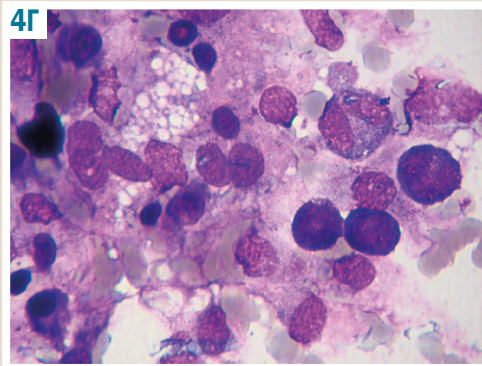
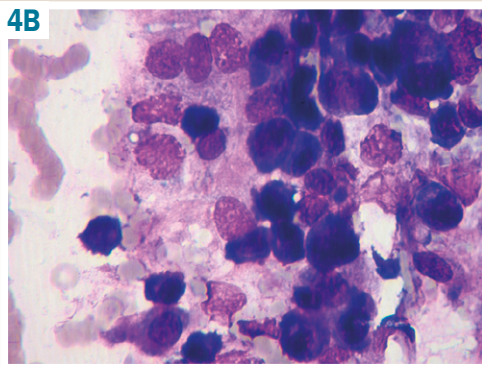
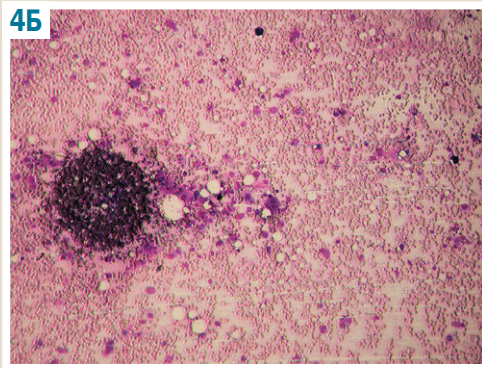
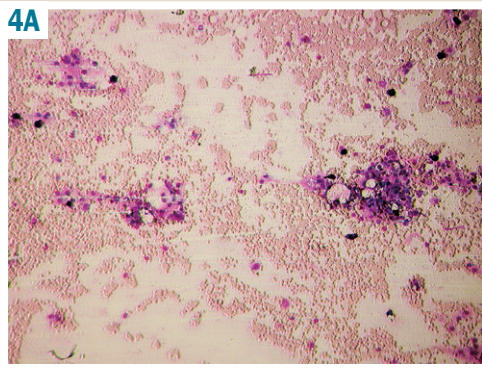


Рис. 4. Острівці кровотворення в кістковому мозку щурів із карциною Герена при корекції цитостатичною мієлосупресією, що викликана введенням мелфалану та корекції філгратимом. 17 доба дослідження (забарвлення за Паппенгеймом, **А, Б:** $\times 200$, **В, Г:** $\times 1000$)

Рис. 5. Регенераторні процеси в кістковому мозку щурів із карциною Герена під час сорбційної терапії мієлосупресії, що зумовлена введенням мелфалану, група L-PAM5.5 + C2 на 17 добу експерименту (забарвлення за Паппенгеймом, **А:** $\times 200$, **Б-Г:** $\times 1000$).

колонієстимулювального фактора (L-PAM+ філгратим+C2), та у групі L-PAM + p-КСФГ + C2 спостерігали майже нормалізацію цього показника – збільшення у 3,5 та 3,0 рази відповідно.

Дослідили також особливості відновлення кровотворення в умовах дії гранулоцитарного колонієстимулю-

вального фактора (препарати філгратим і p-ГКСФ) у поєднанні з сорбційною терапією в щурів із карциною Герена при мієлосупресії, що спричинена протипухлинним препаратом мелфалан. Рисунок поданий у вигляді первинного поля зору зі збільшенням $\times 200$, а потім окремі поля зору того самого препарату зі збільшенням $\times 1000$. На 17

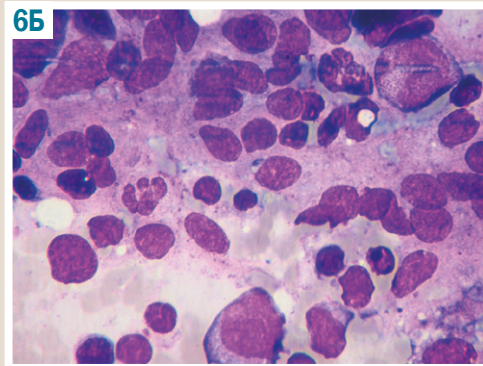
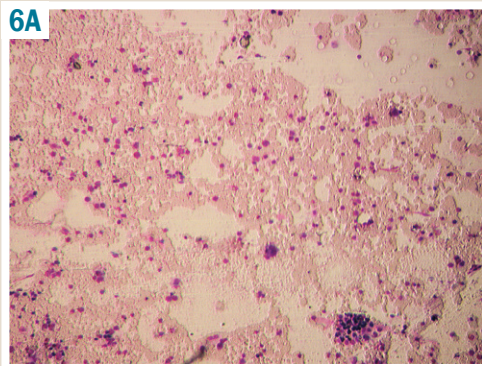


Рис. 6. Регенераторні процеси в кістковому мозку щурів із карциною Герена при поєднанні філграстиму та ентеросорбції для корекції мієлосупресії, що зумовлена введенням мелфалану, 17 доба (забарвлення за Паппенгеймом, **А:** $\times 200$, **Б-Г:** $\times 1000$).

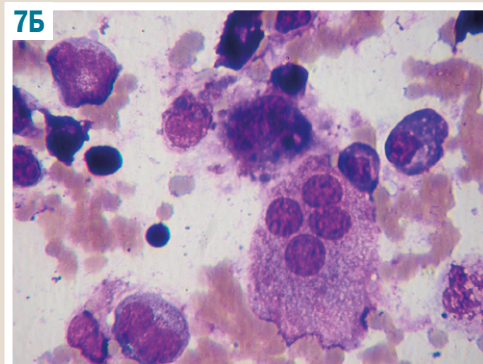
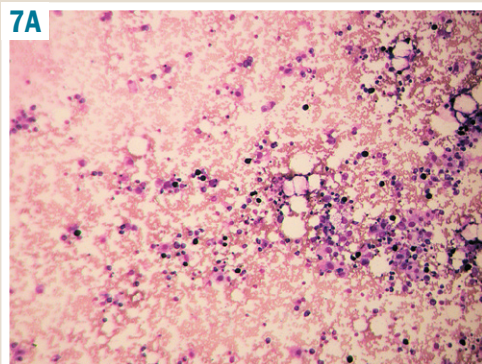
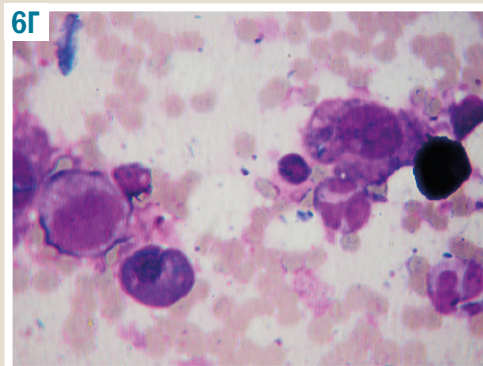
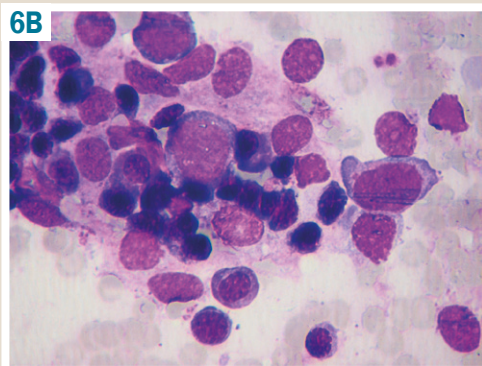
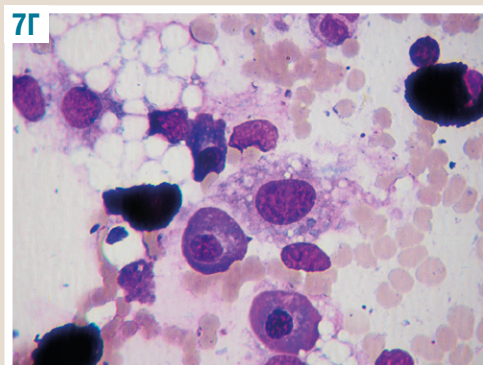
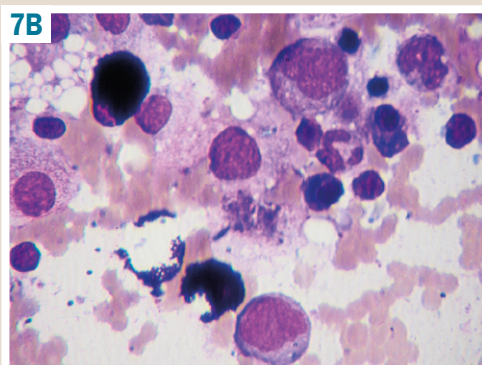


Рис. 7. Регенераторні процеси в кістковому мозку щурів із карциною Герена при поєднанні р-ГКСФ та ентеросорбції при мієлосупресії, що зумовлена введенням мелфалану (17 доба) (забарвлення за Паппенгеймом, **А:** $\times 200$, **Б-Г:** $\times 1000$).



добу після перещеплення пухлини у тварин пухлиноносців (група I) кістковий мозок багатоклітинний преважують клітини гранулоцитарного ряду кровотворення (рис. 2).

На відміну від нормального кровотворення, в кістковому мозку істотно знижена кількість зрілих клітин – паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, що

зумовлено їхнім прискореним виходом у периферичне кровоносне русло. Більшість клітин – молоді диференціювальні гранулоцити (пром'єлоцити, мієлоцити, метамієлоцити). Кількість клітин еритроїдного ряду знижена. Наявні у великій кількості плазматичні та ретикулярні клітини, мегакаріоцити.

Після введення мелфалану (група II) в кістковому мозку щурів-пухлиноносців виявлені гіпо- (апластичні) зміни, з у край низькою клітинністю та жировими включеннями (рис. 3). У мазках-відбитках кісткового мозку – ділянки зруйнованих клітин. Клітини гранулоцитарного ряду поодинокі з ознаками деструктивних змін: вакуолізація, каріорексис, каріолізис, цитоліз. Траплялись гіпербазофільні мононуклеари, плазматичні клітини, острівці плазматичних і ретикулярних клітин. Клітини еритроїдного ряду теж нечисленні, але без ознак руйнування. Мегакаріоцити у препаратах не виявили. Такі зміни свідчать, що введена доза мелфалану має виражену мієлосупресивну дію.

В умовах застосування офіціального препарату філграстим (рис. 4) у кістковому мозку на тлі гіпоплазії спостерігали появу острівців кровотворення, що містили як молоді гранулоцитарні елементи (мієлобласти, мієлоцити та промієлоцити), так і зрілі гранулоцити (паличко- та сегментоядерні нейтрофіли та еозинфіли). У препаратах було відносно багато лімфоцитів, плазматичних і ретикулярних клітин, збільшувалася кількість базофілів. Крім клітин гранулоцитарного ряду, збільшується кількість клітин еритроїдного ряду.

Під час курсового застосування ентеросорбції з адсорбентом С2 відзначили збільшення загальної кількості клітин (рис. 5). Передусім це стосувалося численних плазматичних, ретикулярних клітин і лімфоцитів. Встановили наявність незначної кількості клітин різного ступеня диференціювання гранулоцитарного ряду, здебільшого – еритроїдних клітин.

Аналізуючи препарати кісткового мозку тварин, яким окрім мелфалану вводили філграстим та ентеросорбент С2, відзначили істотну ефективність цього поєднання порівняно з окремим впливом названих засобів (рис. 6). Кістковий мозок ще залишається гіпопластичним, але загальна кількість мієлокаріоцитів збільшується, частіше трапляються острівці гранулоцитарного й еритроїдного кровотворення. Ці островці збільшені за розміром, гемопоетичні клітини розташовуються на підкладках із ретикулярних і плазматичних клітин, є багато лімфоцитів, часто трапляються базофільні гранулоцити.

Особливістю відновлювальних процесів у кістковому мозку за поєднаної дії р-ГКСФ та ентеросорбції (група VI) була суттєва активація диференціювання клітин гранулоцитарного ряду в бік базофілів, збільшення чисельності лімфоцитів і плазматичних клітин. Кількість клітин нейтрофільного та еритроїдного рядів у кістковому мозку візуально дещо менша порівняно з застосуванням офіціального препарату КСФ (рис. 7).

Обговорення

Обговорюючи проблему захисту здорових тканин під час лікування онкопатології, необхідно зазначити: одним із найбільш небезпечних і тяжких ускладнень протипухлинної поліхіміотерапії є пригнічення кістково-мозкового кровотворення – токсична гіпоплазія. За певними винятками (блеоміцин, проспідин, вінкрисин, L-аспарагіназа) потужна поліхіміотерапія (ад'ювантна чи неoad'ювантна) вже в терапевтичних дозах проявляє виражену гематотоксичність, що змушує відстрочувати або й переривати лікування. Доведено, що лейкопенія,

а саме її тяжкість та частота розвитку на тлі поліхіміотерапії, – важливий прогностичний фактор виживаності пацієнтів [7].

Як показали отримані дані, доза мелфалану 5,5 мг/кг викликала істотне вірогідне зниження кількості лейкоцитів і гранулоцитів у периферичній крові та гіпо- і аплазію кісткового мозку досліджуваних тварин. Ці результати підтверджують попередні дослідження з використанням проточної цитофлуометрії, що показали: цитотоксичність мелфалану дозозалежна [20], а також і той факт, що цей алкілувальний цитостатик сьогодні широко використовують у схемах підготовки пацієнтів до трансплантації кісткового мозку та як частину лікування при поширених формах пухлин із віддаленими метастазами [21].

Золотим стандартом первинної, вторинної або підтримувальної профілактики та терапії нейтропенічних ускладнень у пацієнтів з ятрогенною мієлосупресією є застосування гемопоетичних факторів росту, які ініціюють проліферацію та диференціювання гемопоетичних клітин-попередниць у кістковому мозку, починаючи від стовбурових і завершуючи специфічними клітинними елементами. Це препарати рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора – філграстим, ленограстим і пегфілграстим [22,23]. Однак біосиміляри Г-КСФ ефективно усувають прояви тільки гематологічної токсичності, а спектр інших побічних ефектів залишається. Для прикладу, рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження на 125 пацієнтах із пухлинами в ділянці шиї та голови, які отримували радіотерапію, показало відсутність вірогідного позитивного ефекту застосування ГМ-КСФ на перебіг мукозитів/стоматитів [24]. Окрім цього, офіціальні препарати доволі дорогі, й виникають дискусії щодо фармакоєкономічної доцільності превентивного лікування нейтропенії [25]. Отже, постає питання про розроблення вітчизняних біосимілярів, які б могли шляхом меншої собівартості дещо знизити вартість лікування.

Здійснене дослідження доводить, що обидва препарати Г-КСФ (і філграстим, і розробка ІЕПОР р-ГКСФ) мають виражений мієлопротекторний ефект на тлі одноразового внутрішньовенного введення алкілувального цитостатика мелфалану, що підтверджує дані і експериментальних, і клінічних досліджень інших авторів. Монозастосування філграстиму поліпшувало ситуацію, однак максимально позитивні зміни досягнуто у групах, які отримували комбінацію препаратів Г-КСФ та ентеросорбції.

Перше дослідження ефективності методів сорбційної терапії (а саме гемокарибоперфузії) для усунення токсичного ефекту на кістковий мозок рентгенівського випромінювання здійснене ще в 1976 р. на собаках, які отримали 5,25 Грей [26]. Щодо ентеросорбції, то перші позитивні результати одержали в кінці 1980-х і на початку 1990-х років у пацієнтів із лімфогранулематозом, які проходили сеанси радіотерапії та отримували волокнисті вуглецеві оральні адсорбенти [27]. Експериментальне дослідження на щурах із перещепленою карциномою Герена, яким на 10 і 13 день після перещеплення пухлини вводили циклофосфамід і синтетичний вуглецевий ентеросорбент СКН (питома вага 0,3–0,4 г/см³), також показало певну мієлопротекторну активність [28].

Однак ми вперше довели ефективність комбінації Г-КСФ та ентеросорбції для мієлопротекції під час застосування цитостатичних лікарських засобів. Відзначимо, що така комбінація не стимулює ріст перещеплених пухлин і не зменшує протипухлинну активність алкілвального цитостатика мелфалану [29].

Отже, препарат рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора вітчизняного розроблення за мієлопротекторною активністю не поступається референс-препарату філграстим. Комбінація препаратів Г-КСФ з ентеросорбентом С2 за ефективністю переважає монозастосування на тлі використання мелфалану в щурів із перещепленою карциномою Герена.

Висновки

1. Застосування алкілвального цитостатика мелфалану в дозі 5,5 мг/кг у щурів із перещепленою карциномою Герена спричиняє різке зниження кількості лейкоцитів, гранулоцитів у периферичній крові на 95,7 % та 73,9 % порівняно з групою тварин, які були пухлинним контролем.

2. Вивчаючи мієлограми, в цій дослідній групі спостерігали гіпо- та апластичні зміни з край низькою клітинністю, що свідчить про виражений мієлотоксичний вплив препарату.

3. Застосування як монокорекції офіціального препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) філграстиму та гранульованого вуглецевого ентеросорбента С2 з питомою вагою 0,18 г/см³ дещо покращувало досліджувані показники (рівень лейкоцитів зростав у 2,3 та 1,5 рази відповідно), однак спостерігали лише тенденцію до збільшення кількості гранулоцитів у периферичній крові. Зростала клітинність кісткового мозку та з'являлися диференціальні клітини.

4. Максимально ефективно застосування комбінації названих препаратів (офіціального препарату Г-КСФ і розробки ІЕПОР) – кількість гранулоцитів зростала та майже нормалізувалася. Кістковий мозок залишався гіпопластичним, але загальна кількість мієлокаріоцитів суттєво збільшувалася, частіше траплялися острівці гранулоцитарного й еритроїдного кровотворення.

5. Отже, застосування комбінації препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактора та ентеральної сорбційної терапії сприяє регенерації кісткового мозку та, відповідно, покращує показники периферичної крові у тварин із перещепленою карциномою Герена.

Перспективи подальших досліджень. Результати, що отримали, є підґрунтям для наступного дослідження можливостей застосування такої комбінації та її імплементації у клінічну практику.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР «Розробка та оптимізація технології захисту кісткового мозку від цитостатичної мієлодепресії на основі комплексного застосування мас-фракціальних вуглецевих ентеросорбентів і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора» загальноакадемічного конкурсу науково-технічних проєктів і розпорядження Президії НАН України від 27.02.2013 № 133 (Договір № 2.2.5.380

від 01.03.2013 р.) і НДР «Фармакологічні та фармакогенетичні аспекти протекторного впливу імунобіологічних препаратів, ентеросорбентів, речовин природного та синтетичного походження за різних патологічних станів» (номер держреєстрації 0116U004148, 2016–2018 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Відомості про авторів:

Шевчук О. О., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. ORCID ID: 0000-0003-2473-6381

Тодор І. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії механізмів медикаментозної резистентності, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ.

Родіонова Н. К., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу радіобіології та радіоекології, Інститут ядерних досліджень НАН України, м. Київ.

Посохова К. А., д-р мед. наук, професор каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. ORCID ID: 0000-0002-2696-5738

Ніколаєв В. Г., чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії СРСР, зав. відділу засобів та методів сорбційної терапії, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ.

Information about authors:

Shevchuk O. O., MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Todor I. M., PhD, DSc, R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

Rodionova N. K., MD, PhD, Institute for Nuclear Research of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Posokhova K. A., MD, PhD, DSc, Professor, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Nikolaev V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Laureate of the State Prize of USSR in Science and Technology, Honored worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Means and Methods of Sorption Therapy, R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Шевчук О. О., канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Тодор И. М., д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов медикаментозной резистентности, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев.

Родионова Н. К., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела радиобиологии и радиозологии, Институт ядерных исследований НАН Украины, Киев.

Посохова Е. А., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Николаев В. Г., чл.-кор. НАН Украины, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, Лауреат Государственной премии СССР, зав. отделом средств и методов сорбционной терапии, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени П. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray et al. *Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. Issue 6. P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices / N. Denduluri et al. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015. Vol. 13. Issue 11. P. 1383–1393. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0166>
- [3] Preventing chemotherapy-induced myelosuppression by repurposing the FLT3 inhibitor quizartinib / S. J. Taylor et al. *Science Translational Medicine*. 2017. Vol. 9. Issue 402. P. eaam8060. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam8060>
- [4] Tao J. J., Visvanathan K., Wolff A. C. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *The Breast*. 2015. Vol. 24. Suppl. 2. P. S149–S153. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.035>
- [5] Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies / S. Al-Ansari et al. *Current Oral Health Reports*. 2015. Vol. 2. Issue 4. P. 202–211. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4>
- [6] Lyman G. H., Abella E., Pettengell, R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014. Vol. 90. Issue 3. P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
- [7] Liu W., Zhang C. C., Li K. Prognostic value of chemotherapy-induced leukopenia in small-cell lung cancer. *Cancer Biology & Medicine*. 2013. Vol. 10. Issue 2. P. 92–98. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2013.02.005>
- [8] Parkhill A. L. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *Journal of Pharmacovigilance*. 2013. Vol. 1. Issue 4. P. 1000112. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000112>
- [9] Diamond O. M., Turgeman O., Blumenfeld Z. Minimizing the doxorubicin-Induced gonadotoxicity by sphingosine-1-phosphate analogue FTY720. *American Journal of Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2015. Vol. 2. Issue 1. P. 24–33. URL : <https://pdfs.semanticscholar.org/2c33/96b0a4f1d26c5952f8e602a654fbb2f7d55.pdf>
- [10] Cardio-oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology / P. M. Kostakou et al. *Heart Failure Reviews*. 2018. Vol. 24. P. 91–100. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9731-y>
- [11] Leucopenia and treatment efficacy in advanced nasopharyngeal carcinoma / Z. Su et al. *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 429. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1442-3>
- [12] Nikolaev, V. G. Sorption Therapy with the Use of Activated Carbons: Effects on Regeneration of Organs and Tissues. *Hemoperfusion, Plasmapheresis and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents* / T. M. S. Chang, Y. Endo, V. G. Nikolaev, T. Tani, Y. Yu, & W.-H. Zheng (Eds.). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2017. P. 221–243. https://doi.org/10.1142/9789814749084_0007
- [13] Клініко-патогенетичне обґрунтування ентеросорбційної терапії інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин, В. Г. Николаев, Я. І. Йосик, О. Ю. Бідованець. *Ліки України*. 2011. № 5. С. 46–50.
- [14] Григ Н. І. Обґрунтування застосування еферентної терапії у терапевтичній стоматології. *Новини стоматології*. 2015. № 4. С. 6167.
- [15] The influence of enterosorption on some haematological and biochemical indices of the normal rats after single injection of melphalan / O. O. Shevchuk et al. *Experimental Oncology*. 2014. Vol. 36. Issue 2. P. 94–100.
- [16] Prevention of myelosuppression by combined treatment with enterosorbent and granulocyte colony-stimulating factor / O. O. Shevchuk et al. *Experimental Oncology*. Vol. 37. Issue 2. P. 135–138.
- [17] Шевчук О. О. Вплив вуглецевого ентеросорбенту і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на проксидантно-антиоксидантний гомеостаз на тлі застосування мелфалану. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 45. С. 97–102.
- [18] Дослідження мієлопротекторної активності двох препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на моделі цитостатичної мієлосупресії (огляд літератури і результати власних досліджень) / О. О. Шевчук та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 1. С. 16–20. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7564>
- [19] Increasing the effective concentration of melphalan in experimental rat liver tumours: comparison of isolated liver perfusion and hepatic artery infusion / A. Marinelli et al. *British Journal of Cancer*. Vol. 64. P. 1069–1075. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.466>
- [20] Melphalan-induced cytotoxicity in the bone marrow of rats by flow cytometry measurements / B. I. Gerashchenko et al. *International Journal of Medicine and Medical Research*. Vol. 4. Issue 2. P. 72–78. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9836>
- [21] Choosing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine Melphalan: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Jain et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. Vol. 25. Issue 4. P. 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.11.016>
- [22] 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours / M. S. Aapro et al. *European Journal of Cancer*. 2011. Vol. 47. Issue 1. P. 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- [23] Advantages with prophylactic PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in breast cancer patients receiving multiple cycles of myelosuppressive chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III study / J. Xie et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 168. Issue 2. P. 389–399. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4609-6>
- [24] The impact of concurrent granulocyte–macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial / K. E. Hoffman et al. *Quality of Life Research*. 2014. Vol. 23. Issue 6. P. 1841–1858. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0628-5>
- [25] Barnes G., Pathak A., Schwartzberg L. Pharmacoeconomics of Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Critical Review. *Advances in Therapy*. Vol. 31. Issue 7. P. 683–695. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0133-9>
- [26] Shevchuk O. O., Snezhkova E. A., Bilous A. G., Sarnatskaya V. V., Badakhivska K. I., Sakhno L. A., Chekhun V. F., Nikolaev V. G. Sorption Detoxification as an Addition to Conventional Therapy of Acute Radiation Sickness and Iatrogenic Leukopenia. *Cells of the Immune System* / ed. O. Fuchs. IntechOpen. 2019. P. 120. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85690>
- [27] Enterosorption in Oncotherapy / G. V. Muravskaya et al. *Biomaterials, Artificial Cells and Immobilization Biotechnology*. 1991. Vol. 19. Issue 1. P. 167–174. <https://doi.org/10.3109/10731199109117823>
- [28] Бонацька Л. В., Плотников В. М., Николаев В. Г. Сниження гематоксичності протипухлевих препаратів при ентеросорбції. *Експериментальна онкологія*. 1989. Т. 23. № 11. С. 71–73.
- [29] Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor and enterosorption in melphalan-induced bone marrow suppression in guerin carcinoma grafted rats / O. O. Shevchuk et al. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 66–74. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.1.10307>

References

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Denduluri, N., Patt, D. A., Wang, Y., Bhor, M., Li, X., Favret, A. M., Morrow, P. K., Barron, R. L., Asmar, L., Saravanan, S., Li, Y., Garcia, J., & Lyman, G. H. (2015). Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 13(11), 1383–1393. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0166>
- [3] Taylor, S. J., Duyvestyn, J. M., Dagher, S. A., Dishington, E. J., Rinaldi, C. A., Dovey, O. M., Vassiliou, G. S., Grove, C. S., & Langdon, W. Y. (2017). Preventing chemotherapy-induced myelosuppression by repurposing the FLT3 inhibitor quizartinib. *Science Translational Medicine*, 9(402), Article eaam8060. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam8060>
- [4] Tao, J. J., Visvanathan, K., & Wolff, A. C. (2015). Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *The Breast*, 24(Suppl. 2), S149–S153. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.035>
- [5] Al-Ansari, S., Zechar, J. A. E. M., Barasch, A., de Lange, J., Rozema, F. R., & Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports*, 2(4), 202–211. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4>
- [6] Lyman, G. H., Abella, E., & Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 90(3), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>

- [7] Liu, W., Zhang, C. C., & Li, K. (2013). Prognostic value of chemotherapy-induced leukopenia in small-cell lung cancer. *Cancer Biology & Medicine*, 10(2), 9298. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2013.02.005>
- [8] Parkhill, A. L. (2013). Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *Journal of Pharmacovigilance*, 1(4), Article 1000112. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000112>
- [9] Diamond, O. M., Turgeman, O., & Blumenfeld, Z. (2015). Minimizing the doxorubicin-Induced gonadotoxicity by sphingosine-1-phosphate analogue FTY720. *American Journal of Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2(1), 24–33. <https://pdfs.semanticscholar.org/2c33/96b0a4f12d6c5952f8e602a654fbb2f7d55.pdf>
- [10] Kostakou, P. M., Kouris, N. T., Kostopoulos, V. S., Damaskos, D. S., & Olympios, C. D. (2018). Cardio-oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology. *Heart Failure Reviews*, 24, 91–100. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9731-y>
- [11] Su, Z., Mao, Y.-P., OuYang, P.-Y., Tang, J., Lan, X.-W., & Xie, F.-Y. (2015). Leucopenia and treatment efficacy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 15, Article 429. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1442-3>
- [12] Nikolaev, V. G. (2017). Sorption Therapy with the Use of Activated Carbons: Effects on Regeneration of Organs and Tissues. In T. M. S. Chang, Y. Endo, V. G. Nikolaev, T. Tani, Y. Yu, & W.-H. Zheng (Eds.), *Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents* (pp. 221–243). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. https://doi.org/10.1142/9789814749084_0007
- [13] Andreychyn, M. A., Nikolaev, V. G., Yosyk, Ya. I., & Bidovanets, O. Yu. (2011). Kliniko-patohenetychnye obgruntuvannia enterosorbtsiinoi terapii infektsiynkh khvorob [Enterisorbition Therapy Clinic Nosotropic Ground of Infectious Diseases]. *Liky Ukrainy*, (5), 46–50. [in Ukrainian].
- [14] Hryh, N. I. (2015). Obgruntuvannia zastosuvannia eferentnoi terapii u terapevtychnii stomatologii [Substantiation of Application of Efferent Therapy in Therapeutic]. *Novyny stomatologii*, (4), 61–67. [in Ukrainian].
- [15] Shevchuk, O. O., Posokhova, K. A., Sidorenko, A. S., Bardakhivskaya, K. I., Maslenny, V. M., Yushko, L. A., Chekhun, V. F., & Nikolaev, V. G. (2014). The influence of enterosorption on some haematological and biochemical indices of the normal rats after single injection of melphalan. *Experimental oncology*, 36(2), 94–100.
- [16] Shevchuk, O. O., Posokhova, K. A., Todor, I. N., Lukianova, N. Yu., Nikolaev, V. G., & Chekhun, V. F. (2015). Prevention of myelosuppression by combined treatment with enterosorbent and granulocyte colony-stimulating factor. *Experimental Oncology*, 37(2), 135–138.
- [17] Shevchuk, O. O. (2015). Vplyv vuhletsevoho enterosorbentu i hranulotsytarnoho koloniestymuliuuchoho faktora na proksydantno-antyoksydatnyi homeostaz na tlii zastosuvannia melfalanu [The influence of carbonic enterosorbent and granulocyte colony stimulating factor on prooxidant-antioxidant homeostasis impaired by alkylating cytostatic melphalan]. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, (4–5), 97–102. [in Ukrainian].
- [18] Shevchuk, O. O., Todor, I. M., Posokhova, K. A., Snezhkova, E. O., & Nikolaev, V. G. (2017). Doslidzhennia mieloprotektoinoi aktyvnosti dvokh preparativ hranulotsytarnoho koloniestymuliuuchoho faktora na modeli tsytostatychnoi mielosupresii (ohliad literatury i rezultaty vlasnykh doslidzhen) [Myeloprotective activity of two granulocyte colony stimulating factors on model of cytostatic myelosuppression (literature review and results of our own researchers)]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (1), 16–20. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7564> [in Ukrainian].
- [19] Marinelli, A., van Dierendonck, J., van Brakel, G., Irth, H., Kuppen, P., Tjaden, U., & van de Velde, C. (1991). Increasing the effective concentration of melphalan in experimental rat liver tumours: comparison of isolated liver perfusion and hepatic artery infusion. *British Journal of Cancer*, 64, 1069–1075. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.466>
- [20] Gerashchenko, B. I., Todor, I. M., Shevchuk, O. O., & Nikolaev, V. G. (2018). Melphalan-induced cytotoxicity in the bone marrow of rats by flow cytometry measurements. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 4(2), 72–78. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9836>
- [21] Jain, T., Alahdab, F., Firwana, B., Sonbol, M. B., Almader-Douglas, D., & Palmer, J. (2019). Choosing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine Melphalan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.11.016>
- [22] Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Lago, L. D., Donnelly, J. P., Kearney, N., Lyman, G. H., Pettengell, R., Tjan-Heijnen, V. C., Walewski, J., Weber, D. C., & Zielinski, C. (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 47(1), 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- [23] Xie, J., Cao, J., Wang, J., Zhang, B., Zeng, X., Zheng, H., Zhang, Y., Cai, L., Wu, Y., Yao, Q., Zhao, X., Mao, W., Jiang, A.-M., Chen, S., Yang, S., Wang, S., Wang, J., Pan, Y., Ren, B., ... Hu, X. (2018). Advantages with prophylactic PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in breast cancer patients receiving multiple cycles of myelosuppressive chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(2), 389–399. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4609-6>
- [24] Hoffman, K. E., Pugh, S. L., James, J. L., Scarantino, C., Movsas, B., Valicenti, R. K., Fortin, A., Pollock, J., Kim, H., Brachman, D. G., Berk, L. B., Bruner, D. W., & Kachnic, L. A. (2014). The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Quality of Life Research*, 23(6), 1841–1858. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0628-5>
- [25] Barnes, G., Pathak, A., & Schwartzberg, L. (2014). Pharmacoeconomics of Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Critical Review. *Advances in Therapy*, 31(7), 683–695. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0133-9>
- [26] Shevchuk, O. O., Snezhkova, E. A., Bilous, A. G., Sarnatskaya, V. V., Badakhivskaya, K. I., Sakhno, L. A., Chekhun, V. F., & Nikolaev, V. G. (2019). Sorption Detoxification as an Addition to Conventional Therapy of Acute Radiation Sickness and Iatrogenic Leukopenia. In O. Fuchs (Ed.), *Cells of the Immune System* (pp. 120). IntechOpen, <https://doi.org/10.5772/intechopen.85690>
- [27] Muravskaya, G. V., Nikolaev, V. G., Sergeev, V. P., Krutlina, N. I., Bonatskaya, L. V., Klevtsov, V. N., Surovikina, V. V., & Sinajko, V. V. (1991). Enterosorption in Oncotherapy. *Biomaterials, Artificial Cells and Immobilization Biotechnology*, 19(1), 167–174. <https://doi.org/10.3109/10731199109117823>
- [28] Bonatskaya, L. V., Plotnikov, V. M., & Nikolaev, V. G. (1989). Snizhenie gematotoksichnosti protivopukhovevnykh preparatov pri enterosorbtsii [Reduction of hematotoxicity of anticancer drugs during enterosorption]. *Eksperymental'naya onkologiya*, 23(11), 71–73. [in Russian].
- [29] Shevchuk, O. O., Todor, I. M., Lukianova, N. Y., Rodionova, N. K., Nikolaev, V. G., & Chekhun, V. F. (2019). Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor and enterosorption in melphalan-induced bone marrow suppression in guerin carcinoma grafted rats. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 5(1), 66–74. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.1.10307>

Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією

Т. І. Пупін*^F, О. М. Немеш^D, З. М. Гонта^E, І. В. Шилівський^C, К. А. Мороз^B, О. І. Бумбар^A

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

генералізований пародонтит, захворювання пародонта, тканини пародонта, соматоформні розлади, комплексне лікування, профілактика.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 122–128

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194649

*E-mail: pupintaras@gmail.com

Key words:

generalized periodontitis, periodontal disease, periodontal tissues, somatoform disorders, complex treatment, prevention.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 122–128

Ключевые слова:

генерализованный пародонтит, заболевания пародонта, ткани пародонта, соматоформные расстройства, комплексное лечение, профилактика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 122–128

Мета роботи – проаналізувати наукову літературу для вивчення та узагальнення даних про сучасні погляди на лікування генералізованого пародонтиту в осіб із важкими загальносоматичними захворюваннями.

Дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта – поліетіологічні захворювання, перебіг яких пов'язаний із патологічними процесами, що виникають унаслідок порушення функціонування найважливіших систем організму. Комплексний підхід до лікування захворювань пародонта, що поряд із місцевою терапією передбачає виявлення та своєчасне лікування соматичної патології, – важлива умова досягнення позитивних результатів.

Наведено сучасні наукові дослідження спільних патогенетично значущих для генералізованого пародонтиту та соматичних захворювань змін (хвороби серцево-судинної, дихальної, ендокринної, нервової систем, захворювання ШКТ), що дає змогу скласти чіткіше уявлення про сутність ґенезу захворювань пародонта і розробити ефективні лікувально-профілактичні заходи.

Висновки. Тривалість загальносоматичного захворювання збільшує частоту та поширеність генералізованого пародонтиту в людей різного віку, ускладнює перебіг зі схильністю до прогресування. Цей факт потребує особливого підходу до лікування генералізованого пародонтиту в пацієнтів, враховуючи патогенез, особливості перебігу та лікування фонового захворювання.

Modern aspects of generalized periodontitis treatment in patients with a somatic pathology

T. I. Pupin, O. M. Nemesh, Z. M. Honta, I. V. Shylivskiy, K. A. Moroz, O. I. Bumbar

The purpose of the work – the analysis of specialized scientific literature for the study and generalization of data on modern views on the treatment of generalized periodontitis in persons with severe general somatic diseases.

Dystrophic-inflammatory diseases of the periodontal tissues are polyethiological, pathogenesis of which is closely associated with pathological processes caused by the most important systems of the body malfunction. An integrated treatment approach to periodontal diseases, which in addition to local therapy involves the detection and timely treatment of somatic pathology, is an important condition for achieving positive results.

The article presents modern scientific researches of common pathogenetically significant changes in generalized periodontitis and somatic diseases (cardiovascular, respiratory, endocrine, nervous system, gastrointestinal tract diseases), which allow a clearer understanding of the periodontal diseases genesis nature and effective therapeutic and prophylactic measures development.

Conclusions. The duration of general-somatic disease increases the incidence and prevalence of generalized periodontitis in people of all ages, complicates the course with a tendency to progression. This fact requires a special approach to the treatment of generalized periodontitis in patients taking into account the pathogenesis, features of the course and treatment of an underlying disease.

Современные аспекты лечения генерализованного пародонтита у больных с соматической патологией

Т. И. Пупин, О. М. Немеш, З. М. Гонта, И. В. Шиливский, К. А. Мороз, О. И. Бумбар

Цель работы – анализ научной литературы для изучения и обобщения данных о современных взглядах на лечение генерализованного пародонтита у лиц с тяжелыми общесоматическими заболеваниями.

Дистрофически-воспалительные заболевания тканей пародонта – полиэтиологические заболевания, течение которых взаимосвязано с патологическими процессами, возникающими вследствие нарушения функционирования важнейших систем организма. Комплексный подход к лечению заболеваний пародонта, предусматривающий совместно с локальной терапией диагностику и своевременное лечение соматической патологии, является важным условием достижения положительных результатов.

Представлены современные научные исследования общих патогенетически важных для генерализованного пародонтита и соматических заболеваний изменений (болезни сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, нервной систем, заболеваний ЖКТ), что позволяет составить более четкое представление о сущности генеза заболеваний пародонта и разработать эффективные лечебно-профилактические мероприятия.

Висновки. Продолжительность общесоматического заболевания увеличивает частоту и распространенность генерализованного пародонтита у людей разного возраста, осложняет течение со склонностью к прогрессированию. Этот факт требует особого подхода к лечению генерализованного пародонтита у пациентов с учетом патогенеза, особенностей течения и лечения фонового заболевания.

Системні захворювання, а також спадкові та набуті стани організму людини визначають певні особливості клінічного перебігу генерализованого пародонтиту. У виникненні й розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонта особливе місце належить їх поєднанню з загальносоматичними захворюваннями. Клініка генерализованого пародонтиту (ГП) зумовлена не тільки різноманітністю проявів захворювання у складному анатомо-фізіологічному комплексі тканин пародонта, але й загальним станом реактивності організму. Під час обстеження в більшості пацієнтів діагностують супутні системні захворювання, що суттєво погіршує перебіг та ускладнює лікування ГП. Визначили також, що для коморбідних станів характерне взаємне обтяження патологічного процесу внаслідок щільного функціонального зв'язку між ураженими органами [1–5].

Мета роботи

Аналіз наукової літератури для вивчення та узагальнення даних про сучасні погляди на лікування генерализованого пародонтиту в осіб із важкими загальносоматичними захворюваннями.

У великій кількості досліджень доведено, що тривалість системного захворювання збільшує частоту та поширеність ГП у людей різного віку, істотно ускладнює перебіг зі схильністю до прогресування [6–9]. Лікування захворювань пародонта без урахування факторів етіопатогенезу соматичної патології є малоефективним, має нестійкі віддалені результати. Дія тільки на окремі ланки патогенезу не забезпечуєвилікування або стабілізацію ГП, або він є резистентним до лікування. Тому план лікування для кожного хворого складають індивідуально, за принципом комплексної терапії, яка поряд із місцевою терапією передбачає обов'язкове виявлення та своєчасне лікування загальносоматичної патології. Обсяг заходів зумовлений індивідуальними особливостями загального стану та пародонтального статусу хворого, що необхідно враховувати під час складання плану лікування [5, 10–12].

У сучасних фахових виданнях відзначено щільний взаємозв'язок між наявними серцево-судинними захворюваннями в пацієнтів і станом тканин пародонта, при цьому лідирує ГП, перебіг якого корелює з перебігом основного захворювання. Так, вивчивши пародонтальний статус у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, К. А. Янішевський відзначив наявність у всіх обстежених захворювань пародонта, серед них ГП становив 84,7 % Автор розробив патогенетично спрямовані схеми комплексного лікування та профілактики ГП, що включають системне приймання фітозасоби на основі кверцетину, препарату на основі триметазидину дигідрохлориду та місцевого застосування Фітопасти-ЗК. Включення фітопрепаратів багатоспрямованої дії в комплексне лікування ГП в осіб з ішемічною хворобою серця забезпечило вплив на провідні патогенетичні ланки ураження тканин пародонта, що має суттєві переваги

над загальноприйнятною медикаментозною терапією. Зокрема, йдеться про відсутність токсикоалергічних побічних ефектів і зменшення медикаментозного навантаження на організм, що особливо важливо для хворих на ішемічну хворобу серця [12].

Комплексне лікування хронічного ГП у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з використанням антигіпоксантів метаболічної дії виконав О. М. Бойченко. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця зі стабільною стенокардією напруження I–II функціонального класу та хронічним ГП I–II ступенів поряд зі стандартною терапією призначали місцеву антигіпоксичну терапію хронічного ГП. Локально вводили мексикор у тканини пародонта шляхом інстиляцій 5 % розчину та накладання твердіючої пов'язки (5 % розчин 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату – 2 мл, оксид цинку та порошок дентину по 3,5 г, ланолін – 1,0 г) на вестибулярну та оральну поверхні альвеолярних відростків верхньої та нижньої щелепи. Названі лікувальні заходи вжито, враховуючи стандарти ведення стоматологічного пацієнта з дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта. Виявили позитивний ефект такого лікування саме в осіб із супутньою серцево-судинною патологією [13].

Актуальним науковим дослідженням є робота А. П. Скалат, в якій вивчено стан тканин пародонта у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Встановили значну поширеність уражень зубоутримувальних структур, особливо в пацієнтів молодших вікових груп, високий відсоток ГП у всіх вікових групах пацієнтів із патологією органів дихання. Вивчення причин і механізмів розвитку захворювань пародонта у хворих на туберкульоз легень дало змогу встановити, що ефективним у терапії ГП для них є забезпечення локального специфічного антибактеріального, протигрибкового та протизапального впливу, підвищення місцевої резистентності в порожнині рота. Відповідно до цих вимог, автор розробила схеми комплексного лікування ГП із місцевим застосуванням комбінації медикаментів у формі гелю (патент на корисну модель № 84785) з таким складом: ізоніазид, ліофілізат шавлії, метилцелюлоза, пропіленгліколь, олія м'яти перцевої. Призначали також озонотерапію у вигляді ротових ванночок з очищеної води, збагаченої озоном. У загальному лікуванні призначали, за згодою лікарів-фтизіатрів, адаптоген рослинного походження гель алое вера, препарати кальцію, вітаміни групи В. Такі схеми комплексних лікувально-профілактичних заходів дали змогу досягти стійкого клінічного ефекту в 97,5 % пацієнтів, тривалість ремісії становила 11–12 місяців, що в 1,5 раза більше, ніж у пацієнтів, які отримували лікування ГП загальноприйнятими методами [14].

Особливий інтерес науковців спрямований на вивчення стану тканин пародонта та розробку ефективних лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ендокринними захворюваннями, передусім із цукровим діабетом.

Вивчивши стан тканин пародонта в пацієнтів хворих цукровим діабетом I типу з супутньою кардіоміопатією,

Р. Ю. Шкрєбнюк і співавт. встановили чималу поширеність ГП (у 1,5 рази більше, ніж в обстежених без супутніх захворювань). Для терапії дистрофічно-запальних захворювань пародонта опрацювали та впровадили у практику метод комплексного лікування ГП у цих хворих, який включає призначення лікарських засобів капікор з антигіпоксичним, антиоксидантним ефектами та кальцій-Д3-нікомед для поліпшення ремоделювання кісткової тканини. Місцево застосовували гель генгігель, до складу якого входить гіалуронова кислота, та протизапальні засоби як ясенні пов'язки, а також зубну пасту та ополіскувач для ротової порожнини фітодент із протизапальним ефектом [11,15].

За рекомендаціями В. В. Саноян, після базової терапії цукрового діабету пацієнтам призначали місцеве лікування ГП пастою із запропонованим складом, іммобілізованим на ентеросгелі, який містить мелоксикам (мелбек) і розчин мірамістину. Місцеве лікування ГП передбачало інстиляції в пародонтальні кишені запропонованої пасти протягом 1 години щодня до повного зникнення ознак запалення ясен. Ефективність такого методу лікування ГП підтверджено позитивними змінами показників, що визначені в лабораторних дослідженнях у безпосередній та віддалені терміни після лікування [16].

У схему комплексного лікування ГП, що поєднана з базисною терапією цукрового діабету, М. Ю. Антоненко та співавт. включили вітамін D3. Це дало змогу досягти збалансованості низки імунних, протизапальних та остеостабілізуювальних факторів тканин пародонта й організму загалом, а отже й вірогідної терапевтичної ефективності. Автори вважають, що включення вітаміну D3 в комплексне лікування ГП, що асоційоване з цукровим діабетом, дає підстави не тільки розглядати його як терапевтичний патогенетичний вплив на пародонтальний комплекс, але й розкрити перспективи клінічного застосування цього вітаміну для профілактики ГП, консолідованого з цукровим діабетом [17].

Дослідженнями Л. Ю. Мінько встановлено, що у хворих на первинний гіперпаратиреоз перебіг ГП має характерні клінічні особливості, як-от менш виражений запальний процес у м'яких тканинах пародонта зі значними змінами кісткової тканини, що спричинено наявним системним остеопорозом. Схеми комплексного лікування та профілактики хворих на ГП на тлі первинного гіперпаратиреозу, що розроблені та апробовані автором, включають місцеве застосування лікувально-профілактичного гелю та електрофорез препаратів кальцію та фтору з загальним призначенням мінерально-вітамінного комплексу та біфосфонату на основі алендроновної кислоти. Гель для місцевого лікування ГП у хворих із гіпофункцією прищитоподібної залози (патент на корисну модель № 79252 від 10.04.2013 р.) містить ліофілізований фітоекстракт коренів живокосту лікарського, як активний компонент для ремінералізації зубної емалі – лактат кальцію, рутин, вітамін D3 (водний розчин), мірамістин, олію м'яти перцевої, пропіленгліколь та метилцелюлозу [18].

Опрацювання схем комплексного лікування та профілактики ГП у жінок із залізодефіцитною анемією та їхнє клінічно-метаболічне обґрунтування здійснені О. М. Слабою. На підставі аналізу фахової літератури та результатів власних досліджень для місцевої терапії ГП

автор запропонувала лікувально-профілактичний гель на основі бентоніту (патент на корисну модель № 79252 від 7.10.04.2013 р.), що дає змогу впливати на основні ланки патологічного процесу в пародонті. Склад гелю: ліофілізований фітоекстракт листя шавлії лікарської, рутин, кислота аскорбінова, мірамістин, пропіленгліколь та бентоніт. Місцево цим пацієнтам рекомендовані аплікації гелю на ясна та аутомасаж із гелем у домашніх умовах, полоскання порожнини рота мінералізованою гідрокарбонатною натрієво-кальцієвою мінеральною водою джерела № 6 курорту Моршин [19,20].

Схеми комплексного лікування та профілактики ГП у хворих на хронічний гепатит С запропоновано Х. А. Січкоріз. Для місцевої фармакотерапії ГП у пацієнтів із хронічним гепатитом С автор застосувала композицію у формі гелю, який містив рідкий екстракт плодів розторопші, тіотріазолін, вітамін С, метилпарагідроксibenзоат, пропіленгліколь, метилцелюлозу, ментол; у комплексі з лікувально-профілактичним ополіскувачем (рідкий екстракт плодів розторопші, тіотріазолін, вітамін С, сахарин, метилпарагідроксibenзоат, ментол) (патенти на корисну модель № 111606 та № 111607 від 10.11.2016 р.). Гель наносили на ясна та вводили в пародонтальні кишені; ополіскувач рекомендували застосовувати 3–4 рази в день під час лікування у стаціонарі та в домашніх умовах протягом усієї противірусної терапії. Фізіотерапевтичне лікування тканин пародонта хворим на хронічний гепатит С передбачало електрофорез ендогенного регенераторного біологічного імуномодулятора Ербісолу на ясна [21].

На підставі аналізу імунологічних розладів і вираженості синдрому ендогенної інтоксикації О. В. Паталаха розробила патогенетично обґрунтовану корекцію та медичну реабілітацію у хворих на ГП, комбінований із токсичним опіїдним гепатитом [22]. Лікування ГП у таких пацієнтів включало професійну гігієну ротової порожнини, патогенетичну терапію (антисептичні, антимікробні, протизапальні та ранозагоювальні препарати) в комплексі з фізіотерапевтичними методами. Хворим основної групи додатково призначали комбінацію деринату та антрагу та зрощували слизову оболонку ротової порожнини 0,25 % розчином деринату. У періоді диспансерного спостереження хворим призначали курс імунореабілітації, протягом якого рекомендована ретельна гігієна ротової порожнини за допомогою лікувально-профілактичних зубних паст, а також фармакологічний комплекс. Хворі зі стадією нестійкої клінічної ремісії запально-дистрофічного процесу в пародонті отримували мексидол у комбінації з нуклексом. Пацієнти з клінічною ремісією ГП приймали адаптогени та полівітаміни групи В і С [23].

З огляду на тісний анатомо-функціональний зв'язок порожнини рота та нижче розташованих відділів шлунково-кишкового тракту, дуже актуальними є наукові праці, що присвячені лікуванню та профілактиці ГП в осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту [24–26].

Доцільним є розроблений Х. Б. Матвійчук і впроваджений у клінічну практику спосіб лікування ГП у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, що ускладнена кровотечею та перфорацією виразки. Визначили безпечний часовий інтервал для здоров'я пацієнта від виникнення кровотечі або завершення операції до початкового стоматологічного огляду. Опра-

цювали методику поетапної терапії ГП із застосуванням терапевтичних заходів відповідно до умов перебування пацієнта:

I етап – в умовах відділення інтенсивної терапії та анестезіології застосовують ротові ванночки озонованою водою за умови, що виразкова кровотеча остаточно зупинена (гемоглобін крові не менше ніж 100 г/л);

II етап – при переведенні пацієнта до хірургічного відділення в умовах стоматологічного кабінету соматичної лікарні здійснюють огляд ротової порожнини, на ділянки ураженого пародонта накладають щоденні 1 % гелеві пов'язки з препаратом Метрозол Дента, що містить діючу речовину метронідазол;

III етап – після завершення лікування у стаціонарі пацієнту в умовах стоматологічної поліклініки призначають комплекс діагностичних і терапевтичних заходів, протизапальну терапію, вітамінотерапію, антибіотикотерапію, ультрафіолетове опромінення ясен, шинування зубів [24].

I. Є. Швець опрацював методику комплексного лікування та профілактики загострень ГП в осіб із хронічними запальними процесами шлунково-кишкового тракту, використовуючи природні фактори курорту Моршин. Мінеральна вода «Моршинська» джерела № 1 за органолептичними властивостями є антимікробною, протизапальною, імуномодельовальною та має анальгезувальну дію. Автор запропонував полоскання, іригації, ротові ванночки та гідромасаж із мінеральною водою «Моршинська» джерела № 1 під час санаторно-курортного лікування, а також із розчином, що виготовлений із ропи цього джерела в домашніх умовах після санаторно-курортного лікування. Як місцеву фізіотерапію хворим із ГП на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту призначали озонотерапію за допомогою озоногенератора «Ozonu Med». Гігієну порожнини рота рекомендовано проводити з використанням зубних паст лінії «Пародонтаск». Для загального лікування застосовано препарат Лацидофіл і вітаміно-мінеральний комплекс Моріамін Форте [25,26].

Унікальні цілющі властивості природних факторів курорту Трускавець включив у комплексне лікування та профілактику ГП хворих на сечокам'яну хворобу I. В. Шилівський [27,28]. Автор довів патогенетичний вплив від застосування трускавецької сульфатно-хлоридно-натрієво-магнієво-калієвої мінеральної води джерела № 3 «Броніслава», а також озокериту та лазерного зрошення ясен у комплексному лікуванні хворих на ГП на тлі сечокам'яної хвороби. Під час лікування ГП у хворих на сечокам'яну хворобу порожнину рота зрошували мінеральною водою «Броніслава», що має високу мінералізацію – в середньому 10–15 г/л. В умовах санаторію рекомендували проводити полоскання та ротові ванночки мінеральною водою «Броніслава». У комплекс терапевтичних заходів для досягнення більш вираженого та стійкого протизапального й ангіопротекторного ефектів включали озонотерапію. Хворим на ГП рекомендовано полоскання порожнини рота озонованою дистильованою водою з концентрацією озону 2 мг/л, надалі інстиляції дистильованої озонованої води з тією самою концентрацією озону в пародонтальні кишені. Озокерит у рідкому вигляді декількома шарами наносили на обрану для лікування ділянку ясен на

10–15 хвилин. Для загального лікування рекомендоване вживання мінеральної води «Нафтуся» всередину для хворих на сечокам'яну хворобу [29].

Комплексне патогенетично обґрунтоване лікування ГП у хворих на остеоартроз опрацювала й апробувала М. С. Залізник. Запропоновано метод комплексної терапії ГП із застосуванням високомінералізованої хлоридно-кальцієво-натрієвої води Новозбручанського родовища Тернопільської області. Хворим призначали низку гідропротидур із використанням мінеральної води: аплікації мінеральною водою на ясна, введення в пародонтальні кишені турунд, просочених мінеральною водою, зрошення тканин пародонта, ротові ванночки, гідромасаж ясен, введення мінеральної води за допомогою ультрафонофорезу. У загальне лікування як доповнення до базової терапії призначали остеотропні препарати, що регулюють кальцієво-фосфорний обмін: кальцемін та аквадетрим [30].

Метод комплексного лікування та профілактики ГП у пацієнтів з ураженням міжхребцевих дисків шийного відділу, враховуючи місцеві фактори ризику (фізико-хімічні властивості ротової рідини, стан тканин пародонта та їхнього мікроциркуляторного русла) та стан вегетативної нервової системи та гемодинаміки екстракраніальних відділів брахіоцифальних судин, розробила Т. О. Тепла. Після професійної гігієни місцевої терапії ГП здійснили за схемою: гідромасаж радоново-вуглекислими водами; протимікробний і протизапальний препарат (NBF Gingival Gel) – аплікації на ясна. Загальна терапія: препарат на основі осеїну та гідроксиапатиту остеогенон (курс лікування – 3 місяці), препарат на основі метилксантину трентал (курс лікування – 30 днів), вегетостабілізуючий препарат ноофен (курс лікування – 14 днів), мінерально-вітамінний препарат супрадин (курс лікування – 30 днів). Важливий позитивний фактор у лікуванні ГП на тлі ураження міжхребцевих дисків шийного відділу – проведення лікарями-невропатологами терапії шийного остеохондрозу в умовах санаторію як одного з патогенетичних факторів розвитку та обтяження клінічного перебігу хвороб пародонта [10].

Вивчення причин і механізмів розвитку захворювань пародонта у хворих на шизофренію З. М. Гонтою [9] показало, що специфічним акцентом для ефективної терапії ГП є нормалізація мікробіоценозу порожнини рота, забезпечення тривалого локального антибактеріального, протигрибкового, протизапального впливу, корекція окисно-відновних процесів. Відповідно до цих вимог автор опрацював лікарську форму – гель для місцевої терапії дистрофічно-запальних захворювань пародонта (патент № 49514 від 26.04.2010 р.) – комбінацію лікарських засобів: кверцетин, мірамістин, вітамін Е та аскорбінова кислота, настойка софори японської, ліофілізований фітоекстракт листя шавлії лікарської, компоненти регулюючої та компонуєчої основи гелю. Гель застосовували як у процесі консервативного лікування ГП, так і після хірургічної обробки пародонтальних кишень як аплікації та пародонтальні пов'язки; використовували у схемах підтримувальної терапії та профілактики. Загальне лікування хворих рекомендовано здійснювати відповідно до лікування шизофренії за узгодженням із лікарями-психіатрами з призначенням нейрометаболічного препарату акто-

вегін. Включення в комплексне лікування препаратів, що чинять антиоксидантну, мембраностабілізуювальну, імуномодулювальну, протизапальну та стимулювальну регенерацію, забезпечувало більшу ефективність ГП у таких хворих [31,32].

Особливості клінічного перебігу багатьох захворювань залежать від стану нервової системи пацієнта, зокрема від переважання симпатичної чи парасимпатичної вегетативної нервової системи. Особливо це важливо для загостреного перебігу ГП, оскільки в цьому випадку відбувається різке зниження загальної резистентності в пацієнтів. Метод комплексного лікування загостреного перебігу ГП у хворих із переважанням симпатичної нервової системи запропонував В. М. Батіг. Для медикаментозної підготовки пацієнтам перед кожним відвідуванням стоматолога призначали анаприлін, настоянку валеріани та доксазозин, а також після стоматологічного втручання призначали курсом 3–5 днів ібупрофен, настоянку валеріани, анаприлін і доксазозин. Як антисептичний засіб призначали розчин біглюконату хлоргексидину. Для зменшення виділень із пародонтальних кишень застосовували аплікації та інстиляцію в пародонтальні кишень препарати протеолітичних ферментів з антибіотиками. Надалі використовували пасти, що містили нестероїдні протизапальні препарати (натрієва сіль мекеннаміну тощо) та антибактеріальні препарати відповідно до складу мікрофлори пародонтальних кишень [33].

У клінічних дослідженнях доведена висока поширеність ГП в осіб, які перебувають у стані психологічного стресу. Взаємозв'язок між рівнем захворюваності на системні захворювання, рівнем тривожності та частотою захворювань пародонта висвітлено в роботах О. В. Конової. Авторка довела, що стан психосоматичного напруження слід враховувати під час комплексного лікування захворювань пародонта, зокрема і ГП. Для зменшення негативного впливу психоемоційного стресу на організм пацієнтів запропоновано комплекс медикаментозних засобів: зоксон, ніцерголін, сибазон. Такий комплекс медикаментозних препаратів рекомендували приймати пацієнтам перед кожним сеансом стоматологічного лікування. Як місцеву терапію ГП автор опрацювала й апробувала в експерименті гелі з адреноблокаторами, що мають протизапальну дію на рівні квертуліну та нормалізують процеси перекисного окиснення ліпідів. Експериментально доведена здатність досліджених препаратів позитивно впливати на антиоксидантний статус організму, що є важливим у комплексному ліванні хворих на ГП за наявності в них психоемоційного стресу [34].

Висновки

У сучасній фаховій літературі неодноразово вказується, що важливою умовою досягнення позитивних результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту є безпосередній вплив на патогенетичні ланки супутніх системних захворювань. Описано багато методів лікування та профілактики захворювань пародонта в пацієнтів із загальносоматичними захворюваннями. Запропоновано різноманітні медикаментозні засоби та природні курортні фактори, які впливають на патогене-

тичні механізми розвитку дистрофічно-запальних уражень пародонта з супровідними коморбідними станами.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових оптимальних методів лікування та профілактики захворювань пародонта, враховуючи патогенез супутніх системних захворювань організму, що дасть змогу покращити прогноз та якість життя таких пацієнтів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглоба» (№ державної реєстрації 0114U00112).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Відомості про авторів:

Пупін Т. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Немеш О. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Гонта З. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Шилівський І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мороз К. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Бумбар О. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about the authors:

Pupin T. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nemesh O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Honta Z. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Shylyivskiy I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Moroz K. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bumbar O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Пупин Т. И., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
 Немеш О. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
 Гонта З. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
 Шиливский И. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина.
 Мороз К. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина.
 Бумбар О. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Winning L., Linden G. Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality? *Current Oral Health Reports*. 2017. Vol. 4. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0121-7>
- [2] Fernandez-Solari J., Barrionuevo P., Mastronardi C. Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases. *Mediators Of Inflammation*. 2015. Vol. 2015. P. 153074. <https://doi.org/10.1155/2015/153074>
- [3] Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease / E. F. Carrizales-Sepúlveda, A. Ordaz-Farías, R. Vera-Pineda, R. Flores-Ramírez. *Heart, Lung and Circulation*. 2018. Vol. 27. Issue 11. P. 1327-1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- [4] Смельянова Н. Ю. Пародонтальный статус при хроническом obstructivному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019. Вип. 1. Част. 2. С. 350-353. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-350-353>
- [5] Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В. Новий підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з кардіоваскулярною патологією. *Вісник стоматології*. 2017. Т. 26. № 4. С. 30-35.
- [6] Шиливський І. В., Немеш О. М., Гонта З. М. Сучасні погляди етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження). *Буковин. мед. вісн.* 2016. Т. 20. № 1. С. 224-227.
- [7] Взаимосвязь заболеваний пародонта с соматической патологией / О. М. Немеш, З. М. Гонта, И. В. Шиливский, А. П. Скалат. *Стоматологический журнал*. 2011. № 1. С. 18-21.
- [8] Sloboda M. T. Assessment of the quality of life through the SF-36 questionnaire in young patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies. *The Pharma Innovation*. 2017. Vol. 6. N 2. Part C. P. 1831-85.
- [9] Гонта З. М. Індексна оцінка стану тканин пародонта та визначення обсягу пародонтологічної допомоги хворим на шизофренію. *Новини стоматології*. 2013. № 2. С. 87-89.
- [10] Тепла Т. О. Особливості перебігу, лікування і профілактики захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ураженнями міжхребцевих дисків шийного відділу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Вінниця, 2017. 21 с.
- [11] Виноградова О. М., Шкрєбнюк Р. Ю. Диференційні методи лікування захворювань тканин пародонта на тлі цукрового діабету. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 14. № 1. С. 205208.
- [12] Янішевський К. А. Клініко-патогенетичні механізми взаємозв'язку та взаємобтяження захворювань пародонта при ішемічній хворобі серця та шляхи їх корекції: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Київ, 2018. 19 с.
- [13] Бойченко О. М. Оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту антибіоксантами метаболічної дії у хворих на ішемічну хворобу серця І-II ступенів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т. 15. Вип. 1. С. 47.
- [14] Скалат А. П. Віддалені клінічні результати комплексного лікування захворювань пародонта у хворих на тлі специфічної патології органів дихання. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 2. С. 86-88. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5592>
- [15] Заболотний Т. Д., Кордіяк О. Й., Шкрєбнюк Р. Ю. Ефективність лікувальних заходів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету І типу з кардіоміопатією за окремими показниками ротової рідини. *Український стоматологічний альманах*. 2017. № 1. С. 19-22.
- [16] Саноян В. В. Оцінка ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет типу 2 шляхом застосування фізичних та імунологічних показників ротової рідини: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Полтава, 2013. 21 с.
- [17] Обґрунтування включення вітаміну D₃ в комплексне лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом І та ІІ типу / М. Ю. Антоненко та ін. *Сучасна стоматологія*. 2018. №1. С.45-49.
- [18] Мінько Л. Ю. Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактика генералізованого пародонтиту у хворих на первинний гіперпаратиреоз (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів, 2012. 17 с.
- [19] Слаба О. М. Клініко-метаболическе обґрунтування лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у жінок із залізодефіцитною анемією: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів, 2013. 18 с.
- [20] Слаба О. М. Клінічна ефективність застосування лікувально-профілактичного гелю у комплексному ліванні генералізованого пародонтиту у жінок із залізодефіцитною анемією. *Львівський медичний часопис*. 2015. Т. 21. № 1. С. 19-23.
- [21] Січкоріт Х. А. Клінічно-лабораторне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта у хворих із хронічним гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів, 2017. 20 с.
- [22] Паталаха О. В. Особливості імунної відповіді та оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у хворих з токсичним опіодним гепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.08 / Харків, 2019. 26 с.
- [23] Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту в наркозалежних хворих на токсичний гепатит. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 103-109. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9089>
- [24] Матвійчук Х. Б., Сергієнко О. М., Камінський В. І. Озонотерапія генералізованого пародонтиту у пацієнтів з ускладненнями виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19. № 1. С. 105-107.
- [25] Швець І. С. Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту з використанням мінеральної води курорту Моршин: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів, 2016. 20 с.
- [26] Клініко-імунологічна ефективність мінеральної води курорту Моршин в комплексній терапії генералізованого пародонтиту у хворих з хронічним гастритом / І. Є. Швець, А. В. Марков, К. А. Мороз, Т. І. Пупін. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2015. Т. 4. № 2. С. 364-366.
- [27] Шиливський І. В. Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на сечокам'яну хворобу в умовах курорту м. Трускавець. *Новини стоматології*. 2013. № 2. С. 90-94.
- [28] Ефективність застосування мінеральних вод у комплексній терапії захворювань пародонта. Огляд літератури / Т. Д. Заболотний та ін. *Новини стоматології*. 2014. № 2. С. 65-69.
- [29] Використання природних факторів Прикарпаття в комплексному ліванні захворювань пародонта у хворих сечокам'яною хворобою: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Київ, 2009. 23 с.
- [30] Запінзяк М. С. Комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит із супутнім остеоартрозом та оцінка його ефективності. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 3. С. 79-82. <https://doi.org/10.11603/1681-276X.2015.3.5200>
- [31] Гонта З. М. Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики захворювань пародонта у хворих на шизофренію: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів, 2010. 20 с.
- [32] Гонта З. М. Клінічна ефективність комплексного лікування захворювань пародонта у хворих на шизофренію. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18. № 1. С. 26-28.
- [33] Батів В. М. Лікування загостреного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з переважанням симпатичної нервової системи. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 1. С. 37-39.
- [34] Кононова О. В. Обґрунтування антиоксидантної дії медикаментозної композиції для лікування хворих на генералізований пародонтит з психосоматичним стресом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Т. 1. № 1. С. 355-359. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-355-359>

References

- [1] Winning, L., & Linden, G. (2017). Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality? *Current Oral Health Reports*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0121-7>
- [2] Fernandez-Solari, J., Barrionuevo, P., & Mastronardi, C. (2015). Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases. *Mediators Of Inflammation*, 2015, Article 153074. <https://doi.org/10.1155/2015/153074>
- [3] Carrizales-Sepúlveda, E. F., Ordaz-Farías, A., Vera-Pineda, R., & Flores-Ramírez, R. (2018). Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 27(11), 1327-1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- [4] Yemelianova, N. Yu. (2019). Parodontalny status pry khronichnomu obstructyvnomu zakhvoriuvanni lehen ta ishemichnii khvorobi sertsia [Parodontal status for chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease]. *Bulletin of problems biology and medicine*, (1), pt. 2, 350-353. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-350-353> [in Ukrainian].

- [5] Biloklyčka, G. F., & Kopchak, O. V. (2017). Novyi pidkhid do kompleksnoho likuvannia heneralizovanoho parodontytu, asotsiovanoho z kardiovaskuliarnoiu patolohieiu [A new approach to the comprehensive treatment of generalized periodontitis associated with cardiovascular disease]. *Visnyk stomatologii*, 26(4), 30-35. [in Ukrainian].
- [6] Shylyvskiy, I. V., Nemes, O. M., & Honta, Z. M. (2016). Suchasni pohliady etiologii ta patohenez zapalnykh zakhvoriuvan parodonta, yikh vzaiemozviazok iz patolohieiu sechovydilnoi systemy (ohliad literatury ta vlasni doslidzhennia) [Modern concepts of etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases, their relationship with pathology of urinary system (review of the references and author's own researches)]. *Bukovinian Medical Herald*, 20(1), 224-227. [in Ukrainian].
- [7] Honta, Z. M., Honta, Z. M., Shylyvskiy, I. V., & Skalat, A. P. (2011). Vzaemosvyaz zaboolevanii parodonta s somaticheskoi patologiei [The relationship of periodontal diseases with somatic pathology]. *Stomatologicheskii zhurnal*, (1), 18-21. [in Russian].
- [8] Sloboda, M. T. (2017). Assessment of the quality of life through the SF-36 questionnaire in young patients with periodontal diseases and deforming dorsopathies. *The Pharma Innovation*, 6(2), pt. C, 183-185.
- [9] Honta, Z. M. (2013). Indeksna otsinka stanu tkany parodonta ta vyznachennia obsiahu parodontolohichnoi dopomohy khvorym na shyzofreniiu [Index Valuation of the Periodontal Tissues State and Determination of Amount of Periodontal Help in Patients Suffering from Schizophrenia]. *Novyny stomatologii*, (2), 87-89. [in Ukrainian].
- [10] Tepla, T. O. (2017). *Osoblyvosti perebihu, likuvannia i profilaktyky zakhvoriuvan tkany parodonta u patsientiv z urazhenniamy mizhkhrebtsevykh dyskiv shynoho viddilul* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Specific Characteristics of the Course, Treatment and Prevention of Periodontal Diseases in Patients with Cervical Intervertebral Disk Lesions]. (Extended abstract of candidate's thesis). Vinnitsya. [in Ukrainian].
- [11] Vinogradova, O. M., & Shkrebynyuk, R. Yu. (2015). Dyferentsiini metody likuvannia zakhvoriuvan tkany parodonta na tli tsukrovoho diabetu [Differential methods of treatment of periodontal diseases against a background of diabetes]. *Clinical & experimental pathology*, 14(1), 205-208. [in Ukrainian].
- [12] Yanishevskii, K. A. (2018). *Kliniko-patohenetichni mekhanizmy vzaiemozviazku ta vzaiemoobtazhennia zakhvoriuvan parodonta pry ishemichni khvorobi sertsia ta shliakhy yikh korektsii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Clinical and pathogenetic mechanisms of interconnection and mutual burdens of periodontal diseases in coronary heart disease and ways of their correction]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [13] Boychenko, O. (2015). Otsinka efektyvnosti likuvannia heneralizovanoho parodontytu antyhipoksantamy metabolichnoi dii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia I-II stupeni [Evaluation of effectiveness of generalized periodontitis treatment modality with antihypoxants of metabolic action in patients with coronary artery disease of I-II degree]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 15(1), 4-7. [in Ukrainian].
- [14] Skalat, A. P. (2015). Viddaleni klinichni rezultaty kompleksnoho likuvannia zakhvoriuvan parodonta u khvorykh na tli spetsyficnoi patolohii orhaniv dykhannia [Remote clinical results of treatment of periodontal disease in patients with specific background of respiratory]. *Bulletin of Scientific Research*, (2), 86-88. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5592> [in Ukrainian].
- [15] Zabolotnyi, T. D., Kordiyak, O. I., & Shkrebyniuk, R. Y. (2017). Efektyvnist likuvannykh zakhvoriuvan u patsientiv iz heneralizovanyim parodontytom na tli tsukrovoho diabetu I typu z kardiomiopatieiu za okremymy pokaznykamy rotovoi ridny [The efficacy of therapeutic measures for patients with generalized periodontitis in context of type 1 diabetes mellitus with cardiomyopathy on separate parameters of the oral liquid]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (1), 19-22. [in Ukrainian].
- [16] Sanoyan, V. V. (2013). *Otsinka efektyvnosti likuvannia khronichnoho heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na tsukrovyy diabet typu 2 shliakhom zastosuvannia fizychnykh ta imunolohichnykh pokaznykiv rotovoi ridny* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Evaluation of treatment effectiveness of chronic generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus using physical and immunological parameters of oral fluid]. (Extended abstract of candidate's thesis). Poltava. [in Ukrainian].
- [17] Antonenko, M., Komisarenko, Yu., Zelinska, N., Sayapina, L., Znachkova, O., & Maliy, D. (2018). Obhruntuvannia vkluchennia vitaminu D₃ v kompleksne likuvannia heneralizovanoho parodontytu, asotsiovanoho z tsukrovym diabetom I ta II typu. [Background of input vitamin D₃ in the integrated treatment of generalized periodontitis associated with diabetes mellitus I and II type]. *Suchasna stomatolohiia*, 1, 45-49. [in Ukrainian].
- [18] Minko, L. Yu. (2012). *Osoblyvosti klinichnoho perebihu, likuvannia ta profilaktyky heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na pervynnyi hiperparatyreoz (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia)* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Features of clinical course, treatment and prevention of generalized periodontitis in patients with primary hyperparathyroidism (clinical experimental study)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].
- [19] Slaba, O. M. (2013). *Kliniko-metabolichne obhruntuvannia likuvannia ta profilaktyky heneralizovanoho parodontytu u zhink iz zalizodefitsynoiu anemieiu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Clinical and metabolic substantiation of treatment and prevention of generalized periodontitis in women with iron deficiency anemia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].
- [20] Slaba, O. M. (2015). Klinichna efektyvnist zastosuvannia likuvalno-profilaktychnoho heliu u kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontytu u zhink iz zalizodefitsynoiu anemieiu [Clinical efficiency of the therapeutic and preventive gel in the complex treatment of generalized periodontitis in women with iron deficiency anemia]. *Lvivskiy medychnyi chasopys*, 21(1), 19-23. [in Ukrainian].
- [21] Sichkoriz, Kh. A. (2017). *Klinichno-laboratorne obhruntuvannia kompleksnoho likuvannia ta profilaktyky zakhvoriuvan parodonta u khvorykh iz khronichnym hepatytom C* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Clinical laboratory substantiation of complex treatment and prevention of periodontal diseases in patients with chronic hepatitis C]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].
- [22] Patalakha, O. V. (2019). *Osoblyvosti immuno vidpovidi ta optymizatsiia likuvannia heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z toksychnym opioidnym hepatytom* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Peculiarities of Immune Response and Optimization of Generalized Periodontitis Treatment of Patients with Toxic Hepatitis in Case of Opioid Dependence]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [23] Patalakha, O. V., & Loskutova, I. V. (2018). Kompleksne likuvannia heneralizovanoho parodontytu v narkozaleznykh khvorykh na toksychniy hepatyt [Efficiency of treatment of generalized periodontitis in drug-dependent patients with toxic hepatitis]. *Visnyk naukovykh doslidzen*, (2), 103-109. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9089>
- [24] Matviychuk, Kh. B., Serhiyenko, O. M., & Kaminskyi, V. I. (2015). Ozonoterapiia heneralizovanoho parodontytu u patsientiv z uskladnenniamy vyrazkovoii khvoroby dvanadtsiatypaloi kysky [Ozone therapy of generalized periodontitis in patients with complications of duodenal peptic ulcer disease]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 19(1), 105-107.
- [25] Shvets, I. Ye. (2016). *Likuvannia heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na khronichni zapalni protsesy shlunkovo-kyskovoho traktu z vykorystanniam mineralnoi vody kurortu Morshyn* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Treatment of generalized periodontitis in patients with chronic inflammatory processes of the gastrointestinal tract using mineral water of the Morshyn resort]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].
- [26] Shvets, I. E., Markov, A. V., Moroz, K. A., & Pupin, T. I. (2015). Kliniko-immunolohichna efektyvnist mineralnoi vody kurortu Morshyn v kompleksnii terapii heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z khronichnym hastrytom [Clinical and Immunological Efficacy of Mineral Water Resort Morshyn in the Complex Therapy of Patients with Generalized Periodontitis in Which Chronic Gastritis]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4(2), 364-366. [in Ukrainian].
- [27] Shylyvskiy, I. V. (2013). Efektyvnist kompleksnoho likuvannia heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na sechokam'ianu khvorobu v umovakh kurortu m. Truskavets [Effectiveness of the complex treatment of generalized periodontitis of people suffering from urolithiasis at health resort Truskavets]. *Novyny stomatologii*, (2), 90-94. [in Ukrainian].
- [28] Zabolotnyi, T. D., Shylyvskiy, I. V., Nemes, O. M., Kurochka, I. M., & Shvets, I. E. (2014). Efektyvnist zastosuvannia mineralnykh vod u kompleksnii terapii zakhvoriuvan parodonta. Ohliad literatury [Effect of Using Mineral Waters in Complex Treatment of Periodontal Diseases. Literature Review]. *Novyny stomatologii*, (2), 65-69. [in Ukrainian].
- [29] Shylyvskiy, I. V. (2009). *Vykorystannia pryrodnykh faktoriv Prykarpattia v kompleksnomu likuvanni zakhvoriuvan parodonta u khvorykh sechokam'ianoiu khvoroboiu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Usage of natural factors of Prykarpattia in the complex treatment of periodontal diseases of persons suffering from urolithiasis]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [30] Zaliznyak, M. S. (2015). Kompleksne likuvannia khvorykh na heneralizovany parodontyt iz suputnim osteoartrorozom ta otsinka yoho efektyvnosti. [Complex treatment of generalized periodontitis with concomitant osteoarthritis and estimation of its efficiency]. *Visnyk naukovykh doslidzen*, (3), 79-82. <https://doi.org/10.11603/1681-276X.2015.3.5200> [in Ukrainian].
- [31] Honta, Z. M. (2010). *Osoblyvosti klinichnoho perebihu, likuvannia ta profilaktyky zakhvoriuvan parodonta u khvorykh na shyzofreniiu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Features of clinical course, treatment and prophylaxis of periodontal diseases in patients with schizophrenia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].
- [32] Honta, Z. M. (2014). Klinichna efektyvnist kompleksnoho likuvannia zakhvoriuvan parodonta u khvorykh na shyzofreniiu [Clinical effectiveness of complex treatment of periodontal diseases in patients with schizophrenia]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 18(1), 26-28.
- [33] Bath, V. (2018). Likuvannia zahostrenoho perebihu heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z perevazhanniam sympatichnoi nervovoi systemy [The treatment of exacerbated course of generalized periodontitis in patients with a predominance of the sympathetic nervous system]. *Suchasna stomatolohiia*, (1), 37-39. [in Ukrainian].
- [34] Kononova, O. V. (2018). Obhruntuvannia antyoksydantnoi dii medykatmentoznoi kompozitsii dlia likuvannia khvorykh na heneralizovany parodontyt z psykosomatychnym stresom [The substantiation of antioxidant action of medicamentous composition for treatment of patients with generalized periodontitis and psychosomatic stress]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(1), 355-359. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-355-359> [in Ukrainian].

Використання бактерійних препаратів у лікуванні алергічних захворювань: аргументи «за» та «проти»

А. В. Черномицз*^{A,B,C,D} , О. Р. Боярчук^{A,E,F}, О. М. Олещук^{D,E,F}, І. Б. Черномицз^{B,C}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – на підставі аналізу джерел фахової літератури встановити основні аргументи доцільності та недоцільності використання бактеріальних препаратів у комплексі лікування алергічної патології.

Упродовж останніх років усе популярнішою темою наукових дискусій є використання бактерійних препаратів для лікування різноманітних захворювань, зокрема й алергічної патології. Численні дослідження вірогідно підтвердили важливу роль мікробіоти у формуванні та функціонуванні імунної системи, розвитку алергічних захворювань. Закономірно, що використання бактерійних препаратів у цьому випадку є патогенетично обґрунтованим і повинно бути ефективним. Сьогодні є чимало публікацій, що свідчать про ефективність використання бактеріальних засобів у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань в експериментальних умовах. Але, незважаючи на обнадійливі експериментальні дослідження, вірогідних клінічних доказів ефективності пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань поки що немає. Невелику кількість наукових публікацій, в яких показано помірну ефективність пробіотиків у лікуванні atopічного дерматиту, вірогідно не підтверджено в масштабних метааналізах. Є повідомлення про негативний вплив бактерійних препаратів на перебіг алергічних реакцій. Тому ці препарати нині не можна використовувати для патогенетичного лікування алергічних захворювань, здебільшого їх застосовують тільки як додаткові лікувальні засоби чи харчові добавки.

Висновки. Враховуючи результати багатьох наукових робіт, можна стверджувати, що є зв'язок між алергічними захворюваннями та станом мікробіоти. Незважаючи на це, не доведено ефективний вплив пробіотиків на перебіг алергії. Ймовірно, доцільнішим є вплив на фактори ризику, зокрема ширша пропаганда грудного вигодовування, модифікація способу життя, раціональне харчування. Цей шлях може бути простішим та ефективнішим.

Ключові слова:

алергія, мікробіота, пробіотики, пребіотики, гігієна.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 129–137

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194664

*E-mail: chornomydz@tdmu.edu.ua

Use of bacterial drugs for allergic diseases treatment: pros and cons

A. V. Chornomydz, O. R. Boyarchuk, O. M. Oleshchuk, I. B. Chornomydz

The purpose of this work is to establish the main arguments for expediency and in expediency of bacterial drugs use in allergic pathology treatment based on the literary sources analysis.

In recent years, the most popular topic of scientific discussion is the bacterial drugs use for various diseases treatment, including allergic pathology. Numerous studies have confirmed the important role of microbiota in the immune system development and function as well as in allergic diseases occurrence. It is quite predictable that bacterial drugs use in this case is pathogenetically substantiated and should be effective. Currently, a large number of publications demonstrate the efficient use of bacterial agents in the treatment and prevention of allergic diseases in experimental conditions. However, despite promising experimental studies, the reliable clinical evidence of the probiotics efficacy in allergic diseases treatment does not exist. Few scientific publications evidencing the moderate probiotics efficacy in atopіc dermatitis treatment have not been confirmed in large-scale meta-analyses. Some reports inform about an adverse effect of bacterial drugs on the course of allergic diseases. Therefore, these medications can not be used today as drugs for the pathogenetic treatment of allergic diseases, but have found a use as additional medicinal agents or nutritional supplements.

Conclusions. Taking into account the results of many scientific papers, we can confirm the relationship between allergic diseases and the microbiota state. Even so, effective influence of probiotics on an allergy course has not been proved. An impact on risk factors would be more appropriate, in particular, breastfeeding promotion, lifestyle modification and rational nutrition. This approach may be simple and effective.

Key words:

hypersensitivity, allergic diseases, microbiota, probiotics, prebiotics, hygiene theory.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 129–137

Использование бактериальных препаратов в лечении аллергических заболеваний: аргументы «за» и «против»

А. В. Черномицз, О. Р. Боярчук, А. М. Олещук, И. Б. Черномицз

Цель работы – на основе анализа научной литературы установить основные аргументы целесообразности и нецелесообразности использования бактериальных препаратов в комплексе лечения аллергической патологии.

В последние годы все более популярной темой научных дискуссий является использование бактериальных препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе аллергической патологии. Многочисленные исследования достоверно подтвердили важную роль микробиоты в формировании и функционировании иммунной системы, развития аллергических заболеваний. Закономірно, что использование бактериальных препаратов в данном случае является патогенетически обоснованным и должно быть эффективным. Существует достаточно большое количество публикаций, которые сви-

Ключевые слова:

аллергия, микробиота, пробиотики, пребиотики.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 129–137

детельствуют об эффективности использования бактериальных средств для лечения и профилактики аллергических заболеваний в экспериментальных условиях. Но, несмотря на обнадеживающие экспериментальные исследования, достоверных клинических доказательств эффективности пробиотиков в лечении аллергических заболеваний пока нет. Небольшое количество научных публикаций, подтверждающих умеренную эффективность пробиотиков в лечении атопического дерматита, не нашли достоверного подтверждения в масштабных мета-анализах. Есть также сообщения о негативном влиянии бактериальных препаратов на течение аллергических реакций. Поэтому эти препараты не могут сегодня использоваться для патогенетического лечения аллергических заболеваний, а нашли применение в большинстве лишь как дополнительные лечебные средства или пищевые добавки.

Выводы. Учитывая результаты многих научных работ, можно утверждать о наличии связи между аллергическими заболеваниями и состоянием микробиоты. Несмотря на это, не доказано эффективное воздействие пробиотиков на течение аллергии. Вероятно, более целесообразно воздействие на факторы риска, в частности более широкая пропаганда грудного вскармливания, модификация образа жизни, рациональное питание. Этот путь может быть более простым и эффективным.

Алергічні захворювання за поширеністю, соціально-економічними збитками, впливом на рівень здоров'я та якість життя пацієнтів за декілька останніх десятиліть стали однією з основних проблем охорони здоров'я у світі [1–3].

Майже 30 % дорослого та 35 % дитячого населення планети страждають на алергічні захворювання [2,4]. Світове зростання поширеності алергічних захворювань пов'язують зі збільшенням забрудненості повітря, зростанням кількості популяцій кліщів домашнього пилу, недостатньою вентиляцією житлових та офісних приміщень і малорухливим (сидячим) способом життя, неконтрольованим вживанням лікарських засобів тощо [2].

Визначили, що рівень захворюваності на алергію тісно корелює з рівнем соціально-економічного розвитку [2,5]. Цікаво, що кількість хворих дітей і дорослих на алергію майже вдвічі більша у містах порівняно з мешканцями села. Багато дослідників пояснюють цей факт так званою «гігієнічною гіпотезою», за якою лавиноподібне збільшення захворюваності на алергічні патології спостерігають здебільшого у високорозвинених країнах, і зумовлене воно зменшенням впливу антигенів, що виявлені в довіллі, широким застосуванням антибіотиків, використанням хімічних добавок у виробництві харчів і надто «стерильному» способі життя [6–8].

«Гігієнічна гіпотеза» оприлюднена в 1989 р. професором Девідом Страканом, епідеміологом із лікарні Святого Георгія (Лондон). Вона стала відомою завдяки певному радикалізму, а її прихильники закликали відмовитися від особистої гігієни. Незважаючи на справедливую критику, «гігієнічна теорія» знаходить усе більше прихильників, але у формі «направленої гігієни» [9, 10]. Тобто, як наголошує Sally Bloomfield: «головне – не підтримувати ідеальну чистоту протягом усього дня, а забезпечувати гігієну в той час і в тому місці, що дійсно важливі» [9].

Згідно з «гігієнічною теорією», чим менше людина піддається впливу паразитів і мікробів, то більше це призводить до надмірної реактивності імунної системи та розвитку алергічних захворювань [7]. Отже, вплив мікроорганізмів із довкілля та стан власної микробиоти є важливим фактором, що здатен вплинути на розвиток алергічних захворювань.

Мета роботи

На підставі аналізу джерел фахової літератури встановити основні аргументи доцільності та недоцільності використання бактеріальних препаратів у комплексі лікування алергічної патології

Мікробіота та імунні реакції організму. Мікробіота контролює численні метаболічні функції, багато з них ще не розпізнані [11,12]. Нормальна мікрофлора виконує низку важливих функцій для забезпечення повноцінної роботи організму людини: імуногенну, трофічну, захисну, метаболічну, вітаміноутворювальну, ендокринну, антимутагенну та антиканцерогенну, а також має вплив на функції мозку та поведінкові реакції тощо [8,13–17].

Мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у формуванні та функціонуванні імунної системи слизової оболонки як із погляду її фізичних параметрів і функцій, так і щодо підтримки дуже добре збалансованої імунної відповіді [5].

Зокрема, кишковий епітелій експресує різноманітні рецептори розпізнавання патогенів [5,8]. Зв'язок микробиоти та імунної системи відбувається через систему розпізнавальних епітеліальних рецепторів (Toll-like receptors – TLR), яких нараховують 11, кожен із них розпізнає певну микробну молекулярну структуру [15], та нуклеотид-зв'язувальними олігомеризаційними доменними рецепторами, що активують імунну відповідь проти патогенних мікроорганізмів [5,8]. Імунна система здатна розпізнавати патогенні бактерії та кишкові коменсали, реагуючи на патогенів, але водночас залишаючись толерантною до комменсалів. Ці механізми є доволі складними та крім рецепторів включають кишкові епітеліальні клітини, дендритні клітини та T-регуляторні (T_{reg}) клітини [5,18].

У нормі микробиота має схожі зі слизовою оболонкою таксони, які регулюють виробництво IL-22, стимулює утворення слизовою оболонкою кишечника захисного слизового шару. Ці бар'єрні захисні функції, що викликані бактеріями, знижують здатність харчових алергенів перетинати епітеліальний бар'єр та отримати доступ до системної циркуляції. Після активації алергенів епітеліальні клітини секретують цитокіни, включаючи TSLP, IL-33 та IL-25, які активують дендритні клітини та ILC2, що сприяють утворенню Th2 [19].

Відомо, що T-хелпер (Th)-2 клітини шляхом утворення інтерлейкінів і вироблення алерген-специфічного IgE спричиняють розвиток і підтримку алергічного запального процесу, а Th1-клітини продукують TNFα і IFN-γ, що сприяють модуляції клітинно-опосередкованого імунітету [5, 18,20,21].

Індукція реакцій цитокінів Th2 пригнічує активність Th1 (переважно через IFN-γ), що підтримує алергічний фенотип. Стабільність цього балансу Th1/Th2 регулюється на рівні генів через відносні функції факторів транскрипції GATA-3 (Th2) і T-bet (Th1) [3,22].

Бактеріальна колонізація кишки впливає на диференціювання нульових Т-клітин у клітини Treg або різні типи Th-клітин, таких як Th1, Th2 та Th17 [23]. Treg-клітини пригнічують диференціювання нульових Т-клітин у клітини Th [24] і мають різні протизапальні ефекти, включаючи пригнічення запальної активності товстих клітин, базофілів та еозинофілів, пригнічення утворення IgE та індукції IgG4 [7,25]. Численні дослідження вказують на важливість балансу Т-хелперів (Th1, Th2, Th17, регуляторні Т-клітини) як основного фактора виникнення алергічних захворювань [8,21].

Мікроорганізми, які формують фізіологічну мікробіоту, є індукторами диференціації Tregs і виділення IL-10, що відіграють ключову роль у підтримці Th1/Th2 балансу [26]. Але при порушенні нормального стану мікробіоти Tregs ініціюють зростання лінії Th2 [27]. Останні продукують цитокіни, як-от IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, що регулюють як активацію В-клітин і синтез IgE, так і міграцію активованих еозинофілів, товстих клітин і CD4+ Т-клітин до місця ураження [28–31].

Ряд кишкових бактерій, зокрема лактобактерії, біфідобактерії, бактероїди, клостридії та стрептококи [32], а також бактеріальні метаболіти, як-от масляна та пропіонова кислоти [33,34], полісахарид А (продукований *Bacteroides fragilis*) індукують Treg-клітини (точніше периферичний тип рTreg), що підтверджено в експериментальних моделях на мишах або культурі клітин [7,12,34]. Також доведено: коротколанцюгові жирні кислоти здатні активувати рецептори, що пов'язані з G-білками, і регулювати активність Treg шляхом епігенетичної регуляції (підвищеного ацетилювання) *Foxp3* локусів [14,34].

Також мікробіота – найбільше джерело антигенних стимулів, що сприяє програмуванню постнатального імунітету через дозрівання кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (GALT) [3,14,33,35].

Чимала кількість досліджень показала наявність зв'язку між мікрофлорою кишечника та виникненням алергії [1,7,8,16,36,37]. Показано, що в пацієнтів, які страждають від алергічних захворювань (астми, atopічного дерматиту, харчової алергії), виявляють дисбаланс у мікробіоті: дисбактеріоз дихальної системи, шкіри та травної системи [37]. Отже, вплинувши на мікробіоту бактерійними препаратами, можна зменшити ризик розвитку алергічних захворювань. Але чи так це насправді?

Доцільність використання пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань. Здатність деяких бактерій витіснити патогенні мікроорганізми згадана ще Луї Пастером. Ідеальним прикладом властивостей пробіотиків є успішна спроба польського педіатра та невропатолога, професора Джозефа Брудзінського лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, що викликані бактерією *Proteus vulgaris*, у новонароджених, використовуючи молочнокислі бактерії. Але батьком ідеї пробіотичних механізмів вважають російського імунолога І. І. Мечникова [16], який визначив, що регулярне споживання молочнокислих бактерій у ферментованих молочних продуктах, як-от йогурт, пов'язане з посиленням здоров'я та довголіття в болгарських селян [3,38]. Уперше термін «пробіотик» використав у 1953 р. німецький бактеріолог, гігієніст і нутриціолог Вернер Коллат (1892–1970) для визначення органічних і неор-

Таблиця 1. Класифікація бактерійних препаратів

Пробіотики	Живі мікроорганізми, які мають сприятливий вплив на здоров'я господаря, якщо вводити їх в організм у розумних кількостях
Пребіотики	Харчові речовини (здебільшого полісахариди та олігосахариди), які живлять певну групу мікроорганізмів, що живуть у кишечнику. Вибірково стимулюють ріст і метаболічну активність корисних бактерій
Синбіотики	Продукти, що містять і пробіотики, і пребіотики

ганічних добавок, необхідних для відновлення здоров'я пацієнтів, які часто хворіли внаслідок уведення в раціон надлишкової кількості високоочищених продуктів [39]. Пізніше терміном «пробіотик» в 1965 р. вчені Ліллі та Стілвелл називали фактори мікробного походження, що стимулюють зростання інших організмів [40]. У 1989 році Рой Фуллер підкреслив, наскільки важливою є вимога до життєздатності пробіотиків і сформулював концепцію про їхній цілющий вплив на організм людини [40].

За визначенням ВООЗ (2009), пробіотики – це апаатогенні для людини бактерії, які мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних бактерій та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори [39].

Окрім пробіотиків усе частіше у клінічній медицині використовують також пребіотики та синбіотики (табл. 1) [40,41].

Видовий склад мікроорганізмів, які використовують для отримання пробіотиків, постійно розширюється. Для виготовлення сучасних пробіотиків найчастіше використовують такі групи мікроорганізмів: *Bacillus subtilis*, різні види *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*, *Aerococcus*, *Clostridium butyricum* тощо [15,39,42,43].

Незважаючи на велику кількість досліджень, нині роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань залишається нез'ясованою [44].

Найчастіше у клінічних дослідженнях для профілактики або лікування алергії використовують види біфідобактерій (наприклад, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. breve*, *B. longum*) і лактобактерій (наприклад, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. paracasei*) [3,45].

Потенційна користь пробіотиків під час лікування алергійних захворювань пов'язана із їхньою здатністю гальмувати адгезію патогенних бактерій до слизової оболонки кишечника, поліпшувати бар'єрні функції епітелію, продукувати бактеріоцини [3,46], збільшувати вироблення імуноглобуліну А секреторними В-клітинами антитіл, а ще вони зменшують секрецію прозапальних цитокінів, як-от TNF-альфа, IFN-альфа та IFN-бета, IL-1 та IL-6 [47].

Накопичено багато даних, що свідчать: пробіотики модулюють Th1/Th2-баланс, гармонізують імунну відповідь. До інших ефектів пробіотиків, що здатні впливати на алергічні захворювання, належить стимуляція рівнів мукозального IgA, а також алерген-специфічних реакцій В- і Т-клітин [48], послаблення активації товстих клітин і вивільнення медіаторів запалення [44], стимуляція вироблення чималої кількості коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) (*pus. 1*) [3,49].

Пребіотики, на відміну від пробіотиків, діють на мікробіоту, яка вже є в організмі, природно збільшуючи

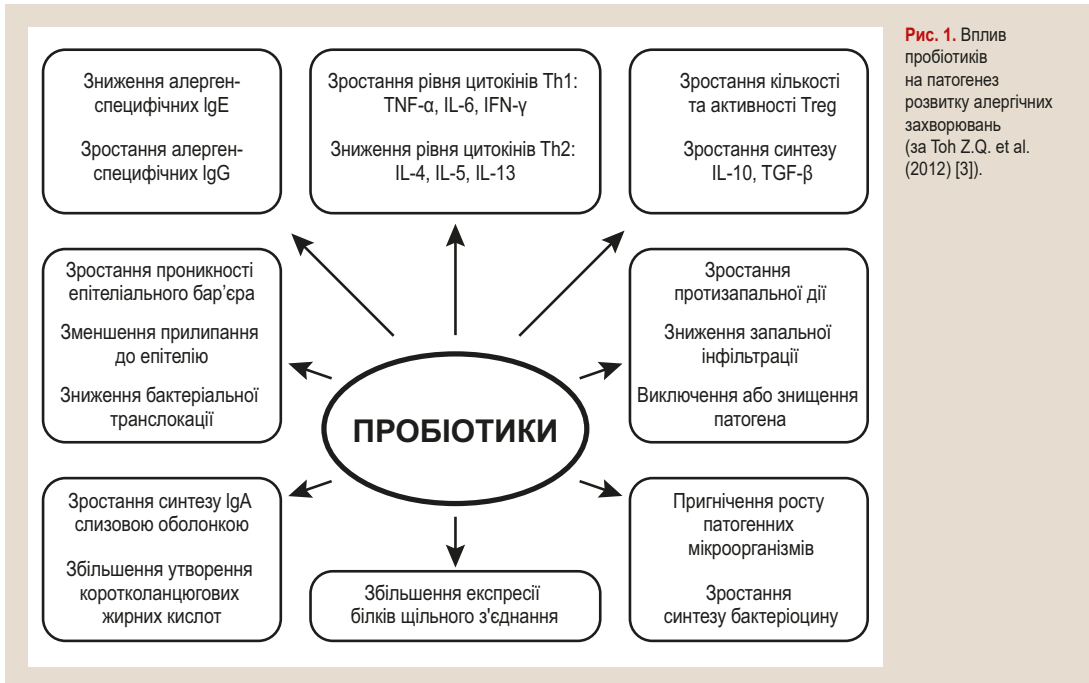


Рис. 1. Вплив пробіотиків на патогенез розвитку алергічних захворювань (за Toh Z.Q. et al. (2012) [3]).

зростання корисних бактерій і гальмуючи зростання потенційно патогенних бактерій. Пребіотики здебільшого є біфідогенними, оскільки вони використовуються біфідобактеріями як субстрат росту [50]. Позитивними ефектами пребіотиків варто вважати також інгібування росту патогенних мікроорганізмів унаслідок зниження рН, скорочення часу кишкового транзиту, прискорення обміну речовин тощо [13].

Нині опубліковано доволі велику кількість даних, що свідчать про ефективність використання бактеріальних засобів у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань. Так, в експериментальному дослідженні на мишах виявлено, що застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) або *Bifidobacterium lactis* (Bb12) значує зменшує еозинофілію легень, реакційну здатність дихальних шляхів і вироблення антиген-специфічного IgE [51]. Показано також, що одночасне застосування *L. plantarum* і *Lactococcus lactis* зменшує дегрануляцію базофілів, яка викликана алергеном, у моделі atopії на мишах [5,52].

Є також повідомлення, що пероральне приймання штамів *Lactobacillus* або *Bifidobacterium* може зменшити прояви харчової алергії в експерименті [5,53,54]. Зокрема, Кім і співавт. [55] у групі тварин, які отримували пробіотики, відзначали зниження концентрації IgE та IgG1 антитіл у сироватці та IgA у фекаліях; концентрація IL-4 в сироватці крові була значує знижена, а концентрації INF- γ та IL-10 – вищі; відсоток товстих клітин та еозинофілів у гістологічних зразках, що взяті з тонкого кишечника, також був меншим. Симптоми харчової алергії також були легшими [6,55].

Як LGG, так і Bb12 пригнічували алергічні симптоми астми в моделі на мишах моделі, індукуючи TGF- β -секретувальні Tregs [56]. Повідомляють також, що пробіотики ефективні у тваринних моделях atopічного дерматиту (екземи) [3,57,58].

Щодо клінічних досліджень, результати не такі обнадійливі й доволі суперечливі. Про позитивний вплив пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань

повідомляють Ingrid Pillar et al. (2013), які здійснили огляд 187 наукових робіт і відібрали 12 рандомізованих подвійних плацебоконтрольованих досліджень ефективності пробіотиків у дітей з atopічним дерматитом та алергією на основні алергени: білок коров'ячого молока, яйце, пшениця, тріска, арахіс [59,60]. За їхніми висновками, призначення пробіотиків дає позитивний ефект майже у 80 %, і антенатальне приймання пробіотиків значно результативніше, ніж постнатальне [59]. Rosenfeldt et al. повідомили, що використання двох штамів *Lactobacillus (rhamnosus i reuteri)* в лікуванні алергічного дерматиту ефективно в дітей із підвищеним рівнем IgE [5,61].

Деякі автори відзначають ефективність пробіотиків у профілактиці та лікуванні atopічного дерматиту [59,62–66]. Про позитивний вплив пробіотиків на перебіг інших алергічних захворювань є тільки поодинокі дослідження [3].

За ініціативою Всесвітньої організації з алергії (WAO) у 2015 році оприлюднені доказові рекомендації щодо використання пробіотиків у профілактиці алергії на підставі 29 рандомізованих досліджень. Встановлено, що пробіотики знижують ризик виникнення алергічної екземи в жінок протягом останнього триместру вагітності та в дітей. Не підтверджено вплив на перебіг астми, харчової алергії та алергічного риніту [22]. Відповідно до інших оглядів [67–69], група WAO виявила, що не було достатніх доказів, аби рекомендувати використання пробіотичних добавок під час первинної профілактики алергічних захворювань, але повідомляють про незначний позитивний ефект під час профілактики екземи в дітей із підвищеним ризиком (за наявності в сім'ї алергічної патології) [22].

Taylor A. L. et al. (2007) вважають сумнівним використання пробіотика з ацидофільними лактобактеріями, адже це не зменшує ризик розвитку atopічного дерматиту в дітей із високим ризиком, а навпаки підвищує сенситивізацію [5,70].

Відповідно до рекомендацій щодо харчової алергії та анафілаксії Європейської академії алергії та клінічної імунології [71], немає жодних доказів, що підтверджують використання пребіотиків або пробіотиків для профілактики харчової алергії у вагітних жінок, матерів, які годують грудьми, або немовлят [22].

У рекомендаціях щодо використання пробіотиків Харчової та Сільськогосподарської організації та Всесвітньої організації охорони здоров'я [72] також немає конкретних рекомендацій щодо використання пробіотиків у вагітних і немовлят [22].

Незважаючи на помірний вплив на клінічний перебіг atopічного дерматиту, вірогідні докази ефективності пробіотиків у профілактиці або лікуванні інших захворювань, що пов'язані з алергією, залишаються нез'ясованими [22]. Останні огляди не рекомендують пробіотики для профілактики або лікування астми, алергічного риніту або харчової алергії [3,71,73–76].

Клінічні підтвердження ефективності використання пребіотиків є ще більш неоднозначними й поодинокими. Проаналізували результати 4 рандомізованих досліджень, в яких під час використання пребіотика для немовлят виявили значуще зменшення екземи, але встановили відсутність вірогідного впливу на інші алергічні захворювання [22,36]. У новому дослідженні Sierra et al [77] не виявили різниці алергічних проявів (астма, atopічний дерматит, харчова алергія) після використання пребіотиків у здорових новонароджених дітей у перший рік життя [22].

Багато дослідників погоджуються: використання пробіотиків і пребіотиків при алергії – бажане й нешкідливе доповнення до терапії, що може допомогти поліпшити стан здоров'я пацієнта [16].

Незважаючи на визнання низької доказової бази, Всесвітня організація з алергії дійшла висновку, що потенційні переваги пробіотиків у хворих на алергію перевищують будь-які потенційні побічні ефекти та рекомендує застосування пробіотиків таким особам: вагітним жінкам, які мають високий ризик народження дитини з алергією; жінкам, які годують груддю новонароджених із високим ступенем ризику; немовлятам, які мають високий ризик розвитку алергії [22,78].

Використання пробіотиків і пребіотиків для профілактики, лікування алергічних захворювань є доволі активною сферою клінічних досліджень. Відсутність ефекту від різних пробіотиків не виключає можливості того, що певний штам або комбінація можуть бути ефективними, й ефекти можуть критично залежати від часу введення. Крім того, фізіологічна відповідь на пробіотичні добавки, ймовірно, залежить від імунітету господаря, наявної мікробіоти. Отже, досягнуто чималого прогресу в розумінні можливого застосування пробіотиків і пребіотиків при алергічних захворюваннях і пов'язаних з ними станах, але багато інформації досі не з'ясовано. Для визначення найефективніших пробіотичних штамів, оптимізації дози та часу введення необхідні дальші дослідження [21,22,74,79].

Можливо, простішим і доступнішим методом впливу на мікробіоту для профілактики, лікування алергічних захворювань є дієтотерапія. Власне, характер харчування формує мікробіоту кишечника, починаючи від народження, а систематичні зміни у складі харчового

раціону можуть призводити до зміни кишкового мікробіома. Дієта з великою кількістю харчових волокон змінює мікробіоту шляхом прискорення часу кишкового транзиту і збільшення утворення пропіонової та масляної кислот. Ацетат, що переважає у вмісті товстої кишки, має виражений інгібувальний вплив, а пропіонат і бутират стимулюють моторику й активують пропульсивну активність кишечника [10]. Зміна мікробіоти внаслідок модифікації дієти може виявитися стратегічною терапевтичною мішенню як при захворюваннях кишечника, так і при інших патологіях [17], наприклад, алергічних захворюваннях.

Висновки

1. Враховуючи результати багатьох наукових робіт, можна стверджувати про наявність зв'язку між алергічними захворюваннями та станом мікробіоти. Незважаючи на це, не доведено ефективний вплив пробіотиків на перебіг алергії.

2. Імовірно, доцільнішим є вплив на фактори ризику, зокрема пропаганда грудного вигодовування, модифікація способу життя, раціональне харчування. Цей шлях може бути простішим та ефективнішим.

3. Очевидною є необхідність продовження досліджень у цьому напрямі, що сприятиме удосконаленню профілактики та лікування алергічної патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 27.06.2019

Відомості про авторів:

Чорномидз А. В., канд. мед. наук, старший викладач каф. фармакології з клінічної фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0001-5479-8298

Боярчук О. Р., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Олещук О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Чорномидз І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Chornomydz A. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Boyarchuk O. R., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Oleschuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Chornomydz I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Чорномидз А. В., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Боярчук А. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Олещук А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Чорномидз И. Б., канд. мед. наук, доцент каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список литературы

- [1] The role of microbiota in the development of allergic diseases / Boyarchuk O. et al. *Health Problems of Civilization*. 2019. Vol. 13. Issue 2. P. 135–146. <https://doi.org/10.5114/hpc.2019.83300>
- [2] Питання поширеності та економічної ефективності лікування алергійних захворювань органів дихання в Україні / Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятківська, І. В. Гогунська, Т. Ю. Холоденко. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. Спец. Вип. № 2. С. 57.
- [3] Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease / Z. Q. Toh, A. Anzela, M. L. K. Tang, P. V. Licciardi. *Frontiers in Pharmacology*. 2012. Vol. 3. P. 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171>
- [4] Погляд на лікування алергодерматозів / Л. Д. Калюжна, О. О. Ошвалова, А. М. Бойчук, А. А. Резнікова. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2011. № 4. С. 56–60.
- [5] Hendaus M., Jomha F., Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016. Vol. 12. P. 361–372. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s98100>
- [6] Roży A., Jaguś P., Chorostowska-Wynimko J. Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2012. Vol. 80. Issue 1. P. 65–76.
- [7] Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 2017. Vol. 66. Issue 4. P. 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- [8] Waligora-Dupriet A.-J., Butel M.-J. Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics. *Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment* / ed. C. Pereira. IntechOpen. 2012. P. 413–434. <https://doi.org/10.5772/26234>
- [9] Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene / S. F. Bloomfield et al. *Perspectives in Public Health*. 2016. Vol. 136. Issue 4. P. 213–224. <https://doi.org/10.1177/1757913916650225>
- [10] Geddes L. We need a new approach to avoiding allergies. *BBC FUTURE*. 2016. 8 July. URL : <https://www.bbc.com/future/article/20160708-we-need-a-new-approach-to-avoiding-allergies>
- [11] Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 2013. Vol. 69. Issue 1. P. 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
- [12] Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T_H2 inflammation / S. Z. Josefowicz et al. *Nature*. 2012. Vol. 482. Issue 7385. P. 395–399. <https://doi.org/10.1038/nature10772>
- [13] Rola mikrobioty jelit w utrzymaniu prawidłowej masy ciała / R. Barczyńska, K. Sliżewska, Z. Libudzisz, M. Litwin. *Standardy medyczne/Pediatría*. 2013. Vol. 1. P. 55–62.
- [14] Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. Issue 29. P. 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [15] Лапшин О. В., Одинець М. О. Кишкова мікрофлора: вплив на здоров'я людини. *Ліки України*. 2014. № 78. С. 30–33.
- [16] Szachta P., Bartnicka A., Gałęcka M. Microbiota – a key to healing the gastrointestinal tract? *Pomeranian Journal of Life Sciences*. 2016. Vol. 62. Issue 1. P. 21–24.
- [17] Ткач С. М., Тимошенко О. С., Дорофеева А. А. Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. № 1. С. 7–16. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75590](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75590)
- [18] Gastrointestinal function development and microbiota / A. Di Mauro et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013. Vol. 39. P. 15. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-15>
- [19] Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014. Vol. 14. Issue 3. P. 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- [20] Holt P. G., Sly P. D. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2007. Vol. 7. Issue 6. P. 547–555. <https://doi.org/10.1097/acj.0b013e3282f14a17>
- [21] Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015. Vol. 11. Issue 35. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0102-0>
- [22] Gut microbiota and allergic disease in children / S. L. Bridgman et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016. Vol. 116. Issue 2. P. 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.10.001>
- [23] Belkaid Y., Hand T. W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014. Vol. 157. Issue 1. P. 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- [24] Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006. Vol. 36. Issue 11. P. 1357–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x>
- [25] Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current Opinion in Immunology*. 2006. Vol. 18. Issue 6. P. 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2006.06.003>
- [26] Gregorczyk-Maślanka K., Kurzawa R. Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I. *Alergia Astma Immunologia*. 2016. Vol. 21. Issue 3. P. 146–150.
- [27] Regulatory T Cell Reprogramming toward a Th2-Cell-like Lineage Impairs Oral Tolerance and Promotes Food Allergy / M. Noval Rivas et al. *Immunity*. 2015. Vol. 42. Issue 3. P. 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>
- [28] Kalliomäki M. Le rôle du microbiote dans l'allergie. *Annales Nestlé (Ed. Française)*. 2009. Vol. 67. Issue 1. P. 19–26. <https://doi.org/10.1159/000222312>
- [29] IL-25 and CD4 + T_H2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy / J.-B. Lee et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 137. Issue 4. P. 1216–1225.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.019>
- [30] New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases / J. Penders et al. *Gut Microbes*. 2014. Vol. 5. Issue 2. P. 239–244. <https://doi.org/10.4161/gmic.27905>
- [31] Wesemann D. R., Nagler C. R. The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity*. 2016. Vol. 44. Issue 4. P. 728–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.002>
- [32] Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses / M. B. Geueking et al. *Immunity*. 2011. Vol. 34. Issue 5. P. 794–806. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021>
- [33] Fujimura K. E., Lynch S. V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2015. Vol. 17. Issue 5. P. 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
- [34] Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells / Y. Furusawa et al. *Nature*. 2013. Vol. 504. Issue 7480. P. 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [35] Durkin H. G., Bazin H., Waksman B. H. Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *The Journal of Experimental Medicine*. 1981. Vol. 154. Issue 3. P. 640–648. <https://doi.org/10.1084/jem.154.3.640>
- [36] Osborn D. A., Sinn J. K. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
- [37] Szczepankiewicz, A. (2017). Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych. *Alergia*. Issue 1. P. 5–8.
- [38] Anukam K. C., Reid G. Probiotics: 100 years (1907–2007) after Elie Metchnikoff's Observations. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* / ed. A. Méndez-Vilas Badajoz: FORMATEX 2007. P. 466–474. <https://pdfs.semanticscholar.org/b91e/475ffa4153383dc3734621c9c09c449999a9.pdf>
- [39] Калініченко С. В., Коротких О. О., Тищенко І. Ю. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 4–10.
- [40] Пробиотики и пребиотики. Общие практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2011). *Ліки України*. 2012. № 7. С. 34–43.
- [41] Марушко Ю. В., Асонов А. О. Обґрунтування застосування синбіотики Оптілакт Малюк® у педіатричній практиці. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12. № 1. С. 43–50.

- [42] Кордон Т. І. Принципи створення, механізм дії та клінічне застосування пробіотиків (Огляд). *Annals of Mechnikov institute*. 2014. № 2. С. 816.
- [43] Корниенко Е. А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Фарматека*. 2015. № 2. С. 3943.
- [44] Rachid R., Chatila T. A. The role of the gut microbiota in food allergy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016. Vol. 28. Issue 6. P. 748–753. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000427>
- [45] The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Y. J. Huang et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139. Issue 4. P. 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- [46] Genome Sequence of the Bacteriocin-Producing Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain M18 / N. C. K. Heng et al. *Journal of Bacteriology*. 2011. Vol. 193. Issue 22. P. 6402–6403. <https://doi.org/10.1128/jb.06001-11>
- [47] Özdemir Ö. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010. Vol. 160. Issue 3. P. 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x>
- [48] Ширококов В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. Микробиом людини та сучасні методи його оздоровлення. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 2. С. 6469.
- [49] Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases / L. Macia et al. *Immunological Reviews*. 2012. Vol. 245. Issue 1. P. 164–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2011.01080.x>
- [50] Grosdemange A. Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant : doctoral thesis. Université de Lorraine. 2014. URL : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731902>
- [51] Immunomodulatory properties of *Lactobacillus plantarum* and its use as a recombinant vaccine against mite allergy / P. Rigaux et al. *Allergy*. 2009. Vol. 64. Issue 3. P. 406–414. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01825.x>
- [52] Mucosal co-application of lactic acid bacteria and allergen induces counter-regulatory immune responses in a murine model of birch pollen allergy / A. Repa et al. *Vaccine*. 2003. Vol. 22. Issue 1. P. 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00528-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00528-0)
- [53] Probiotic VSL#3-induced TGF- β ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa / B. Barletta et al. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013. Vol. 57. Issue 12. P. 2233–2244. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300028>
- [54] Role of probiotics in food hypersensitivity / E. Isolauri et al. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2002. Vol. 2. Issue 3. P. 263–271. <https://doi.org/10.1097/00130832-200206000-00018>
- [55] Kim J. Y., Choi Y. O., Ji G. E. Effect of Oral Probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) Administration on Ovalbumin-Induced Food Allergy Mouse Model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2008. Vol. 18. Issue 8. P. 1393–1400.
- [56] Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma / W. Feleszko et al. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007. Vol. 37. Issue 4. P. 498–505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x>
- [57] Charalampopoulos D., Rastall R. A. Probiotics in foods. *Current Opinion in Biotechnology*. 2012. Vol. 23. Issue 2. P. 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.028>
- [58] Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN-114001 / E. Klewicka et al. *Polish Journal of Microbiology*. 2011. Vol. 60. Issue 4. P. 329–333.
- [59] Ефективність пробіотиків у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей / С. М. Недельська та ін. *Современная педиатрия*. 2017. № 4. С. 7781.
- [60] da Costa Baptista I. P., Accioli E., de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutricion Hospitalaria*. 2013. Vol. 28. Issue 1. P. 1626. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.1.6207>
- [61] Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003. Vol. 111. Issue 2. P. 389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>
- [62] Betsi G. I., Papadavid E., Falagas, M. E. Probiotics for the Treatment or Prevention of Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2008. Vol. 9. Issue 2. P. 93–103. <https://doi.org/10.2165/00128071-200809020-00002>
- [63] Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / S. V. Gerasimov, V. V. Vasjuta, O. O. Myhovich, L. I. Bondarchuk *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010. Vol. 11. Issue 5. P. 351–361. <https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000>
- [64] A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis / Y. Han et al. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012. Vol. 23. Issue 7. P. 667–673. <https://doi.org/10.1111/pai.12010>
- [65] Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis / K. Hattori et al. *Alerugi*. 2003. Vol. 52. Issue 1. P. 20–30.
- [66] Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomäki et al. *The Lancet*. 2003. Vol. 361. Issue 9372. P. 1869–1871. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13490-3)
- [67] Cabana M. D. Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns. *Bioscience and Microflora*. 2011. Vol. 30. Issue 4. P. 129–133. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.129>
- [68] Rueter K., Prescott S. L., Palmer D. J. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015. Vol. 51. Issue 10. P. 962–969. <https://doi.org/10.1111/jpc.12951>
- [69] Smith-Norowitz T. A., Bluth M. H. Probiotics and diseases of altered IgE regulation: A short review. *Journal of Immunotoxicology*. 2016. Vol. 13. Issue 2. P. 136–140. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1044053>
- [70] Taylor A. L., Dunstan J. A., Prescott S. L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. Vol. 119. Issue 1. P. 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.036>
- [71] EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro et al. *Allergy*. 2014. Vol. 69. Issue 5. P. 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- [72] Morelli L., Capurso L. FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012. Vol. 46. P. S1–S2. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5>
- [73] Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis / M. B. Azad et al. *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f6471. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
- [74] Ismail I. H., Licciardi P. V., Tang M. L. Probiotic effects in allergic disease. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013. Vol. 49. Issue 9. P. 709–715. <https://doi.org/10.1111/jpc.12175>
- [75] Nermes M., Salminen S., Isolauri E. Is There a Role for Probiotics in the Prevention or Treatment of Food Allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013. Vol. 13. Issue 6. P. 622–630. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0381-9>
- [76] Tang R.-B., Chang J.-K., Chen H.-L. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015. Vol. 78. Issue 3. P. 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.08.015>
- [77] Probiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial / C. Sierra et al. *European Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 54. Issue 1. P. 89–99. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0689-9>
- [78] World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics / A. Fiocchi et al. *World Allergy Organization Journal*. 2015. Vol. 8. Issue 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>
- [79] Szachta P., Gałęcka M. Od jelita do alergii. *Alergie pokarmowe*. / ed. M. Jarosz Pzwl. 2016. P. 132140. <https://docplayer.pl/25520075-Od-jelita-do-alergii-czyli-znaczenie-bariery-jelitowej-w-chorobach-alergicznyc.html>. [in Polish].

References

- [1] Boyarchuk, O., Chornomydz, A., Chornomydz, I., Krytska, H., & Horishny, I. (2019). The role of microbiota in the development of allergic diseases. *Health Problems of Civilization*, 13(2), 135–146. <https://doi.org/10.5114/hpc.2019.83300>
- [2] Pukhlyk, B. M., Dytiatkovska, Ye. M., Hohunsk, I. V., & Kholodenko, T. Yu. (2012). Pytannia poshyrenosti ta ekonomichnoi efektyvnosti likuvannia alerhiinykh zakhvoriuvan orhaniv dykhannia v Ukraini [Prevalence studies and economic efficiency of treatment of allergic diseases of the respiratory organs in Ukraine]. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (special issue 2), 57. [in Ukrainian].
- [3] Toh, Z. Q., Anzela, A., Tang, M. L. K., & Licciardi, P. V. (2012). Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3, Article 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171>
- [4] Kaliuzhna, L. D., Oshivalova, O. O., Boychuk, A. M., & Reznikova, A. A. (2011). Pohliad na likuvannia alerhodermatoziv [Treatment of allergic dermatoses]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (4), 5660. [in Ukrainian].
- [5] Hendaus, M., Jomha, F., & Ehlayel, M. (2016). Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 361–372. <https://doi.org/10.2147/trcm.s98100>

- [6] Roży, A., Jaguś, P., & Chorostowska-Wynimko, J. (2012). Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych [Probiotics in the prevention and treatment of allergic diseases]. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 80(1), 65–76. [in Polish].
- [7] Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*, 66(4), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- [8] Waligora-Dupriet, A. -J., & Butel, M. -J. (2012). Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics. In C. Pereira (Ed.), *Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment* (pp. 413434). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/26234>
- [9] Bloomfield, S. F., Rook, G. A., Scott, E. A., Shanahan, F., Stanwell-Smith, R., & Turner, P. (2016). Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspectives in Public Health*, 136(4), 213–224. <https://doi.org/10.1177/1757913916650225>
- [10] Geddes, L. (2016, July 8). We need a new approach to avoiding allergies. *BBC.FUTURE*. <https://www.bbc.com/future/article/20160708-we-need-a-new-approach-to-avoiding-allergies>
- [11] Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
- [12] Josefowicz, S. Z., Niec, R. E., Kim, H. Y., Treuting, P., Chinen, T., Zheng, Y., Umetsu, D. T., & Rudenski, A. Y. (2012). Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T_H2 inflammation. *Nature*, 482(7385), 395–399. <https://doi.org/10.1038/nature11772>
- [13] Barczyńska, R., Śliżewska, K., Libudzisz, Z., & Litwin M. (2013). Rola mikroflory jelit w utrzymaniu prawidłowej masy ciała [The role of intestinal microorganisms to maintain a healthy body weight]. *Standardy medyczne/Pediatrics*, 1, 5562. [in Polish].
- [14] Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [15] Lapshin, O., & Odinets, M. (2014). Kyshkova mikroflora: vplyv na zdorovia liudyny [Intestinal Microflora: Health Effects]. *Liky Ukrainy*, (78), 3033. [in Ukrainian].
- [16] Szachta, P., Bartnicka, A., & Gałęcka, M. (2016). Microbiota – a key to healing the gastrointestinal tract? *Pomeranian Journal of Life Sciences*, 62(1), 2124.
- [17] Tkach, S., Tymoshenko, O., & Dorofeyeva, A. (2016). Rol kyshkovoi mikroflory u rozvytku ozhyrinnia ta insulinorezystentnosti [Involvement of gut microbiota in the development of obesity and insulin resistance]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, (1), 716. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75590](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75590) [in Ukrainian].
- [18] Di Mauro, A., Neu, J., Riezzo, G., Raimondi, F., Martinelli, D., Francavilla, R., & Indrio, F. (2013). Gastrointestinal function development and microbiota. *Italian Journal of Pediatrics*, 39, 15. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-15>
- [19] Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- [20] Holt, P. G., & Sly, P. D. (2007). Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 7(6), 547–555. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f14a17>
- [21] Riiser, A. (2015). The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 11(35). <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0102-0>
- [22] Bridgman, S. L., Kozyrskyj, A. L., Scott, J. A., Becker, A. B., & Azad, M. B. (2016). Gut microbiota and allergic disease in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 116(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.001>
- [23] Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- [24] Romagnani, S. (2006). Regulation of the T cell response. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(11), 1357–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x>
- [25] Akdis, M. (2006). Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current Opinion in Immunology*, 18(6), 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2006.06.003>
- [26] Gregorczyk-Maślanka, K., Kurzawa, R. (2016). Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I [Human microbiota. The impact on immune homeostasis – part I]. *Alergia Astma Immunologia*, 21(3), 146150. [in Polish].
- [27] Noval Rivas, M., Burton, O. T., Wise, P., Charbonnier, L. -M., Georgiev, P., Oettgen, H. C., Rachid, R., & Chatila, T. A. (2015). Regulatory T Cell Reprogramming toward a Th2-Cell-like Lineage Impairs Oral Tolerance and Promotes Food Allergy. *Immunity*, 42(3), 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>
- [28] Kalliomäki, M. (2009). Le rôle du microbiote dans l'allergie [The Role of Microbiota in Allergy]. *Annales Nestlé (Ed. Française)*, 67(1), 19–26. <https://doi.org/10.1159/00022312> [in French].
- [29] Lee, J. -B., Chen, C. -Y., Liu, B., Muggel, L., Angkasekwinai, P., Facchinetti, V., Dong, C., Liu, Y. -J., Rothenberg, M. E., Hogan, S. P., Finkelman, F. D., & Wang, Y. -H. (2016). IL-25 and CD4⁺ T_H2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 12161225.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.019>
- [30] Penders, J., Gerhold, K., Thijs, C., Zimmermann, K., Wahn, U., Lau, S., & Hamelmann, E. (2014). New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut Microbes*, 5(2), 239–244. <https://doi.org/10.4161/gmic.27905>
- [31] Wesemann, D. R., & Nagler, C. R. (2016). The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity*, 44(4), 728–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.002>
- [32] Geuking, M. B., Cahenzli, J., Lawson, M. A. E., Ng, D. C. K., Slack, E., Hapfelmeier, S., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. C. (2011). Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. *Immunity*, 34(5), 794–806. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021>
- [33] Fujimura, K. E., & Lynch, S. V. (2015). Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
- [34] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N. N., Murakami, S., Miyachi, S., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., ... Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [35] Durkin, H. G., Bazin, H., & Waksman, B. H. (1981). Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *The Journal of Experimental Medicine*, 154(3), 640–648. <https://doi.org/10.1084/jem.154.3.640>
- [36] Osborn, D. A., & Sinn, J. K. (2013). Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
- [37] Szczepankiewicz, A. (2017). Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych [The role of microbiome in allergy]. *Alergia*, (1), 58.
- [38] Anukam, K. C., & Reid, G. (2007). Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observations. In A. Méndez-Vilas (Ed.), *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* (pp. 466474). Badajoz: FORMATEX 2007. <https://pdfs.semanticscholar.org/b91e/475ffa4153383dc-3734621c9c09c449999a9.pdf>
- [39] Kalinichenko, S. V., Korotkykh, O. O., & Tishchenko, I. Yu. (2016). Suchasni napriamky stvorennia ta udoskonalennia probiotykyv [The topical areas of creation and improvement of probiotics (review)]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (1), 410. [in Ukrainian].
- [40] (2012). Probiotiki i prebiotiki. Obshchie prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoi gastroenterologicheskoi organizatsii (2011) [Probiotics and prebiotics. General practical recommendations of the World Gastroenterological Organization (2011)]. *Liky Ukrainy*, (7), 3443. [in Russian].
- [41] Marushko, Iu. V., & Asonov, A. O. (2018). Obgruntuvannia zastosuvannia synbiotyky Optilakt Maluk® u pediatrichnii praktitsi [Justification of the use of the synbiotic Optilakt Maluk in pediatric practice]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, 12(1), 4350. [in Ukrainian].
- [42] Kordon, T. I. (2014). Prytyspy stvorennia, mekhanizm dii ta klinichne zastosuvannia probiotykyv (Ohliad) [Creation principles, mechanism of action and clinical application of probiotics (review)]. *Annals of Mechnikov Institute*, (2), 816. [in Ukrainian].
- [43] Kornienko, E. A. (2015). Mikrobiota kishchechnika i vozmozhnosti probioticheskoi terapii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchechnika [Intestinal microbiota and potentials for the probiotic therapy in inflammatory bowel diseases]. *Farmateka*, (2), 3943. [in Russian].
- [44] Rachid, R., & Chatila, T. A. (2016). The role of the gut microbiota in food allergy. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(6), 748–753. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000427>
- [45] Huang, Y. J., Marsland, B. J., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D. Y. M., Muraro, A., & Fleisher, T. A. (2017). The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- [46] Heng, N. C. K., Haji-Ishak, N. S., Kalyan, A., Wong, A. Y. C., Lovric, M., Bridson, J. M., Artamonova, J., Stanton, J. -A. L., Wescombe, P. A., Burton, J. P., Cullinan, M. P., & Tagg, J. R. (2011). Genome Sequence of the Bacteriocin-Producing Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain M18. *Journal of Bacteriology*, 193(22), 6402–6403. <https://doi.org/10.1128/jb.06001-11>

- [47] Özdemir, Ö. (2010). Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology*, 160(3), 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x>
- [48] Shyrobokov, V. P., Yankovsky, D. S., & Dymant, H. S. (2014). Mikrobiom liudyny ta suchasni metody yoho ozdorovlennia [Human microbiome and modern methods of its sanitation]. *Infektsiini khvoroby*, (2), 6469. [in Ukrainian].
- [49] Macia, L., Thorburn, A. N., Binge, L. C., Marino, E., Rogers, K. E., Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Kranich, J., & Mackay, C. R. (2012). Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunological Reviews*, 245(1), 164–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2011.01080.x>
- [50] Grosdemange, A. (2014). Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant. [Doctoral thesis, Université de Lorraine]. Archive ouverte de l'Université de Lorraine. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731902>
- [51] Rigaux, P., Daniel, C., Hisbergues, M., Muraille, E., Hols, P., Pot, B., Pestel, J., & Jacquet, A. (2009). Immunomodulatory properties of *Lactobacillus plantarum* and its use as a recombinant vaccine against mite allergy. *Allergy*, 64(3), 406–414. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01825.x>
- [52] Repa, A., Grangette, C., Daniel, C., Hochreiter, R., Hoffmann-Sommergruber, K., Thalhamer, J., Kraft, D., Breiteneder, H., Mercenier, A., & Wiedermann, U. (2003). Mucosal co-application of lactic acid bacteria and allergen induces counter-regulatory immune responses in a murine model of birch pollen allergy. *Vaccine*, 22(1), 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00528-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00528-0)
- [53] Barletta, B., Rossi, G., Schiavi, E., Butteroni, C., Corinti, S., Boirivant, M., & Di Felice, G. (2013). Probiotic VSL#3-induced TGF- β ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(12), 2233–2244. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300028>
- [54] Isolauri, E., Rautava, S., Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., & Salminen, S. (2002). Role of probiotics in food hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2(3), 263–271. <https://doi.org/10.1097/00130832-200206000-00018>
- [55] Kim, J. Y., Choi, Y. O., & Ji, G. E. (2008). Effect of Oral Probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) Administration on Ovalbumin-Induced Food Allergy Mouse Model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 18(8), 1393–1400.
- [56] Feleszko, W., Jaworska, J., Rha, R. -D., Steinhausen, S., Avagyan, A., Jaudszus, A., Ahrens, B., Gronenberg, D. A., Wahn, U., & Hamelmann, E. (2007). Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(4), 498–505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x>
- [57] Charalampopoulos, D., & Rastall, R. A. (2012). Probiotics in foods. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.028>
- [58] Klewicka, E., Cukrowska, B., Libudzisz, Z., Slizewska, K., & Motyl, I. (2011). Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN-114001. *Polish Journal of Microbiology*, 60(4), 329–333.
- [59] Nedelska, S. M., Kuznietsova, O. D., Shevchenko, O. O., Kizilova, I. A., & Kolesnyk, O. Y. (2017). Efektyvnist probiotykyv u kompleksnii terapii atopichnoho dermatytu u ditei [Effectiveness of probiotics in combined therapy of atopic dermatitis]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(84), 7780. [in Ukrainian].
- [60] da Costa Baptista, I. P., Accioly, E., & de Carvalho Padilha, P. (2013). Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis: a literature review. *Nutricion Hospitalaria*, 28(1), 1626. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.1.6207>
- [61] Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., & Paerregaard, A. (2003). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), 389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>
- [62] Betsi, G. I., Papadavid, E., & Falagas, M. E. (2008). Probiotics for the Treatment or Prevention of Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 9(2), 93–103. <https://doi.org/10.2165/00128071-200809020-00002>
- [63] Gerasimov, S. V., Vasjuta, V. V., Myhovyh, O. O., & Bondarchuk, L. I. (2010). Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(5), 351–361. <https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000>
- [64] Han, Y., Kim, B., Ban, J., Lee, J., Kim, B. J., Choi, B. S., Hwang, S., Ahn, K., & Kim, J. (2012). A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(7), 667–673. <https://doi.org/10.1111/pai.12010>
- [65] Hattori, K., Yamamoto, A., Sasai, M., Taniuchi, S., Kojima, T., Kobayashi, Y., Iwamoto, H., Namba, K., & Yaeshima, T. (2003). Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Arerugi*, 52(1), 20–30. [in Japanese].
- [66] Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9372), 1869–1871. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13490-3)
- [67] Cabana, M. D. (2011). Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns. *Bioscience and Microflora*, 30(4), 129–133. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.129>
- [68] Rueter, K., Prescott, S. L., & Palmer, D. J. (2015). Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(10), 962–969. <https://doi.org/10.1111/jpc.12951>
- [69] Smith-Norowitz, T. A., & Bluth, M. H. (2016). Probiotics and diseases of altered IgE regulation: A short review. *Journal of Immunotoxicology*, 13(2), 136–140. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1044053>
- [70] Taylor, A. L., Dunstan, J. A., & Prescott, S. L. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.036>
- [71] Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E. J., Du Toit, G., Eigenmann, P. A., Grimshaw, K. E. C., Hoest, A., Lack, G., O'Mahony, L., Papadopoulos, N. G., Panesar, S., Prescott, S., Roberts, G., de Silva, D., Venter, C., Verhasselt, V., Akdis, A. C., ... EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69(5), 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- [72] Morelli, L., & Capurso, L. (2012). FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46, S1–S2. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5>
- [73] Azad, M. B., Coneys, J. G., Kozyrskyj, A. L., Field, C. J., Ramsey, C. D., Becker, A. B., Friesen, C., Abou-Setta, A. M., & Zarychanski, R. (2013). Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 347, Article f6471. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
- [74] Ismail, I. H., Licciardi, P. V., & Tang, M. L. (2013). Probiotic effects in allergic disease. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(9), 709–715. <https://doi.org/10.1111/jpc.12175>
- [75] Nermes, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2013). Is There a Role for Probiotics in the Prevention or Treatment of Food Allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(6), 622–630. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0381-9>
- [76] Tang, R. -B., Chang, J. -K., & Chen, H. -L. (2015). Can probiotics be used to treat allergic diseases? *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(3), 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.08.015>
- [77] Sierra, C., Bernal, M. -J., Blasco, J., Martínez, R., Dalmau, J., Ortuño, I., Espin, B., Vasallo, M. -I., Gil, D., Vidal, M. -L., Infante, D., Leis, R., Maldonado, J., Moreno, J. -M., & Román, E. (2014). Probiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only probiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 54(1), 89–99. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0689-9>
- [78] Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-Garcia, C., Ahn, K., Al-Hammadi, S., Agarwal, A., Beyer, K., Burks, W., Canonica, G. W., Ebisawa, M., Gandhi, S., Kamenwa, R., Lee, B. W., Li, H., Prescott, S., Riva, J. J., Rosenwasser, L., Sampson, H., Spigler, M., ... Schünemann, H. J. (2015). World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>
- [79] Szachta, P., & Gałęcka, M. (2016). Od jelita do alergii. In M. Jarosz (Ed.), *Alergie pokarmowe* (pp. 132140). Pzwl. <https://docplayer.pl/25520075-Od-jelita-do-alergii-czyli-znaczenie-bariery-jelitowej-w-chorobach-alergiczych.html> [in Polish].

Comorbidity in phthisiatric practice: multidrug-resistant tuberculosis and laryngeal cancer (2 case reports)

O. M. Raznatovska^{*1,A,C,D,F} , S. B. Noreiko^{2,A,C,E} , A. V. Fedorets^{3,B,C} , M. S. Potapenko^{1,C,E}, T. A. Hrekova^{1,D,F} 

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ³Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary", Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

comorbidity,
multidrug resistant
tuberculosis,
laryngeal cancer.

Zaporizhzhie
medical journal
2020; 22 (1), 138–144

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194665

*E-mail:
raznatovskaya@
gmail.com

One of the factors undermining the effectiveness of treatment for tuberculosis patients is comorbid diseases, especially oncopathology. The study on features of laryngeal cancer and pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) co-existence and diagnosis is relevant in this regard, especially given the fact that patients with laryngeal tuberculosis can be easily misdiagnosed with cancer.

The purpose is to familiarize practitioners with the clinical features and diagnosis of pulmonary MDR-TB comorbid with laryngeal cancer.

Materials and methods. The article describes two clinical cases of pulmonary MDR-TB comorbid with laryngeal cancer based on our own clinical experience.

Results. The course of laryngeal cancer depends on its localization in one of the 3 anatomical sites of the larynx. Thus, in the first case, there was squamous cell cancer of the laryngeal vestibule, characterized by progressive malignancy and aggressive metastasis. Both comorbidities have caused the imminent death in patient after 24 days of diagnosis. Laryngeal squamous cell cancer in the glottic anatomical region, diagnosed in the second case, was characterized by a more favorable course of the comorbidities.

Conclusions. Pulmonary MDR-TB and laryngeal squamous cell carcinoma comorbidity is not only factor undermining the treatment effectiveness but also a cause of mortality in patients. Practitioners should have a high index of suspicion for the timely and differential diagnosis of laryngeal squamous cell carcinoma and laryngeal tuberculosis in MDR-TB patients. In that regard, it is worth noting that in patients (especially with a long-standing history of heavy cigarette smoking) having laryngeal complaints (swallowing difficulty, pain or discomfort in swallowing, hoarseness) and a neck mass, as a minimum, there is a need to perform the following diagnostic maneuvers: laryngoscopy, laryngoscopic biopsy, computed tomography of laryngopharynx (if not possible – conventional laryngeal radiography), fibrobronchoscopy, mycobacterium tuberculosis and atypical cells identification based on the results of sputum and / or bronchial aspirate examination. An otolaryngologist and oncologist consultation is mandatory for these patients.

Ключові слова:

коморбідність,
мультирезистентний
туберкульоз,
рак гортані.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 138–144

Коморбідність у фтизіатричній практиці: мультирезистентний туберкульоз і рак гортані (2 клінічні випадки)

О. М. Разнатовська, С. Б. Нореико, А. В. Федорець, М. С. Потапенко, Т. А. Грекова

Одні з чинників неефективного лікування хворих на туберкульоз – коморбідні захворювання, особливо онкологічні. Тому актуальним є вивчення особливостей перебігу та діагностики коморбідного захворювання на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) легень і рак гортані.

Мета роботи – ознайомлення фахівців-практиків із клінічними особливостями перебігу та діагностики коморбідного захворювання МР ТБ легень і раку гортані.

Матеріали та методи. Навели 2 клінічні випадки власних спостережень перебігу коморбідного захворювання на МР ТБ легень і рак гортані.

Результати. Перебіг раку гортані залежить від його локалізації в одному з трьох анатомічних відділів гортані. Так, у першому випадку це був плоскоклітинний рак вестибулярного відділу гортані, який характеризувався прогресивним злоякісним перебігом і швидким метастазуванням. Обидва захворювання, які конкурують, стали неминучою причиною смерті пацієнта через 24 доби після встановлення діагнозу. У другому випадку виявили плоскоклітинний рак гортані середнього відділу, він позначений сприятливішим перебігом коморбідних захворювань.

Висновки. Коморбідний перебіг МР ТБ легень і плоскоклітинний рак гортані – причина не тільки зниження ефективності лікування, але й смертності. Лікарі-практики повинні мати настороженість щодо своєчасної діагностики плоскоклітинного раку гортані у хворих на МР ТБ легень і здійснити ретельну диференціальну діагностику між цим захворюванням і туберкульозом гортані. Так, якщо в пацієнта (особливо курця з великим стажем) є скарги щодо гортані (утруднене ковтання, біль або дискомфорт під час ковтання, хриплисть голосу) та припухлість у ділянці шиї, то щонайменше необхідно виконати такі діагностичні процедури: ларингоскопія з біопсією, комп'ютерна томограма гортаної глотки (за неможливості проведення – звичайна томограма гортані), фіброbronхоскопія, дослідження мокротиння та/або аспірату з бронхів на мікобактерії туберкульозу та атипів клітини. Обов'язкові консультації пацієнта в оториноларинголога, онколога.

Коморбидность во фтизиатрической практике: мультирезистентный туберкулез и рак гортани (2 клинических случая)

Е. Н. Разнатовская, С. Б. Норейко, А. В. Федорец, М. С. Потапенко, Т. А. Грекова

Одними из факторов неэффективного лечения больных туберкулезом являются коморбидные заболевания, особенно онкологические. Поэтому актуальным является изучение особенностей течения и диагностики коморбидного заболевания мультирезистентным туберкулезом (МР ТБ) легких и раком гортани.

Цель работы – ознакомление специалистов-практиков с клиническими особенностями течения и диагностики коморбидного заболевания МР ТБ легких и раком гортани.

Материалы и методы. Описаны 2 клинических случая собственных наблюдений течения коморбидного заболевания МР ТБ легких и раком гортани.

Результаты. Течение рака гортани зависит от его локализации в определенном из трех анатомических отделов гортани. Так, в первом случае имел место плоскоклеточный рак вестибулярного отдела гортани, который характеризовался прогрессирующим злокачественным течением и быстрым метастазированием. Оба конкурирующих заболевания стали неизбежной причиной смерти пациента через 24 дня после установления диагноза. Во втором случае диагностирован плоскоклеточный рак гортани среднего отдела, отмечено более благоприятное течение коморбидных заболеваний.

Выводы. Коморбидность течения МР ТБ легких и плоскоклеточного рака гортани – причина не только снижения эффективности лечения, но и смертности. Врачи-практики должны иметь настороженность по поводу своевременной диагностики плоскоклеточного рака гортани у больных МР ТБ легких и провести тщательную дифференциальную диагностику между этим заболеванием и туберкулезом гортани. Так, если у пациента (особенно курящего с большим стажем) определяются жалобы со стороны гортани (затрудненное глотание, боль или дискомфорт при глотании, охриплость голоса) и припухлость в области шеи, то как минимум необходимо провести такие диагностические процедуры: ларингоскопия с биопсией, компьютерная томограмма гортани и глотки (при невозможности проведения – обычная томограмма гортани), фибробронхоскопия, исследование мокроты и/или аспирата из бронхов на микобактерии туберкулеза и атипичные клетки. Обязательны консультации пациента у оториноларинголога и онколога.

The incidence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is high in the world today, however the effectiveness of its treatment turns out to be low in Ukraine, constituting 55 % [1]. Comorbid conditions and diseases have a significant impact on the diagnosis and treatment of patients contributing to worsening treatment outcomes and complications [2].

Kravchenko D. A. [3] indicates that among the different types of the upper respiratory tract malignancies, the most common disease is laryngeal cancer, occurring in 65 % of all malignant otorhinolaryngologic neoplasms. The author found in her research that tumors involving the anterior parts of vocal cords are significantly more frequent. Among other causes, tobacco smoking and alcohol abuse are the major etiological factors for the laryngeal carcinoma, while chronic inflammatory process and laryngeal hyperplasia are precancerous lesions.

According to V. S. Ushakova and S. V. Ivanov [4], laryngeal squamous cell carcinoma comprises 95 %. At the same time, the authors claim that the course of laryngeal cancer depends on its localization in one of the 3 anatomical sites of the larynx, which are diverse in terms of the mucous and submucous membranes structure, blood and lymph circulation, etc.:

– laryngeal vestibule (extends from the tip of the epiglottis to the laryngeal ventricles with aryepiglottic folds on the side) is the most common site of malignant lesions and accounts for approximately 70 % of cases having the highest tumor grade and a large number of metastases up to 60 % due to connections between supraglottis and lymphatic vessels;

– glottis (is bordered superiorly by the upper margin of the true vocal cords, and inferiorly by a plane 1 cm below the ventricles, the arytenoids cartilages are an anatomic landmark to differentiate the glottis from the supraglottis).

The lesion is diagnosed in 40 % of cases, having the most favorable prognosis and the metastasis rate is 5–12 % owing to the sparse lymphatic drainage of the glottis;

– subglottis (is separated by the trachea from the lower margin of the cricoid cartilage) involvement has also been described in 3–5 % with metastasis presence in up to 5–12 % of cases.

Lucas Z. et al. [5] studied a case of metastatic squamous cell carcinoma consistent with the primary laryngeal cancer (stage T_{4a}N₂M₀) in a 55-year-old patient. The patient underwent a total laryngectomy and could be started on adjuvant chemoradiation. However, he progressively developed new soft tissue masses in the prevertebral area, new cervical and supraclavicular nodes and a pathological compression fracture of L3. Despite a palliative radiation under hospice care, the patient died within 4 months of diagnosis. After analyzing all the data, the authors concluded that distant metastases, such as muscular, portend a poor prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. At the same time, the authors pointed out that in such patients, laryngectomy can be pursued provided that locoregional control of the tumor is achieved. If it is not possible, palliative care could be offered instead to improve the quality of treatment for patient.

Early diagnosis of laryngeal cancer is a great challenge caused by similarities to other non-neoplastic diseases including laryngeal tuberculosis. Differential diagnosis between laryngeal cancer and tuberculosis becomes more difficult if the latter disease is a secondary complication to a generalized specific process in the lungs.

Ech-Cherif El Kettani N. et al. indicate that laryngeal tuberculosis is a secondary disease in patients with pulmonary tuberculosis, particularly who are not vaccinated with BCG, HIV-infected and among tobacco smokers [6]. Researchers reported a case of a 36-year-old man with

Ключевые слова:
коморбидность,
мультирезистентный
туберкулез,
рак гортани.

**Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 138–144**



Fig. 1. Plain chest radiograph on day 1 of hospital admission.

laryngeal tuberculosis involving the left vocal cord and the ventricular strip mimicking laryngeal cancer on CT scan and laryngoscopy. A biopsy confirmed the final diagnosis of tuberculosis.

Rajendran T. et al. [7] presented a clinical case of a combined course of cancer and laryngeal tuberculosis in a 75-year-old man. In that case, primary was laryngeal tuberculosis and no specific pulmonary process was diagnosed. The patient without a medical history of pulmonary tuberculosis presented with hoarseness over 4 years and significant smoking history of 1–2 packs of cigarettes a day for 30 years. A biopsy revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma (stage T₄N₁M₀) with signs of laryngeal tuberculosis. The patient was offered 2 treatment options. The first one was to initiate antimycobacterial therapy (AMBT) concurrently with radiotherapy. Another option was to perform a total laryngectomy after stabilization on AMBT. However, the patient was undecided for 6 months, which resulted in tumor extension and his general condition worsening, so he was deemed unfit for radiotherapy. The patient passed away less than a year later. The authors concluded that laryngeal tuberculosis and malignancy can occur synchronously being located at the same anatomical site, emphasizing the importance of early diagnosis and treatment.

Suhail A. et al. also reported a case of isolated primary laryngeal tuberculosis mimicking laryngeal carcinoma in a 40-year-old patient [8]. The patient presented symptoms of laryngeal carcinoma (persistent hoarseness and weight loss) while there were no tuberculosis-associated clinical signs (fever, night sweats or cough). He had neither any history of tobacco smoking nor history of tuberculosis contact. The patient was initially treated for laryngeal carcinoma. A laryngoscopic biopsy, however, revealed laryngeal tuberculosis and no signs of malignancy. Based on the case, the authors put the greater emphasis on difficulty in differential diagnosis between laryngeal cancer and tuberculosis, especially if laryngeal tuberculosis is the primary isolated disease. Smulders Y. E. et al. [9] reached the same conclusion as Suhail A. et al. [8] examining a similar case.

Thus, one of the factors undermining the effectiveness of treatment for tuberculosis patients is comorbid diseases, especially oncopathology. The study on features of laryngeal cancer and pulmonary MDR-TB co-existence and diagnosis is relevant in this regard, especially given the fact that patients with laryngeal tuberculosis can be easily misdiagnosed with cancer.

Purpose

The purpose is to familiarize practitioners with the clinical features and diagnosis of pulmonary MDR-TB comorbid with laryngeal cancer.

Materials and methods

The article describes two clinical cases of pulmonary MDR-TB comorbid with laryngeal cancer based on our own clinical experience. Patients received inpatient treatment in the Department of Pulmonary Tuberculosis No 3 of the Clinical Site of Phthisiology and Pulmonology Department of ZSMU at the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary" (ZRTBCD).

Clinical case presentations

A 33-year-old male admitted smoking one pack of cigarettes daily for 15 years. Tuberculosis was newly diagnosed in 2009. In 2017, he relapsed with tuberculosis, which turned out to be MDR after examination, and experienced treatment failure.

In 2018, the patient started on the AMBT course again, but did not respond to treatment. At the same time, the patient's general condition progressively deteriorated with an increase in signs of multiple organ failure and cachexia. Based on this, he was transferred to the hospital of ZRTBCD with a diagnosis of pulmonary MDR-TB (disseminated), laryngeal tuberculosis, cachexia.

On admission to the ZRTBCD, the patient presented an extremely serious condition complaining of severe inspiratory and expiratory shortness of breath at rest, swallowing difficulty and mildly painful swallowing, which occurred two weeks ago, subfebrile body temperature, weakness, weight loss of 15 kg in four months. A palpable enlarged neck mass was seen on examination.

The further examinations revealed smear-positive sputum sample analysis for acid-fast bacilli (AFB) (+) and chest X-ray showed bilateral focal confluent patchy opacities with multiple destructive lesions ranging up to 8,0 cm in diameter in the upper lobes and the 6th segments of the lungs, infiltrated both lung hilum (Fig. 1).

The following changes were identified in the clinical blood analysis (CBA): hemoglobin (Hb) – 108 g/l; erythrocytes (Er) – $3,37 \times 10^{12}/l$, leukocytes (L) – $10,2 \times 10^9/l$, platelets – 592 g/l (reference interval 180–320 g/l), erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 63 mm/h, banded (b) – 13 %, segmented (s) – 78 %, eosinophils (e) – 1 %, lymphocytes (l) – 5 %, monocytes (m) – 6 %.

HIV and RW tests were negative.

Liver function tests: total bilirubin – 7,2 μ mol (reference interval 8.6–20.5 μ mol), thymol turbidity test – 13.7 (reference interval 0–5), alanine aminotransferase (ALT) –

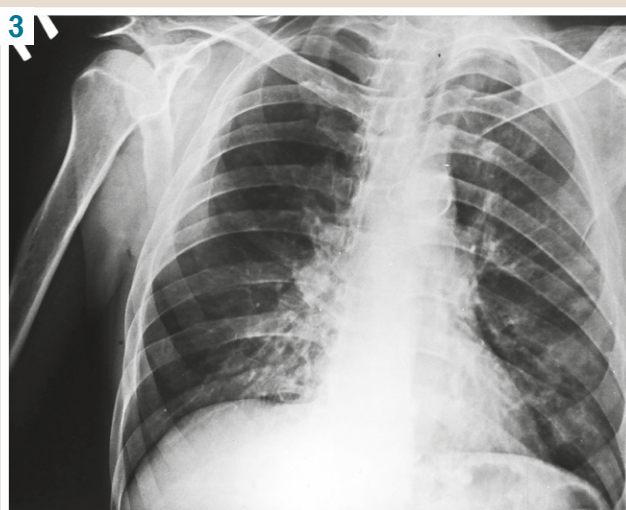
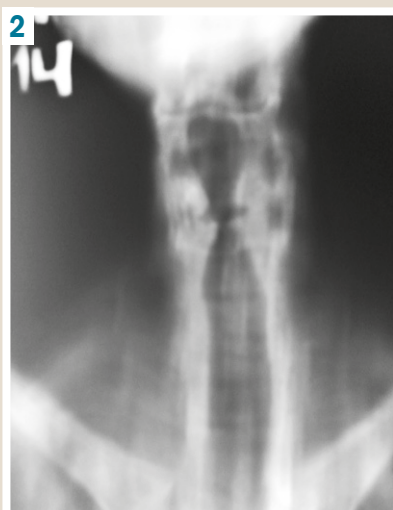


Fig. 2. CT of the larynx.

Fig. 3. RG on day 1 of hospital admission.

0.28 mmol/h/L (reference interval 0.1 – 0.68 mmol/h/L), aspartate transaminase (AST) – 0.38 mmol/h/L (reference interval 0.1–0.45 mmol/h/L), total protein – 69.4 g/L (reference interval 65–85 g/L).

Fasting glucose test – 4.45mmol/L.

Biochemical blood tests (urea): creatinine – 125 μ mol (reference interval 95–110 μ mol), urea – 7.36 mmol/L (reference interval 2.5–8.3 mmol/L), serum urea nitrogen concentration – 3.43 mmol/L (reference interval 14.3–28.6 mmol/L)

A spirogram showed II degree ventilatory failure.

Electrocardiogram (ECG): adequate voltage, sinus tachycardia, heart rate (HR) 124 bpm. Diffuse myocardial ventricular changes. QTc = 366 m/sec (reference interval 340–450 m/sec).

A neurologist examination: I degree dyscirculatory encephalopathy, seizures.

An otorhinolaryngologist consultation: a laryngopharyngeal mass. A computed tomography (CT) of laryngopharynx and fibrobronchoscopy (FBS) were recommended but had not been performed because of extremely severe patient's state and respiratory failure. Therefore, conventional radiography (RG) of the larynx was done.

The RG demonstrated asymmetry of the aryepiglottic folds, ventricular folds and vocal cords due to their diffuse thickening without any blockage to the airway lumen. The laryngeal ventricles and pyriform sinuses were normal. A contrast-enhanced CT of the neck and larynx as well as an oncologist consultation was recommended.

In the hospital, the patient received a complex therapy: AMBT regimen according to the category 4 based on the results of a drug susceptibility test (DST), cardioprotectors, cerebroprotectors, hepatoprotectors, symptomatic and detoxification therapy.

However, despite the treatment given, the patient's general condition progressively deteriorated, he passed away by multiple organ failure on the 25th day of inpatient treatment.

Post-mortem diagnosis: pulmonary MDR-TB (disseminated), destruction +, MBT +, culture +, resistance 1 (HRZE), resistance 2 (LfxMfxOfx). III degree pulmonary insufficiency. Pulmonary heart disease. II-A stage chronic heart failure. Chronic anemia. Laryngeal disease. Cachexia.

Pathologic-anatomical diagnosis:

1. Concomitant diseases:

a) pulmonary disseminated MDR-TB (phase of progression): bilateral multiple acinar and lobular nodules with areas of consolidation and cavitation. Histology +;

b) moderately differentiated non-keratinizing squamous cell carcinoma of the larynx with prelaryngeal soft tissues extension invading the epiglottis with lung and cervical lymph node metastases (pT₂N_{2b}M₁G₂).

2. Complications: pulmonary heart disease (right ventricle wall thickness of 0.9 cm). Endogenous intoxication: focal tubular kidney necrosis, focal centrolobular hepatic necrosis. Venous congestion and parenchymatous degeneration of internal organs. Chronic anemia. Cachexia.

3. Concomitant diseases: Chronic pancreatitis in a remission stage. Chronic superficial erosive gastroduodenitis in an exacerbation phase.

Cause of death:

I. A) pulmonary heart disease (the mode of death);

B) pulmonary disseminated tuberculosis.

II. Underlying significant (comorbid) conditions that contributed to the death but not related to the disease or its complications, which were the direct cause of death: laryngeal malignant neoplasm.

A 48-year-old homeless male with neither medical nor definite contact history of tuberculosis was admitted to the ZRTBCD suspected of having tuberculosis for further examination. The man reported history of smoking half a pack of cigarettes a day for 30 years. His ambulatory sputum microscopy was smear-negative for MBT. However, molecular genetic testing detected MBT exhibiting resistance to rifampicin. Going forward, the following month, a sputum sample inoculated on a liquid medium turned out to be positive for MBT resistant to first-line anti-tuberculosis drugs – isoniazid, rifampicin and ethambutol.

He complained of malaise, evening rise in body temperature up to subfebrile, persistent hoarseness, right-sided laryngeal pain and swallowing difficulty.

The chest RG showed poorly defined moderately intensive patchy opacities and small focal infiltrates bilaterally in the upper lung fields and the left lower lobe without cavitation. Sinuses were free.

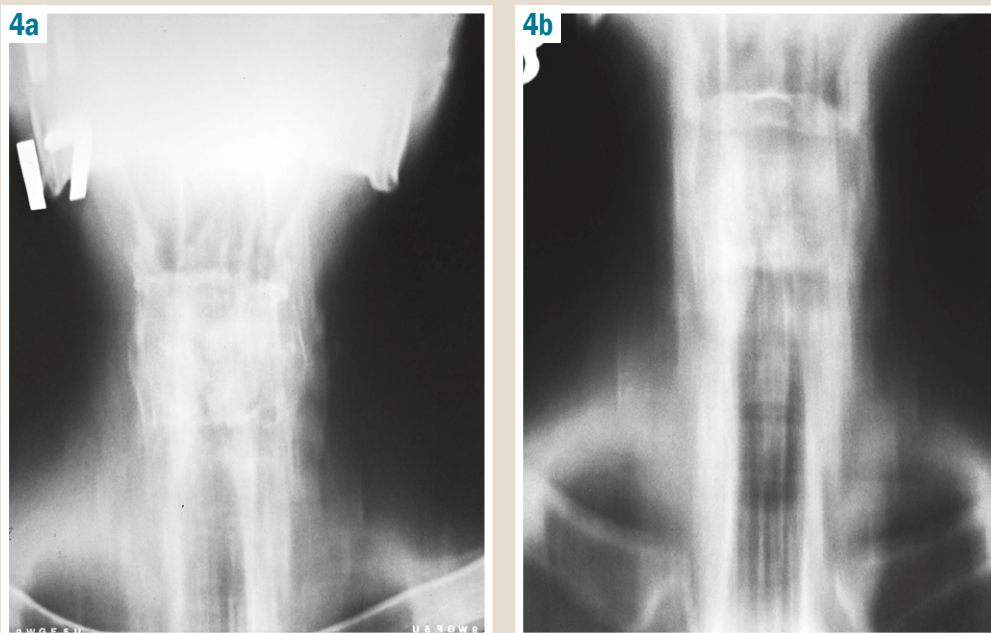


Fig. 4. CT of the larynx: a: 17 cm, b: 18 cm.

CBA: Hb – 114 g/l; Er – $3.63 \times 10^{12}/l$, L – $7.2 \times 10^9/l$, platelets – 203 g/l, ESR – 36 mm/h, b – 11 %, s – 59 %, e – 1 %, l – 23 %, m – 6 %.

The patient was referred for inpatient treatment following the further examination during outpatient visit to the ZRT-BCD with a diagnosis of pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (disseminated), destruction -, MBT +, MG +, Rif +, category 4 (newly diagnosed), laryngeal tuberculosis?

CBA: Hb – 107 g/l; Er – $3.42 \times 10^{12}/l$, L – $7.1 \times 10^9/l$, platelets – 432 g/l, ESR – 17 mm/h, b – 4 %, s – 42 %, e – 1 %, l – 43 %, m – 9 %.

Liver function tests dated 28.10.19: total bilirubin – 12.0 μ mol, thymol turbidity test – 24.82; ALT – 0.61 mmol/h/L, AST – 0.42 mmol/h/L, total protein – 77.5 g/L.

Biochemical blood tests (electrolytes) dated 29.10.19: potassium – 4.33 mmol/L (reference interval 3.5–5.5 mmol/L), sodium – 136.8 mmol/L (reference interval 136–145 mmol/L), chloride – 90.9 mmol/L (reference interval 98–107 mmol/L).

Fasting glucose test – 4.33 mmol/L.

Biochemical blood tests (urea) dated 30.10.19: creatinine – 130.9 μ mol, urea – 9.78 mmol/L, serum urea nitrogen concentration – 4.57 mmol/L.

ECG dated 28.10.19: adequate voltage, sinus tachycardia, HR 124 bpm. Signs of right atrial hypertrophy. Diffuse myocardial ventricular changes. QTc = 384 m/sec.

HIV and RW tests were negative.

The routine sputum smear analysis:

– physical properties: sputum volume – 5.0 ml, purulent, moderately viscous;

– microscopic findings: L – 3–4 per field of view (FOV), Er – 2–5 per FOV, bronchial epithelium – a little, alveolar cells – 0–1 per FOV; elements with signs of malignancy – nests of cell with clear cytoplasm and hyperchromic nuclei. Sputum smears turned out to be negative for AFB.

Based on the clinical manifestations, sputum atypical cell detection and a suspicion on laryngeal neoplasm, CT of the larynx was recommended.

The laryngeal CT scan (17–18 cm) revealed irregular thickening of the ventricular folds and vocal cords, uneven tracheal lumen at the same level, reduction in the infraglottic space and heterogeneously enhanced pyriform sinuses.

An otorhinolaryngologist consultation: laryngoscopy revealed the clearly visualized larynx and a mass emanating from the region of the right vocal cord and aryepiglottic folds, the glottis was normal.

Considering the sputum atypical cell detection, laryngeal cancer was diagnosed.

Biopsy by laryngoscopy confirmed laryngeal cancer.

Oncologist consultation: laryngeal squamous cell cancer.

The patient is currently receiving the treatment for pulmonary MDR-TB. He categorically refused radiotherapy for laryngeal cancer. The clinical manifestations of laryngeal disease have not worsened for 3 months of AMBT.

Discussion

Both patients were admitted to the hospital with a diagnosis of pulmonary MDR-TB suspected of having laryngeal tuberculosis. However, following the further examination, namely laryngeal RG, laryngoscopy, sputum testing and biopsy in the short term, the diagnosis of laryngeal tuberculosis was ruled out and laryngeal squamous cell cancer was instead diagnosed. In both cases, there was a long-standing history of heavy cigarette smoking as well as laryngeal complaints. Thus, in the first case, the patient complained of severe inspiratory and expiratory shortness of breath at rest, swallowing difficulty and mildly painful swallowing and a palpable enlarged neck mass was seen on examination. The second patient complained of swallowing difficulty, hoarseness and right-sided laryngeal pain.

Next, the first patient was diagnosed with squamous cell cancer of the laryngeal vestibule (stage pT₂N_{2b}M₁G₂), that is he had two comorbid conditions –

pulmonary disseminated MDR-TB and moderately differentiated squamous cell carcinoma of the larynx. The tuberculosis process course resulted in destructive changes in the lung tissue, the development of pronounced pneumofibrosis and pulmonary heart disease. The oncological process course was complicated by prelaryngeal soft tissues extension invading the epiglottis with lung and cervical lymph node metastases. Given the situation, multiple organ failure developed and progressed due to severe intoxication. Pulmonary heart disease also progressively increased which was the mode of death.

The results of this case are remarkably similar to those described by Lucas Z. et al. [5], who observed the case of laryngeal squamous cell carcinoma. Although the patient underwent total laryngectomy followed by palliative radiation under hospice care, he died within 4 months of diagnosis.

The second, homeless patient also was diagnosed with laryngeal squamous cell cancer, but in the glottic anatomical laryngeal region. Although he categorically refused radiotherapy for laryngeal cancer, the treatment for pulmonary MDR-TB is currently providing. The clinical manifestations of laryngeal disease have not worsened.

The analyzed cases of pulmonary MDR-TB and laryngeal cancer comorbidity status support the claim of V. S. Ushakov and S. V. Ivanov [4] that the course of laryngeal cancer depends on its localization in one of the 3 anatomical sites of the larynx. Thus, in the first case, there was squamous cell cancer of the laryngeal vestibule, characterized by progressive malignancy and aggressive metastasis. Both comorbidities have caused the imminent death in patient after 24 days of diagnosis. Laryngeal squamous cell cancer in the glottic anatomical region, diagnosed in the second case, was characterized by a more favorable course of the comorbidities.

Conclusions

Pulmonary MDR-TB and laryngeal squamous cell carcinoma comorbidity is not only factor undermining the treatment effectiveness but also a cause of mortality in patients. Practitioners should have a high index of suspicion for the timely and differential diagnosis of laryngeal squamous cell carcinoma and laryngeal tuberculosis in MDR-TB patients. In that regard, it is worth noting that in patients (especially with a long-standing history of heavy cigarette smoking) having laryngeal complaints (swallowing difficulty, pain or discomfort in swallowing, hoarseness) and neck mass, as a minimum, there is a need to perform the following diagnostic maneuvers: laryngoscopy, laryngoscopic biopsy, computed tomography of laryngopharynx (if not possible – conventional laryngeal radiography), fibrobronchoscopy, mycobacterium tuberculosis and atypical cells identification based on the results of sputum and / or bronchial aspirate examination. An otolaryngologist and oncologist consultation is mandatory for these patients.

Prospects for further research. The further follow-up of patients with rare and complicated pulmonary MDR-TB comorbid with other pathological states and diseases.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 28.11.2019
Після доопрацювання / Revised: 04.12.2019
Прийнято до друку / Accepted: 09.12.2019

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor,
Head of the Department of Phthiology and Pulmonology,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2252-9063

Noreiko S. B., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor
of the Department of Phthiology and Pulmonology, Bogomolets
National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3139-5968

Fedorets A. V., MD, Phthiologist of the Pulmonary Tuberculosis
Department No 3, Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional TB
Clinical Dispensary", Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0994-5265

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical
University, Ukraine.

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor
of the Pathophysiology Department, Zaporizhzhia State Medical
University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор,
зав. каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний
медичний університет, Україна.

Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фізіатрії
та пульмонології, Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Федорець А. В., лікар-фізіатр відділення легеневого
туберкульозу № 3, КУ «Запорізький обласний
протитуберкульозний клінічний диспансер», Україна.

Поталенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології
та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний
університет, Україна.

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної
фізіології, Запорізький державний медичний університет,
Україна.

Сведения об авторах:

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, профессор,
зав. каф. физиатрии и пульмонологии, Запорожский
государственный медицинский университет,
Украина.

Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, профессор
каф. физиатрии и пульмонологии, Национальный
медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев,
Украина.

Федорец А. В., врач-физиатр отделения легочного туберкулеза
№ 3, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный
клинический диспансер», Украина.

Поталенко М. С., канд. мед. наук, ассистент
каф. анестезиологии и интенсивной терапии,
Запорожский государственный медицинский университет,
Украина.

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической
физиологии, Запорожский государственный медицинский
университет, Украина.

References

- [1] World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report 2018*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
- [2] Kolomoiets, M. Yu., & Vashenyak, O. O. (2012). Komorbidnist i poli-morbidnist u terapiychnii praktysi [Comorbidity and multimorbidity in therapeutic practice]. *Ukrainian Medical Journal*, 5(91), 140-143 [in Ukrainian].

- [3] Kravchenko, D. A. (2015). Sravnitel'naya kharakteristika raka i opukholepodobnykh novoobrazovaniy gortani pri videoendoskopii [Comparative characteristics of cancer and tumor-like neoplasm of the larynx on videoendoscopy]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3(19), 53-55 [in Russian].
- [4] Ushakov, V. S., & Ivanov, S. V. (2003). Rak gortani: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy [Laryngeal cancer: current opportunities and prospects]. *Practical oncology*, 4(1), 56-60 [in Russian].
- [5] Lucas, Z., Mukherjee, A., Chia, S., & Veytsman, I. (2014). Metastasis of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma to Bilateral Thigh Muscles. *Case Reports In Oncological Medicine*, 2014, 13. <https://doi.org/10.1155/2014/424568>
- [6] El Kettani, N. E., El Hassani, M. R., Chakir, N., & Jiddane, M. (2010). Primary laryngeal tuberculosis mimicking laryngeal carcinoma: CT scan features. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 20(1), 11-12. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.59745>
- [7] Rajendran, T., Ambu, V. K., & Alias, A. (2017). Synchronous Laryngeal Tuberculosis and Cancer, a First in Literature. *Journal Of Otolaryngology And Rhinology*, 3(1). <https://doi.org/10.23937/2572-4193.1510030>
- [8] Suhail, A., Ahmed, M. S., Sobani, Z. U., & Ghaffar, S. (2012). Laryngeal Tuberculosis presenting as Laryngeal Carcinoma. *Journal of the Paki-stan Medical Association*, 62(2), 167-168.
- [9] Smulders, Y., De Bondt, B., Lacko, M., Hodge, J., & Kross, K. (2009). Laryngeal tuberculosis presenting as a supraglottic carcinoma: a case report and review of the literature. *Journal Of Medical Case Reports*, 3(9288). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-9288>