Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 1(106), январь–февраль 2018 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
проф. Ю.Я. Круть
проф. И.А. Мазур
проф. С.Н. Недельская
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. А.И. Панасенко
проф. В.Н. Клименко
проф. С.И. Коваленко
проф. В.А. Туманский

Editorial Board

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

A.V. Abramov
Yu.Ya. Krut
I.A. Mazur
S.N. Nedelskaya
A.S. Nikonenko
A.I. Panasenko
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.A. Tumanskiy

Редакционный совет

проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
проф. Рышард Анджеяк (Вроцлав, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. О.Я. Бабак (Харьков)
проф. В.И. Бачурин (Запорожье)
проф. Л.Н. Боярская (Запорожье)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)
проф. В.В. Гладышев (Запорожье)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрутко (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днипро)
проф. А.С. Свинцицкий (Киев)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Мариуш Циммер (Вроцлав, Польша)
проф. А.С. Шальмин (Запорожье)
проф. А.В. Ягенский (Луцк)

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporizhzhia, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Voznyj (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjush Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintsytsky (Kyiv, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Mariusz Zimmer (Wrocław, Poland)
A.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yagenskyj (Lutsk, Ukraine)

Zaporozhye Medical Journal

Volume 20 No. 1 January–February 2018

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

Submit papers are peer-reviewed

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

© Запорожский медицинский журнал, 2018

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, в котором могут публиковаться результаты диссертационных работ на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук в области медицинских (приказ Министерства образования и науки Украины № 1081 от 29.09.2014 г.) и фармацевтических наук (приказ Министерства образования и науки Украины № 1279 от 06.11.2014 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 № 6 от 31.01.2018 г.
Подписан в печать
2.02.2018 г.

Редакция:
Начальник редакционно-издательского отдела
В.Н. Миклашевский
Литературные редакторы
И.И. Гаркавцева, О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю.В. Полупан

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 60x841/8.
♾ Бумага мелованная, бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 1/18.

Содержание

Оригинальные исследования

Сыволап В. В., Матсалаева В. А., Потапенко М. С., Лихасенко И. В.
Зависимость толщины интима-медиа сонных артерий от массы тела больных гипертонической болезнью

Яновська С. Я.
Когнітивні функції та їхній вплив на обмеження життєдіяльності в навчанні та застосуванні знань у хворих на артеріальну гіпертензію

Колесник М. Ю., Соколова М. В.
Надійність двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії при оцінюванні функції лівого передсердя в жінок у стані менопаузи з гіпертонічною хворобою

Немцова В. Д.
Вплив статинотерапії на показники окислювального стресу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

Никоненко О. С., Чмуль К. О., Никоненко А. О., Осауленко В. В., Єфименко Н. Ф.
Прогностичне значення рівнів гомоцистеїну та вітаміну Д у хворих на ІХС і мультифокальний атеросклероз

Гузій О. В.
Зміни реактивності показників серцевого ритму на кероване дихання при тренуванні загальної витривалості

Шкробот С. І., Сохор Н. Р., Мілевська-Вовчук Л. С., Криницька І. Я., Марущак М. І., Шкробот Л. В., Ясній О. Р.
Клініко-неврологічні особливості перебігу підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді

Кузнєцов А. А.
Можливості застосування шкал клініко-нейровізуалізаційного оцінювання ступеня тяжкості пацієнтів у дебюті мозкового геморагічного супратенторіального інсульту для прогнозування виходу гострого періоду захворювання

Хухліна О. С., Антонів А. А., Воєвідка О. С., Кузьмінська О. Б.
Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій

Сагалевич А. І., Возіанов О. С., Сергійчук Р. В., Джуран Б. В., Когут В. В., Гайсенюк Ф. З., Ожогін В. В., Корицький А. В.
Раціональний вибір малоінвазивного методу лікування при неускладненому нефролітіазі з конкрементами нирки від 1,0 до 2,5 см

Столярова О. Ю., Думанский Ю. В., Синяченко О. В., Егудина Е. Д., Ханюков А. А.
Осложнения лучевой терапии рака легких и профилактическая роль позитронно-эмиссионной томографии

Попенко Н. В., Собкова Ж. В.
Клініко-лабораторні аспекти діагностики та лікування інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень у пенсіонерів Міністерства оборони України

Лашкул О. С.
Качество жизни и сексуальная функция у женщин, оперированных на органах репродуктивной системы

Original research

4 **Syvolap V. V., Matsalaeva V. A., Potapenko M. S., Likhasenko I. V.**
Dependence of carotid arteries intima-media thickness on body weight of patients with hypertension

12 **Yanovska S. Ya.**
Cognitive functions and their effect on disability in learning process and knowledge application in patients with arterial hypertension

19 **Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.**
Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women

26 **Nemtsova V. D.**
The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

31 **Nykonenko O. S., Chmul K. O., Nykonenko A. O., Osaulenko V. V., Efimenko N. F.**
Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis

36 **Guzii O. V.**
The changes of heart rate variability indices reactivity in response to controlled breathing during the general endurance training

41 **Shkrobot S. I., Sokhor N. R., Milevska-Vovchuk L. S., Krynytska I. Ya., Marushchak M. I., Shkrobot L. V., Yasnij O. R.**
Clinical neurological characteristics of ischemic stroke subtypes in acute phase

47 **Kuznietsov A. A.**
Possibilities of clinical neuroimaging assessment scales using for patient severity in the onset of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke to predict the outcome of the disease acute period

51 **Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Voievidka O. S., Kuzminska O. B.**
The efficiency of metabolic impact of S-adenosylmethionine and meldonium on parameters of lipid profile and insulin resistance during comorbid course of nonalcocholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease stage I–II

58 **Sagalevich A. I., Vozianov O. S., Sergiychuk R. V., Dzhuran B. V., Kogut V. V., Gaysenyuk F. Z., Ozhohin V. V., Korytskyi F. V.**
Rational choice of a minimally invasive method of treatment in uncomplicated nephrolithiasis with kidney calculi from 1.0 to 2.5 cm

63 **Stoliarova O. Yu., Dumanskyi Yu. V., Syniachenko O. V., Yehudina Ye. D., Khaniukov O. O.**
Complications of lung cancer radiation therapy and the preventive role of positron-emission tomography

69 **Popenko N. V., Sobkova Ja. V.**
Clinical and laboratory aspects of diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease infectious exacerbations in seniors of the Ministry of Defense of Ukraine

76 **Lashkul O. S.**
Quality of life and sexual function of women operated on reproductive system organs

Оригинальные исследования

Годованець О. С., Мігалчан А. Б., Годованець О. І., Безрук В. В., Безрук Т. О.
Особливості імунітету в новонароджених при перинатальній патології

Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В., Литвиненко О. С.
Рівні імуноглобулінів E, A, M, G у дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз, на початку антимікобактеріальної терапії

Шумна Т. Є., Левчук Т. О.
Характеристика фізичного розвитку дітей першого року життя, які народжені з малою масою тіла

Беляєв Е. В., Одуд М. П., Лисенко Д. А.
Показники клітинного циклу букального епітелію на тлі застосування різних видів часткових знімних пластинчатих протезів

Білецька Е. М., Онул Н. М., Калінічева В. В.
Комбінована дія низькодозових рівнів свинцю та цинку на кісткову тканину щурів

Вопросы фармации

Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Юрченко І. О.
Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їхніх солей

Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Борсук С. О., Хромильова О. В., Шишкіна С. В.
Теоретичне дослідження можливості утворення комплексів L-триптофану з тіотриазоліном

Хохлова К. О., Здорик О. А.
Розробка методики високоефективної тонкошарової хроматографії для ідентифікації рослинних компонентів в екстемпоральній мікстурі

Обзоры

Тимощук О. В., Лембрик І. С., Кочерга З. Р.
Простагландини – універсальні біорегулятори в організмі людини (огляд літератури)

Малахова С. М.
Ген ангіотензинперетворювального ферменту: можливості застосування в медицині та спортивній кардіології

Наблюдение из практики

Сыволап В. В., Новиков Е. В., Лысенко В. А., Богун А. А., Матсалаева В. А., Герасько М. П.
Тромбоз синуса Вальсальвы (клиническое наблюдение)

Корпоративная информация

Романова Ю. Г., Беда А. В.
Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации

Original research

82 **Godovanets O. S., Mihalchan A. B., Godovanets O. I., Bezruk V. V., Bezruk T. O.**
Immunity peculiarities of neonates in case of perinatal pathology

86 **Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S.**
Levels of E, A, M, G immunoglobulins in children with newly diagnosed tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy

91 **Shumna T. Ye., Levchuk T. O.**
Physical growth and development characteristics of low-birth-weight infants

97 **Beliaiev E. V., Odud M. P., Lysenko D. A.**
Cell cycle indicators of buccal epithelial cells in the treatment of different types of removable plate partial dentures

101 **Biletska E. M., Onul N. M., Kalinicheva V. V.**
Combined effect of low dose levels of lead and zinc on bone tissue of rats

Problems of pharmacy

105 **Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Yurchenko I. O.**
Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts

110 **Kucherenko L. I., Mazur I. A., Borsuk S. A., Khromylova O. V., Shishkina S. V.**
Theoretical study of the possibility of L-tryptophan with thiotriazoline complex formation

116 **Khokhlova K. O., Zdoryk O. A.**
Development of high-performance thin-layer chromatography method for herbals identification in extemporaneous oral solution

Review

121 **Tymoshchuk O. V., Lembryk I. S., Kocherga Z. R.**
Prostaglandins – universal biological regulators in the human body (literature review)

128 **Malakhova S. M.**
Angiotensin-converting enzyme gene: application possibilities in medicine and sports cardiology (literature review)

Practical observations

133 **Syvolap V. V., Novikov E. V., Lysenko V. A., Bogun A. A., Matsalaeva V. A., Gerasko M. P.**
Sinus of Valsalva thrombosis (clinical observation)

Corporate information

138 **Romanova Yu. G., Beda A. V.**
Etiopathogenetic rationale usage of treatment-and-prophylactic complex in patients suffering from chronic herpetic infection, who need dental implantation

УДК: 616. 133-018: 616.12-008.331.1] – 056.25

Зависимость толщины интима-медиа сонных артерий от массы тела больных гипертонической болезнью

В. В. Сыволап, В. А. Матсалаева, М. С. Потапенко, И. В. Лихасенко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, толщина интима-медиа, масса тела.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 4–11

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121605

E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru

Цель работы – изучение зависимости структурных изменений общих сонных артерий (толщины комплекса интима-медиа и диаметра сосуда) от индекса массы тела больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы. В исследование включено 84 больных гипертонической болезнью 2 стадии и 15 практически здоровых лиц. Группы достоверно не отличались по возрасту, полу, росту. Больные ГБ в зависимости от индекса массы тела были распределены на три группы: с нормальной массой тела (n = 19), с избыточной (n = 34) и ожирением (n = 31). Из исследования исключались больные с толщиной комплекса интима-медиа более 900 μм или наличием атеросклеротических бляшек общих сонных артерий. Всем пациентам проводили измерения: «офисного» АД, диаметра и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, структурно-геометрических и функциональных показателей сердца.

Результаты. У больных гипертонической болезнью имеет место одновременное ремоделирование сосудов (достоверное увеличение ТИМ на 17,8 % и диаметра на 6,6 % общих сонных артерий) и сердца (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия, увеличение конечного диастолического давления ЛЖ). Больные ГБ с избыточной массой тела и ожирением имели достоверно большие диаметры правых общих сонных артерий на 8,1 % (p = 0,016) и на 6,9 % (p = 0,039) соответственно, чем больные ГБ с нормальной массой тела. Диаметр левой общей сонной артерии был достоверно больше на 8,7 % (p = 0,012) у больных ГБ с ИМТ по сравнению с аналогичным показателем у больных ГБ с нормальной массой тела. По показателям ТИМ ОСА с двух сторон больные ГБ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением достоверно не отличались. С увеличением индекса массы тела у больных ГБ наблюдается прогрессивное увеличение диастолического размера левого предсердия: при ИМТ на 10,7 % (p = 0,005) больше, чем при нормальной массе тела; а при ожирении – на 2,5 % (p = 0,001) больше, чем при ИМТ. У больных ГБ и ожирением ТИМ правой ОСА коррелировала с возрастом (r = 0,41; p = 0,02), ФВ Ж (r = 0,39; p = 0,03), ТЗСЛЖд (r = 0,37; p = 0,04), E/E' (r = 0,39; p = 0,04). У больных ГБ с нормальной массой тела ТИМ правой ОСА коррелировала с диастолическим размером левого предсердия (r = 0,51; p = 0,02), массой тела (r = 0,57; p = 0,01); ТИМ левой ОСА с массой тела (r = 0,48; p = 0,04), индекс массы тела (r = 0,61; p = 0,01) и диаметром аорты (r = 0,51; p = 0,02). У больных ГБ с ожирением минимальная толщина комплекса интима-медиа (604 ± 31 μм) имела место при нормальном типе геометрии ЛЖ и достоверно (p = 0,023) увеличивалась практически на 100 μм при эксцентрической гипертрофии и составила 703 ± 93 μм.

Выводы. Увеличение индекса массы тела у больных ГБ сопровождается увеличением диаметра общих сонных артерий, диастолического размера левого предсердия, толщины задней стенки и индекса массы миокарда левого желудочка. У больных ГБ с нормальной массой тела ТИМ правой ОСА коррелировала с массой тела (r = 0,57; p = 0,01); ТИМ левой ОСА с массой тела (r = 0,48; p = 0,04) и ИМТ (r = 0,61; p = 0,01). Достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа левой общей сонной артерии наблюдается только у больных ГБ с ожирением, имеющих эксцентрическую гипертрофию по сравнению с нормальной геометрией левого желудочка.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, товщина інтима-медіа, маса тіла.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 4–11

Залежність товщини інтима-медіа сонних артерій від маси тіла хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап, В. А. Матсалаєва, М. С. Потапенко, І. В. Лихасенко

Мета роботи – вивчення залежності структурних змін загальних сонних артерій (товщини комплексу інтима-медіа та діаметра судин) від індексу маси тіла хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали та методи. У дослідження включили 84 особи, які хворі на ГХ 2 стадії, та 15 практично здорових осіб. Групи вірогідно не відрізнялись за віком, статтю, ростом. Хворих на ГХ залежно від індексу маси тіла поділили на три групи: з нормальною масою тіла (n = 19), надлишковою (n = 34) та ожирінням (n = 31). Із дослідження виключались хворі, які мали товщину комплексу інтима-медіа понад 900 μм або з наявністю атеросклеротичних бляшок загальних сонних артерій. Усім пацієнтам здійснили виміри «офісного» АТ, діаметра й товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, структурно-геометричних і функціональних показників серця.

Результати. У хворих на гіпертонічну хворобу відбувається одночасне ремоделювання судин (вірогідне збільшення ТІМ на 17,8 % та діаметра – на 6,6 % загальних сонних артерій) і серця (гіпертрофія ЛШ, дилатація лівого передсердя, збільшення кінцевого діастолічного тиску ЛШ). Хворі на ГХ із надлишковою масою тіла та ожирінням мали вірогідно більші діаметри правої загальної сонної артерії на 8,1 % (p = 0,016) і на 6,9 % (p = 0,039) відповідно, ніж хворі на ГХ із нормальною масою тіла. Діаметр лівої загальної сонної артерії був вірогідно більшим на 8,7 % (p = 0,012) у хворих на ГХ із надлишковою масою тіла порівняно з аналогічним показником у хворих на ГХ із нормальною масою тіла. За показниками ТІМ ЗСА з обох сторін хворі на ГХ із нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням вірогідно не відрізнялись між собою. Зі збільшенням індексу маси тіла у хворих на ГХ спостерігалось прогресуюче збільшення діастолічного розміру лівого передсердя: у хворих із надлишковою масою тіла на 10,7 % (p = 0,005) більше, ніж при нормальній масі тіла; а при ожирінні на 2,5 % (p = 0,001) більше, ніж при надлишковій масі тіла. У хворих на ГХ з

ожирінням ТІМ правої ЗСА корелювала з віком (r = 0,41; p = 0,02), ФВ ЛШ (r = 0,39; p = 0,03), ТЗСЛШд (r = 0,37; p = 0,04), E/E'(r = 0,39; p = 0,04). У хворих на ГХ із нормальною масою тіла ТІМ правої ЗСА корелювала з діастолічним розміром лівого передсердя (r = 0,51; p = 0,02), масою тіла (r = 0,57; p = 0,01); ТІМ лівої ЗСА з масою тіла (r = 0,48; p = 0,04), індексом маси тіла (r = 0,61; p = 0,01) і діаметром аорти (r = 0,51; p = 0,02). У хворих на ГХ з ожирінням мінімальна товщина комплексу інтима-медіа (604 ± 31 μм) спостерігалась при нормальному типі геометрії ЛШ і вірогідно (p = 0,023) збільшувалась практично на 100 μм при ексцентричній гіпертрофії та становила 703 ± 93 μм.

Висновки. Збільшення індексу маси тіла у хворих на ГХ супроводжується збільшенням діаметра загальних сонних артерій, діастолічного розміру лівого передсердя, товщини задньої стінки та індексу маси міокарда лівого шлуночка. У хворих на ГХ із нормальною масою тіла ТІМ правої ЗСА корелювала з масою тіла (r = 0,57; p = 0,01); ТІМ лівої ЗСА з масою тіла (r = 0,48; p = 0,04) та ІМТ (r = 0,61; p = 0,01). Вірогідне збільшення товщини комплексу інтима-медіа лівої загальної сонної артерії спостерігається тільки у хворих на ГХ з ожирінням, які мають ексцентричну гіпертрофію порівняно з нормальною геометрією лівого шлуночка.

Dependence of carotid arteries intima-media thickness on body weight of patients with hypertension

V. V. Syvolap, V. A. Matsalaeva, M. S. Potapenko, I. V. Likhasenko

Key words: essential hypertension, arterial intima, body weight.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 4–11

The aim was to study the dependence of structural changes in the common carotid arteries (intima-media complex thickness and vascular diameter) on the body weight index of hypertensive patients.

Material and methods. The study included 84 patients with stage 2 essential hypertension (EH) and 15 healthy people. Groups did not differ significantly in age, gender, height. Patients with EH, depending on the body mass index, were divided into three groups: normal body weight (n = 19), overweight (n = 34) and obesity (n = 31). The study excludes patients with intima-media complex thickness (IMT) of more than 900 μm or atherosclerotic plaques presence in the common carotid arteries (CCA). All patients were measured: «office» ABP, diameter and intima-media complex thickness of the common carotid arteries, structural-geometric and functional indicators of the heart.

Results. In patients with EH there is a simultaneous remodeling of blood vessels (a significant increase in IMT of 17.8 % and CCA diameter of 6.6 %) and the heart (LV hypertrophy, left atrium dilation, LV end diastolic pressure increase). Hypertensive patients with overweight and obesity had significantly higher right CCA diameters by 8.1 % (P = 0.016) and 6.9 % (P = 0.039), respectively, than those with EH and normal body mass. The left CCA diameter was significantly higher by 8.7 % (P = 0.012) in patients with overweight compared to a similar figure in patients with EH and normal body mass. Patients with normal, overweight and obesity with EH significantly did not differ according to the indicators of CCA IMT on both sides. With an increase in the body mass index in patients with EH there is a progressive increase in the left atrium diastolic size: in patients with overweight by 10.7 % (P = 0.005) more than in normal body weight patients; and with obesity by 2.5 % (P = 0.001) more than in overweight patients. In patients with EH and obesity the right CCA IMT correlated with age (r = 0.41; P = 0.02), EF LV (r = 0.39; P = 0.03), the LV posterior wall thickness (r = 0.37; P = 0.04), E / E '(r = 0.39; P = 0.04). In patients with EH and normal body mass the right CCA IMT correlated with the left atrium diastolic size (r = 0.51; P = 0.02), body weight (r = 0.57; P = 0.01); the left CCA IMT with body weight (r = 0.48; P = 0.04); body mass index (r = 0.61; P = 0.01) and aorta diameter (r = 0.51; P = 0; 02). In patients with EH and obesity the intima-media complex minimum thickness (604 ± 31 μm) occurred in the normal type of LV geometry and significantly (P = 0.023) increased by almost 100 μm in eccentric hypertrophy and amounted to 703 ± 93 μm.

Conclusions. An increase in the body mass index in patients with EH is accompanied by an increase in the common carotid arteries diameter, the left atrium diastolic size, the posterior wall thickness and the left ventricular mass index. In patients with EH and normal body mass the right CCA IMT correlated with body weight (r = 0.57; P = 0.01); the left CCA IMT with body weight (r = 0.48; P = 0.04) and BMI (r = 0.61; P = 0.01). A significant increase in the intima-media complex thickness of the left CCA occurs only among obese patients with eccentric hypertrophy compared with normal left ventricular geometry.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности не только в Украине, и в мире. К числу факторов кардиоваскулярного риска относят повышенное артериальное давление, увеличение массы тела, уровня глюкозы в плазме натощак, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ), табакокурение [1].

Увеличение толщины комплекса интима-медиа является неинвазивным маркером ранних изменений артериальной стенки при гипертонической болезни и различных сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротической природы [16]. Определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий все более широко используется в клинических исследованиях, что обусловлено доказанной предсказательной ценностью этого показателя в отношении прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. В ряде проспективных исследований показано, что измерение ТИМ может быть использовано в стратификации сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов в первичной профилактике заболеваний [2]. В руководстве ESH-ESC 2013 утолщение комплекса интима-медиа рассматривается в качестве субклинического поражения органа-мишени у больных гипертонической болезнью. Большие эпидемиологические исследования (ARIC, MESA) подтвердили предикторное значение ТИМ для прогнозирования атеросклеротических сосудистых событий – инфаркта миокарда и инсульта независимо от других традиционных кардиоваскулярных факторов риска.

Между ТИМ и другими факторами кардиоваскулярного риска установлены тесные взаимоотношения.

Утолщение ИМ и увеличение сосудистой жесткости ассоциируется с гипертензией, сахарным диабетом, низкой физической активностью, увеличивает кардиоваскулярный риск у пациентов с уже доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поскольку у больных гипертонической болезнью, как правило, имеют место более двух факторов дополнительного кардиоваскулярного риска, то возможно их аддитивное действие в отношении патологического сосудистого ремоделирования. Наиболее часто встречаемые в популяции традиционные факторы кардиоваскулярного риска – артериальная гипертензия и увеличение массы тела.

Цель работы

Изучение зависимости структурных изменений общих сонных артерий (толщины комплекса интима-медиа и диаметра сосуда) от индекса массы тела больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Запорожского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор В. В. Сыволап) – в кардиологическом отделении КУ «6 городская клиническая больница» г. Запорожья. После подписания информированного согласия в исследование было включено 84 больных гипертонической болезнью 2 стадии и 15 практически здоровых лиц. Группы достоверно не отличались по возрасту, полу, росту (*табл. 1*). В то же время больные ГБ имели на 31 % (p = 0,00002) достоверно большую массу тела, на 30 % (p = 0,00001) – индекс массы тела и на 11,6 % (p = 0,001) – площадь поверхности тела (*табл. 1*).

Поскольку цель исследования – выявление зависимости между структурными показателями общих сонных артерий и индексом массы тела больных ГБ, то последние были распределены на три группы: с нормальным индексом массы тела, избыточным и ожирением (*табл. 2*). Группы больных ГБ с различным индексом массы тела также не отличались между собой по возрасту, росту, полу, величинам САД, ДАД, ПД, ЧСС. При этом группы больных ГБ имели различия по массе (p = 0,001), индексу массы (p = 0,001) и площади поверхности тела (p = 0,001) (*табл. 2*).

Всем практически здоровым лицам и больным ГБ проводилось измерение «офисного» артериального давления с использованием автоматического осциллометрического тонометра OMRON 705IT (Япония). Регистрировалось систолическое (САД), диастолическое (ДАД), пульсовое (ПАД) давление и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Всем включенным в исследование пациентам осуществлялось сонографическое исследование сонных артерий на ультразвуковом приборе экспертного класса My Lab Seven (Италия) с использованием линейного датчика 12 Мг и оригинального программного обеспечения (QIMT) для автоматического определения толщины интима-медиа (ТИМ) и диаметра (Д) сонных артерий. Дальнейшей статистической обработке подвергались только валидные данные ТИМ и Д ОСА. Валидными считались средние показатели шести последовательных измерений, которые имели величину стандартного отклонения менее (SD <10). Обязательным критерием исключения из исследования была толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий более 900 μм или наличие атеросклеротических бляшек (признаки каротидного атеросклероза).

Всем пациентам выполнено также трансторакальное допплер-эхокардиографическое исследование по

Таблица 1. Антропометрические показатели больных ГБ и практически здоровых лиц

Показатель, единицы измерений	Практически здоровые, n = 15	Больные ГБ, n = 84	Достоверность различий
	M ± SD	M ± SD	p-level
Возраст, лет	48 ± 10	53 ± 11	0,076
Рост, см	168 ± 7	169 ± 8	0,602
Вес, кг	64 ± 9	84 ± 18	0,00002
ППТ, м^2	1,73 ± 0,10	1,93 ± 0,23	0,001
Индекс Кетле, кг/м^2	22,60 ± 2,70	29,37 ± 5,63	0,00001

Таблица 2. Антропометрические показатели и показатели «офисного» АД у больных ГБ в зависимости от индекса массы тела

Показатель, единицы измерений	Больные ГБ с нормальной массой тела, n = 19	Больные ГБ с ИМТ, n = 34	Больные ГБ с ОЖ, n = 31	Достоверность различий		
	1	2	3	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Возраст, лет	52,61 ± 11,02	54,44 ± 10,26	50,45 ± 12,09	>0,05	>0,05	>0,05
Рост, см	166 ± 8	171 ± 9	168 ± 7	>0,05	>0,05	>0,05
Вес, кг	65 ± 10	81 ± 10	99 ± 15	0,001	0,001	0,001
ППТ, м^2	1,69 ± 0,16	1,94 ± 0,16	2,07 ± 0,19	0,001	0,001	0,002
Индекс Кетле, кг/м^2	23,02 ± 2,07	27,97 ± 1,42	35,05 ± 4,70	0,001	0,001	0,001
САД, мм рт. ст.	136 ± 20	146 ± 19	147 ± 18	>0,05	>0,05	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	81 ± 13	90 ± 11	86 ± 12	0,012	>0,05	>0,05
ПАД, мм рт. ст.	55 ± 11	56 ± 14	61 ± 14	>0,05	>0,05	>0,05
ЧСС, уд/мин	74 ± 11	77 ± 11	77 ± 14	>0,05	>0,05	>0,05

общепринятой методике на ультразвуковом сканере My Lab Seven (Италия) с использованием датчика 2,5–5 Мг. Изучались традиционные структурно-геометрические показатели: диаметр аорты (Ао), диастолический размер левого предсердия (РЛПд), конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размер левого желудочка, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд) в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщина стенки правого желудочка (стенка ПЖ), диаметр правого желудочка (ПЖ), диаметр нижней полой вены (НПВ). Допплерографически оценивались скорости кровотока (V) и пиковые градиенты давления (G) на клапанных структурах: в аорте (Ао), на митральном клапане (МК), трикуспидальном клапане (ТК), в легочной артерии (АР). Рассчитывались отношения скоростей раннего наполнения ЛЖ и систолы левого предсердия трансмитрального потока (Е/А), а также скоростей раннего наполнения ЛЖ и скорости движения медиального фиброзного кольца митрального клапана в период раннего наполнения ЛЖ (Е/Е´).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США, № лицензии AXXR712D833214FAN5). Нормальность распределения количественных признаков изучали при помощи теста Шапиро–Уилка. В зависимости от характера распределения количественных переменных в вариационных рядах определяли достоверность различий между двумя независимыми группами с использованием критериев Стьюдента или Манна–Уитни. Критерий χ^2 использовали для определения разницы в группах для качественных показателей. Все статистические тесты были двусторонними. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У больных ГБ имело место достоверное увеличение САД на 21 % (p = 0,000003), ДАД – на 16 % (p = 0,0001) по сравнению с аналогичными показателями у практически здоровых лиц (*табл. 3*). Группы больных ГБ и практически здоровых лиц статистически достоверно не различались по ЧСС, диаметру аорты, показателям КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметру ПЖ, линейным скоростям трансклапанных потоков и их пиковым градиентам давления (*табл. 3*). В то же время у больных ГБ достоверно преобладали размеры левого предсердия на 14 % (p = 0,02), толщины МЖПд – на 34 % (p = 0,0001), толщины ЗСЛЖ – на 37 % (p = 0,00001), толщины стенки ПЖ – на 29 % (p = 0,004), индекса ММЛЖ – на 45 % (p = 0,0001), Е/Е' – на 24 % (p = 0,04) над аналогичными показателями у практически здоровых лиц (*табл. 3*). Выявленные структурно-геометрические и функциональные изменения сердца ассоциировались с достоверными морфологическими изменениями общих сонных артерий. Так, у больных ГБ были больше диаметры общих сонных артерий справа на 6,6 % (p = 0,018), слева – на 6,3 % (p = 0,044), а толщина комплекса интима-медиа ОСА справа – на 17,6 % (p = 0,014), слева – на 17,8 % (p = 0,003), чем у практически здоровых лиц (*табл. 3*).

Таблица 3. Допплер-эхокардиографические параметры и показатели интима-медиа общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью и у практически здоровых лиц

Показатель, единицы измерений	Практически здоровые, n = 15	Больные ГБ, n = 84	Достоверность различий
	M ± SD	M ± SD	p-level
САД, мм рт. ст.	120 ± 9	145 ± 25	0,000003
ДАД, мм рт. ст.	75 ± 7	87 ± 12	0,0001
ЧСС, уд/мин	75 ± 6	77 ± 12	0,778
Д ОСА справа, мм	7,16 ± 0,52	7,63 ± 1,20	0,018
ТИМ ОСА справа, μм	574 ± 112	675 ± 131	0,014
Д ОСА слева, мм	7,02 ± 0,55	7,46 ± 1,21	0,044
ТИМ ОСА лев. μм	597 ± 119	703 ± 147	0,003
Ао, см	3,00 ± 0,16	3,17 ± 0,42	0,137
РЛПд, см	3,52 ± 0,40	4,02 ± 0,56	0,002
КДР, см	4,79 ± 0,42	5,03 ± 0,58	0,140
КСР, см	2,94 ± 0,25	3,12 ± 0,42	0,075
ФВ, %	68,31 ± 5,76	66,99 ± 9,11	0,800
ТМЖПд, см	0,70 ± 0,11	0,94 ± 0,20	0,0001
ТЗСЛЖ, см	0,78 ± 0,11	1,07 ± 0,19	0,00001
ИММЛЖ, г/м^2	77 ± 21	112 ± 30	0,0001
ПЖ, см	1,96 ± 0,50	2,51 ± 3,41	0,838
Стенка ПЖ, см	0,17 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,004
НПВ, мм	15,7 ± 3,6	17,7 ± 3,6	0,061
VE МК, м/с	0,60 ± 0,15	0,55 ± 0,17	0,220
GE МК, мм рт. ст.	1,53 ± 0,72	1,30 ± 0,81	0,201
E/E', усл. ед.	6,23 ± 1,21	7,71 ± 2,55	0,040
E/A, усл. ед.	1,22 ± 0,51	0,96 ± 0,46	0,066
V Ао, м/с	0,97 ± 0,20	0,95 ± 0,20	0,773
G Ао, мм рт. ст.	3,93 ± 1,75	4,15 ± 4,13	0,789
VE ТК, м/с	0,40 ± 0,09	0,39 ± 0,07	0,922
GE ТК, мм рт. ст.	0,67 ± 0,31	0,64 ± 0,25	0,942
V АР, м/с	0,77 ± 0,08	0,81 ± 0,16	0,413
G АР, мм рт. ст.	2,43 ± 0,48	2,75 ± 1,04	0,376

Таким образом, у больных гипертонической болезнью имеет место одновременное ремоделирование сердца и сосудов. Каротидный ремоделинг характеризуется утолщением комплекса интима-медиа на 17,8 % и увеличением диаметра общих сонных артерий на 6,6 %. Кардиальный ремоделинг проявляется гипертрофией ЛЖ, дилатацией левого предсердия, увеличением конечного диастолического давления ЛЖ.

Изменения диаметров и комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных ГБ с различным индексом массы тела представлены в *таблице 4*. Больные ГБ с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением имели достоверно большие диаметры правых общих сонных артерий на 8,1 % (p = 0,016) и на 6,9 % (p = 0,039) соответственно, чем больные ГБ с нормальной массой тела. Диаметр левой общей сонной артерии был достоверно больше на 8,7 % (p = 0,012) только у больных ГБ с ИМТ по сравнению с аналогичным показателем у больных ГБ с нормальной массой тела. По показателям ТИМ ОСА с двух сторон больные ГБ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением достоверно не отличались.

Изменения структурно-геометрических и функциональных показателей сердца у больных ГБ в зависимости от индекса массы тела представлены в *таблице 4*. С увеличением индекса массы тела у больных ГБ наблюдается прогрессивное увеличение диастоличе-

Таблица 4. Допплер-эхокардиографические и сонографические показатели общих сонных артерий у больных с ГБ и разным индексом массы тела (M ± SD)

Показатель, единицы измерений	Больные ГБ с нормальной массой тела, n = 19	Больные ГБ с ИМТ, n = 34	Больные ГБ с ОЖ, n = 31	Достоверность различий		
	1	2	3	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Д ОСА справа, мм	7,16 ± 0,94	7,74 ± 0,84	7,66 ± 0,72	0,016	0,039	>0,05
ТИМ ОСА справа, μм	667 ± 130	656 ± 95	653 ± 99	>0,05	>0,05	>0,05
Д ОСА слева, мм	7,01 ± 0,96	7,62 ± 0,86	7,40 ± 0,73	0,012	>0,05	>0,05
ТИМ ОСА слева, μм	682 ± 124	678 ± 104	673 ± 83	>0,05	>0,05	>0,05
Ао, см	2,95 ± 0,24	3,19 ± 0,46	3,21 ± 0,44	>0,05	>0,05	>0,05
РЛПд, см	3,64 ± 0,50	4,03 ± 0,52	4,13 ± 0,43	>0,05	0,005	0,001
КДР, см	4,76 ± 0,53	5,01 ± 0,54	5,18 ± 0,61	>0,05	>0,05	0,012
КСР, см	2,92 ± 0,28	3,08 ± 0,44	3,26 ± 0,43	>0,05	>0,05	0,004
ФВ, %	68,58 ± 4,09	66,79 ± 13,22	66,43 ± 5,42	>0,05	>0,05	>0,05
ТМЖПд, см	0,85 ± 0,21	0,94 ± 0,16	0,94 ± 0,19	>0,05	>0,05	>0,05
ТЗСЛЖ, см	0,90 ± 0,16	1,08 ± 0,19	1,13 ± 0,16	>0,05	0,001	0,001
ИММЛЖ, г/м^2	94 ± 21	113 ± 28	116 ± 28	>0,05	0,01	0,006
ПЖ, см	2,89 ± 0,84	2,08 ± 0,57	2,00 ± 0,78	>0,05	>0,05	>0,05
Стенка ПЖ, см	0,22 ± 0,08	0,22 ± 0,03	0,23 ± 0,04	>0,05	>0,05	>0,05
НПВ, мм	16,27 ± 3,65	17,74 ± 3,60	18,91 ± 3,60	>0,05	>0,05	>0,05
VE МК, м/с	0,585 ± 0,183	0,559 ± 0,177	0,551 ± 0,159	>0,05	>0,05	>0,05
GE МК, мм рт. ст.	1,45 ± 0,86	1,28 ± 0,78	1,32 ± 0,86	>0,05	>0,05	>0,05
E/E', усл. ед.	6,95 ± 2,80	7,69 ± 2,16	8,09 ± 2,56	>0,05	>0,05	>0,05
E/A, усл. ед.	1,06 ± 0,46	0,94 ± 0,32	0,98 ± 0,59	>0,05	>0,05	>0,05
V Ао, м/с	0,91 ± 0,19	0,95 ± 0,21	0,97 ± 0,21	>0,05	>0,05	>0,05
G Ао, мм рт. ст.	3,50 ± 1,38	3,55 ± 1,46	4,03 ± 1,74	>0,05	>0,05	>0,05
VE ТК, м/с	0,40 ± 0,09	0,39 ± 0,06	0,40 ± 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
GE ТК, мм рт. ст.	0,65 ± 0,37	0,62 ± 0,18	0,67 ± 0,25	>0,05	>0,05	>0,05
V АР, м/с	0,75 ± 0,15	0,80 ± 0,14	0,83 ± 0,18	>0,05	>0,05	>0,05
G АР, мм рт. ст.	2,36 ± 0,91	2,66 ± 0,89	2,97 ± 1,11	>0,05	>0,05	>0,05

ского размера левого предсердия: при ИМТ на 10,7 % (p = 0,005) больше, чем при нормальной массе тела; а при ожирении – на 2,5 % (p = 0,001) больше, чем при ИМТ.

Аналогичные закономерности прослеживаются у больных ГБ при увеличении индекса массы тела в отношении показателей ТЗСЛЖд и ИММЛЖ. При избыточной массе тела ТЗСЛЖд на 20 % (p = 0,001) больше, чем при нормальной массе тела, а при ожирении ТЗСЛЖд на 4,6 % (p = 0,001) больше, чем при ИМТ. При избыточной массе тела ИММЛЖ на 20,2 % (p = 0,01) больше, чем при нормальной массе тела, а при ожирении ИММЛЖ на 2,7 % (p = 0,006), чем при ИМТ.

Таким образом, увеличение индекса массы тела у больных ГБ сопровождается увеличением диаметра общих сонных артерий, диастолического размера левого предсердия, толщины задней стенки и индекса массы миокарда левого желудочка.

У больных ГБ и ожирением ТИМ правой ОСА коррелировала с возрастом (r = 0,41; p = 0,02), ФВ ЛЖ (r = 0,39; p = 0,03), ТЗСЛЖд (r = 0,37; p = 0,04), E/E' (r = 0,39; p = 0,04), при этом ТИМ левой ОСА не имела корреляций ни с одним из исследуемых показателей. Диаметр правой ОСА у больных ГБ и ожирением коррелировал с диаметром аорты (r = 0,37; p = 0,04), а диаметр левой ОСА с ТЗСЛЖд (r = 0,38; p = 0,03).

У больных ГБ и избыточной массой тела ТИМ правой ОСА коррелировала с возрастом (r = 0,46; p = 0,01), а ТИМ левой ОСА – с диаметром аорты (r = 0,40; p = 0,02) и диаметром левой ОСА (r = 0,39; p = 0,02). Диаметр правой ОСА у больных ГБ и ИМТ коррелировал с величиной САД (r = 0,38; p = 0,02), а диаметр левой ОСА – с величиной ДАД (r = 0,36; p = 0,03) и диаметром аорты (r = 0,43; p = 0,01).

У больных ГБ с нормальной массой тела ТИМ правой ОСА коррелировала с диастолическим размером левого предсердия (r = 0,51; p = 0,02), массой тела (r = 0,57; p = 0,01); ТИМ левой ОСА – с массой тела (r = 0,48; p = 0,04), ИМТ (r = 0,61; p = 0,01) и диаметром аорты (r = 0,51; p = 0,02). Диаметр правой ОСА коррелировал с пульсовым давлением (r = 0,54; p = 0,01), диастолическим размером левого предсердия (r = 0,51; p = 0,02), ИММЛЖ (r = 0,46; p = 0,04), ростом (r = 0,59; p = 0,01), массой тела (r = 0,62; p = 0,01), площадью поверхности тела (r = 0,51; p = 0,03).

Поскольку ТИМ общих сонных артерий коррелировала с толщиной задней стенки и индексом массы миокарда ЛЖ у больных ГБ, представляло интерес изучение зависимости толщины комплекса интима-медиа от типов геометрии левого желудочка. Распределение больных ГБ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением по типам геометрии левого желудочка представлено в *таблице 5*.

При нормальной массе тела удельный вес больных ГБ с нормальной геометрией ЛЖ составил 42,1 % (n = 8), с концентрическим ремоделированием – 10,5 % (n = 2), с эксцентрической гипертрофией – 31,6 % (n = 6), с концентрической гипертрофией – 15,8 % (n = 3).

При избыточной массе тела удельный вес боль-

ных ГБ с нормальной геометрией ЛЖ составил 38,2 % (n = 13), с концентрическим ремоделированием – 5,9 % (n = 2), с эксцентрической гипертрофией – 26,5 % (n = 9), с концентрической гипертрофией – 29,4 % (n = 10).

Удельный вес больных ГБ и ожирением с нормальной геометрией ЛЖ составил 16,1 % (n = 5), с концентрическим ремоделированием – 19,4 % (n = 6), с эксцентрической гипертрофией – 48,4 % (n = 15), с концентрической гипертрофией – 16,1 % (n = 5).

Из *таблицы 5* видно, что у больных ГБ с ожирением имеет место достоверное уменьшение удельного веса лиц с нормальной геометрией ЛЖ по сравнению с больными ГБ с нормальной массой тела (16,1 % против 42,1 %; p = 0,047), и тенденция к увеличению числа лиц с эксцентрической гипертрофией (48,4 % против 31,6 %; p = 0,271).

При изучении связи морфологических изменений сонных артерий с типами геометрии ЛЖ выявлены достоверные различия показателей только для ТИМ левой ОСА у больных ГБ с ожирением (*рис. 1, табл. 6*). ТИМ левой ОСА у больных ГБ с нормальной и избыточной массой тела (*табл. 7, табл. 8*) не имела достоверных различий при разных типах геометрии ЛЖ. Диаметры обеих общих сонных артерий, ТИМ правой ОСА также достоверно не отличались при разных типах геометрии ЛЖ у больных ГБ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Из *таблицы 6* видно: у больных ГБ с ожирением минимальная толщина комплекса интима-медиа (604 ± 31 μм) имела место при нормальном типе геометрии ЛЖ и достоверно (p = 0,023) увеличилась практически на 100 μм при эксцентрической гипертрофии, составив 703 ± 93 μм.

Достоверных различий толщины комплекса интима-медиа левой ОСА у больных ГБ с избыточной массой тела с различными типами геометрии ЛЖ не обнаружено (*табл. 7*).

Отсутствовали достоверные различия толщины комплекса интима-медиа левой ОСА и у больных ГБ с нормальной массой тела с различными типами геометрии ЛЖ (*табл. 8*).

Таким образом, достоверное увеличение ТИМ левой ОСА наблюдается только у больных ГБ с ожирением, имеющих эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

Многочисленными исследованиями установлены взаимоотношения сердечно-сосудистых факторов риска с изменениям ТИМ. Традиционные факторы риска, такие как мужской пол [14], возраст [4], избыточный вес [6], повышенное артериальное давление [4,15], высокий уровень холестерина в крови [15], сахарный диабет [7,13] ассоциируются с увеличением ТИМ каротидных артерий. При этом повышенный уровень артериального давления является основной детерминантой увеличения ТИМ [3]. Эти данные согласуются с предположением, что повреждение сосудистой стенки давлением (преимущественно САД) повышает ее восприимчивость к ЛПНП-опосредованному атерогенезу [15].

P. Pauletto et al. (1999) обнаружили увеличение ТИМ в бифуркации общей и внутренней сонной артерии, что объясняет, с точки зрения авторов, уменьшение растяжимости сосудистой стенки до уровня бифуркации

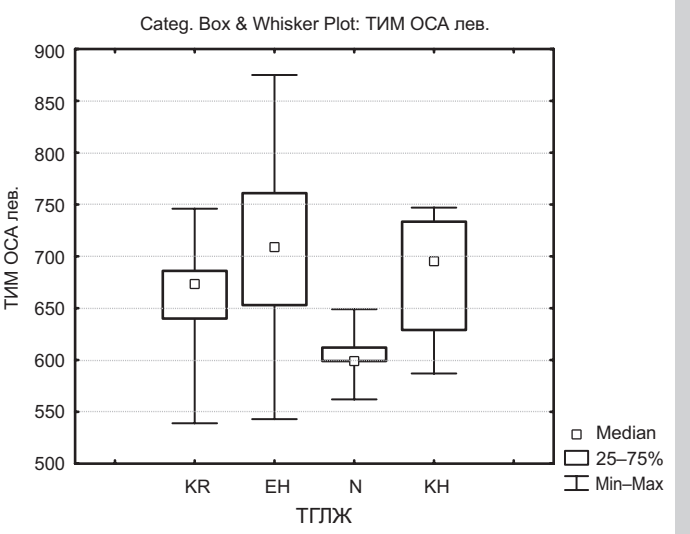


Рис. 1. ТИМ левой ОСА у больных ГБ и ожирением при разных типах геометрии ЛЖ.

ТГЛЖ: типы геометрии левого желудочка; **N**: нормальная геометрия ЛЖ; **KR**: концентрическое ремоделирование ЛЖ; **EH**: эксцентрическое ремоделирование ЛЖ; **KH**: концентрическая гипертрофия ЛЖ.

Таблица 5. Распределение больных ГБ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением по типам геометрии левого желудочка, % (n).

Типы геометрии левого желудочка	Больные гипертонической болезнью, n = 84		
	Нормальная масса тела, n = 19	Избыточная масса тела, n = 34	Ожирение, n = 31
Нормальная геометрия	42,1 % (8)	38,2 % (13)	16,1 % (5) *
Концентрическое ремоделирование	10,5 % (2)	5,9 % (2)	19,4 % (6)
Эксцентрическая гипертрофия	31,6 % (6)	26,5 % (9)	48,4 % (15)
Концентрическая гипертрофия	15,8 % (3)	29,4 % (10)	16,1 % (5)

*: различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группой с нормальной массой тела.

Таблица 6. Изменения ТИМ левой ОСА в зависимости от типа геометрии левого желудочка у больных ГБ с ожирением

Типы геометрии ЛЖ и величина ТИМ (M ± SD)		Достоверность различий			
		{1}	{2}	{3}	{4}
Концентрическое ремоделирование 660 ± 69 μм	{1}		0,266798	0,257006	0,677907
Эксцентрическая гипертрофия 703 ± 93 μм	{2}	0,266798		0,022783	0,626626
Нормальная геометрия 604 ± 31 μм	{3}	0,257006	0,022783		0,158920
Концентрическая гипертрофия 681 ± 70 μм	{4}	0,677907	0,626626	0,158920	

Таблица 7. Изменения ТИМ левой ОСА в зависимости от типа геометрии левого желудочка у больных ГБ с избыточной массой тела.

Типы геометрии ЛЖ и величина ТИМ (M ± SD)		Достоверность различий			
		{1}	{2}	{3}	{4}
Концентрическая гипертрофия, 666 ± 96 μм	{1}		0,760989	0,962335	0,109655
Эксцентрическая гипертрофия, 680 ± 117 μм	{2}	0,760989		0,782107	0,156558
Нормальная геометрия, 668 ± 105 μм	{3}	0,962335	0,782107		0,108366
Концентрическое ремоделирование, 799 ± 62 μм	{4}	0,109655	0,156558	0,108366	

Таблица 8. Изменения ТИМ левой ОСА в зависимости от типа геометрии левого желудочка у больных ГБ с нормальной массой тела

Типы геометрии ЛЖ и величина ТИМ (M ± SD)		Достоверность различий			
		{1}	{2}	{3}	{4}
Нормальная геометрия, 652 ± 130 μм	{1}		0,814758	0,803926	0,194431
Концентрическая гипертрофия, 669 ± 124 μм	{2}	0,814758		0,972312	0,333390
Эксцентрическая гипертрофия, 666 ± 64 μм	{3}	0,803926	0,972312		0,268919
Концентрическое ремоделирование, 767 ± 33 μм	{4}	0,194431	0,333390	0,268919	

сонной артерии [3].

В ряде исследований [7, 8,10] выявлена прямая связь между изменения массы левого желудочка, типом геометрии ЛЖ и ТИМ. С точки зрения [11], сосудистый импеданс в основном зависит от механических свойств артериальной системы и может лучше указывать на постнагрузку левого желудочка.

H. E. Park et al. (2013) исследовали взаимосвязь геометрии ЛЖ с изменениями структуры сонной артерии. Аномальная геометрия левого желудочка, по мнению авторов, у пациентов с гипертонической болезнью является результатом адаптации ЛЖ к гемодинамическим, гуморальным и гормональным изменениям, сопровождающим системную гипертензию. При этом пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ имели более высокие показатели ТИМ и низкую растяжимость сонной артерии, чем больные с эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием [10]. Авторы выявили следующую зависимость – каротидная ТИМ увеличивалась с изменением геометрии ЛЖ в таком порядке: нормальная геометрия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия. Последняя ассоциировалась со сниженной систолической и диастолической функцией левого желудочка.

В нашем исследовании максимальное утолщение комплекса интима-медиа имело место у больных гипертонической болезнью с ожирением и ассоциировалось с эксцентрической гипертрофией ЛЖ.

В работе [5] изучено влияние ожирения и связанных с ожирением факторов (массы тела, метаболических нарушений и воспаления) на субклинический каротидный атеросклероз, оцененный по толщине комплекса интима-медиа. При этом выявлена прямая связь между индексом массы тела и ТИМ. У пациентов с избыточным весом увеличение ТИМ может указывать на ранние стадии атеросклероза [6]. Мы намеренно исключили из исследования пациентов с ТИМ более 900 μм и бляшками в сонных артериях, чтобы оценить влияние гипертензии и ожирения (а не атеросклероза) на каротидный ремоделинг.

Исследование Jyri O. Toikka [9] подтвердило факт увеличения ТИМ уже при легкой гипертензии, а также у молодых мужчин с бессимптомным течением гипертензии.

Himanshu Khutan et al. (2017) выявили зависимость ТИМ от длительности гипертонической болезни, возраста, гипертрофии левого желудочка. Авторы также подчеркивают, что гипертрофия ЛЖ и изменения артериальной стенки происходят одновременно, и поэтому лечение гипертонии не должно ограничиваться только контролем АД, но также должно включать контроль состояния сонных артерий [12].

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью имеет место одновременное кардиальное и сосудистое ремоделирование. Каротидный ремоделинг характеризуется утолщением комплекса интима-медиа на 17,8 % и увеличением диаметра общих сонных артерий на 6,6 %. Ремоделирование сердца проявляется гипертрофией ЛЖ, дилатацией левого предсердия, увеличением конечного диастолического давления ЛЖ.

2. Увеличение индекса массы тела у больных ГБ сопровождается увеличением диаметра общих сонных артерий, диастолического размера левого предсердия, толщины задней стенки и индекса массы миокарда левого желудочка. У больных ГБ с нормальной массой тела ТИМ правой ОСА коррелировала с массой тела ($r = 0,57$; $p = 0,01$); ТИМ левой ОСА – с массой тела ($r = 0,48$; $p = 0,04$) и ИМТ ($r = 0,61$; $p = 0,01$). У больных ГБ и ожирением ТИМ правой ОСА коррелировала с возрастом ($r = 0,41$; $p = 0,02$), ФВ ЛЖ ($r = 0,39$; $p = 0,03$), ТЗСЛЖд ($r = 0,37$; $p = 0,04$), E/E' ($r = 0,39$; $p = 0,04$).

3. Достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа левой общей сонной артерии наблюдается только у больных ГБ с ожирением, имеющих эксцентрическую гипертрофию по сравнению с нормальной геометрией левого желудочка.

Список литературы

[1] Carotid Artery IMT, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in Males and Females / C.M. Cromwell, K.R. Aichele, J.E. Oakman, et al. // Int. J. Exerc. Sci. – 2016. – Vol. 9. – P. 482–490.

[2] Prevention Conference V: Beyong secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III / P. Greenland, J. Abrams, F.P. Aurigemma, et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 16–22.

[3] Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives / P. Pauletto, P. Palatini, S. Da Ros, et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1231–7.

[4] Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients / C.L. Li, L. Liu, J.R. Wang, J. Yang // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2017. – Vol. 21. – P. 5451–5455.

[5] Intima-media thickness in severe obesity: links with BMI and metabolic status but not with systemic or adipose tissue inflammation / E. Dalmas, J.F. Kahn, P. Giral, et al. // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – P. 3793–802.

[6] Sameeah A.R. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults / A.R. Sameeah, A.M. Sarbast // Sultan. Qaboos. Univ. Med. J. – 2015. – Vol. 15. – P. e344–e350.

[7] Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Left Ventricular Mass in Type 1 Diabetes: results from the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study / H. Chahal, J.C. Backlund, P.A. Cleary, et al. // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110. – P. 1534–1540.

[8] Left ventricular remodeling, carotid intima-media thickness and endothelial fuction in untreated hypertensive patients / E.V. Shlyakhto, A.O. Conrady, O.G. Rudomanov, et al. // Am. J. Of Med. – 2004. – Vol. 17. – P. S86.

[9] Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension / J.O. Toikka, H. Laine, M. Ahotupa, et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 929–33.

[10] Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients / H.E. Park, T.J. Youn,

H.K. Kim, et al. // J. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol. 27. – P. 7–12.
[11] Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / P. Boutouyrie, S. Laurent, X. Girerd, et al. // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 651–9.
[12] Study of carotid intimal medial thickness in essential hypertension with or without left ventricular hypertrophy / H. Khutan, S. Aggarwal, K.S. Kajal, et al. // Ann. Afr. Med. – 2017. – Vol. 16. – P. 192–195.
[13] Intima-media thickness and left ventricle remodeling in patients with prehypertension and impaired glucose tolerance / R.Y. Wang, Q. Guo, X. Yang, et al. // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2011. – Vol. 39. – P. 1105–9.
[14] Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention / Y. Appelman, B.B. van Rijn, M.E. Ten Haaf, et al. // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241. – P. 211–8.
[15] Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a test of the "response to injury" hypothesis of atherosclerosis / P. Sun, K.M. Dwyer, C.N. Merz, et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 2005–10.
[16] Intima-media thickness, a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk / A. Simon, J. Gariepy, G. Chironi, et al. // Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 159–6.

References

[1] Cromwell, C., Aichele, K., Oakman, J., Neal, M., Lenzo, J., Perez, A., et al. (2016). Carotid Artery IMT, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in Males and Females. *International Journal of Exercise Science*, 9(4), 482–490.
[2] Greenland, P., Abrams, J., Aurigemma, F., Bond, M., Clark, L., Criqui, M., et al. (2000). Prevention Conference V: Beyong secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III. *Circulation,* 101(1), 16–22.
[3] Pauletto, P., Palatini, P., Da Ros, S., Pagliara, V., Santipolo, N., Baccillieri, S., et al. (1999). Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 19(5), 1231–7. doi: 10.1161/01.ATV.19.5.1231.
[4] Li, C., Liu, R., Wang, J., & Yang, J. (2017). Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 21(23), 5451–5455. doi: 10.26355/eurrev_201712_13934.
[5] Dalmas, E., Kahn, J., Giral, P., Abdennour, M., Bouillot, J., Fellahi, S., et al. (2013). Intima-media thickness in severe obesity: links with BMI and metabolic status but not with systemic or adipose tissue inflammation. *Diabetes Care,* 36(11), 3793–802. doi: 10.2337/dc13-0256.
[6] Sameeah, A., & Sarbast, A. (2015). Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults. *Sultan Qaboos University Medical Journal,* 15(3), e344–e350. doi: 10.18295/squmj.2015.15.03.007.
[7] Chahal, H., Backlund, J., Cleary, P., Lachin, J., Polak, J., Lima, J., et al. (2012). Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Left Ventricular Mass in Type 1 Diabetes: results from the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *American Journal of Cardiology*, 110(10), 1534–1540. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.014.
[8] Shlyakhto, E., Conrady, A., Rudomanov, O., Zaharov, D., & Vahrameeva, N. (2004). Left ventricular remodeling, carotid intima-media thickness and endothelial fuction in untreated hypertensive patients. *American Journal of Hypertension,* 17(5), S86. doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.03.220.
[9] Toikka, J., Laine, H., Ahotupa, M., Haapanen, A., Viikari, J., Hartiala, J., & Raitakari, O. (2000). Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension*, 36(6), 929–33. doi: 10.1161/01.HYP.36.6.929. ·
[10] Park, H., Youn, T., Kim, H., Kim, Y., Sohn, D., Oh, B., et al. (2013). Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension,* 27(1), 7–12. doi: 10.1038/jhh.2011.115.
[11] Boutouyrie, P., Laurent, S., Girerd, X., Benetos, A., Lacolley, P., Abergel, E., & Safar, M. (1995). Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension,* 25, 651–9. doi: 10.1161/01.HYP.25.4.651.
[12] Khutan, H., Aggarwal, S., Kajal, K., Garg, R., Kaur, R., & Kaur, A. (2017). Study of carotid intimal medial thickness in essential hypertension with or without left ventricular hypertrophy. *Annals of African Medicine,* 16(4), 192–195. doi: 10.4103/aam.aam_9_17.
[13] Wang, R., Guo, Q., Yang, X., Wang, R., & Huang, S. (2011). Intima-media thickness and left ventricle remodeling in patients with prehypertension and impaired glucose tolerance. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi,* 39(12), 1105–9.
[14] Appelman, Y., van Rijn, B., Ten Haaf, M., Boersma, E., & Peters, S. (2015). Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis,* 241(1), 211–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027.
[15] Sun, P., Dwyer, K., Merz, C., Sun, W., Johnson, C., Shircore, A., & Dwyer, J. (2000). Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a test of the "response to injury" hypothesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 20(8), 2005–10.
[16] Simon, A., Gariepy, J., Chironi, G., Megnien, J. L., & Levenson, J. (2002). Intima-media thickness, a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Hypertension,* 20(2), 159–69. doi: 10.1097/00004872-200202000-00001.

Сведения об авторах:
Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Матсалаева В. А., студентка 5 курса медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Лихасенко И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Матсалаева В. А., студентка 5 курсу медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Лихасенко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Matsalaeva V. A., a fifth-year student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant, Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Likhasenko I. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.12.2017
Після доопрацювання / Revised: 29.12.2017
Прийнято до друку / Accepted: 09.01.2018

УДК: 616-036.86:616.12-008331.1:159.923:371.214.114

Когнітивні функції та їхній вплив на обмеження життєдіяльності в навчанні та застосуванні знань у хворих на артеріальну гіпертензію

С. Я. Яновська

ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсульт, когнітивні функції, інтелектуальна інвалідність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 12–18

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121607

E-mail: svitlanayanovskaya@gmail.com

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найважливіших медико-соціальних проблем у зв'язку з високим рівнем захворюваності, інвалідності та смертності населення в Україні.

Мета роботи – визначити вплив когнітивних функцій на обмеження життєдіяльності в навчанні та застосуванні знань у хворих на АГ.

Матеріали та методи. Обстежили 139 хворих на есенціальну АГ II та III стадій із наслідками перенесеного інсульту у віці 30–59 років. Пацієнтів поділили на 2 групи: перша – хворі на АГ II стадії (29 осіб) і друга група – хворі на АГ III стадії (110 осіб). Середній вік пацієнтів з АГ II стадії – 43,1 ± 3,1, з АГ III стадії – 45,3 ± 5,6 року. Психологічне обстеження й визначення обмежень життєдіяльності здійснили за загальноприйнятими методиками. Статистичне опрацювання виконали в системах Microsoft Excel та Ascess, результати кореляційного аналізу описували за рівнем вірогідності $p < 0,05$.

Результати. Легкі когнітивні порушення виявлені в усіх хворих на АГ II стадії, а при III стадії помірні – у 25,8 % та легкі – в 74,2 % випадків. Найзначніші ураження когнітивних функцій серед осіб з АГ II та III стадій визначались у пам'яті (44,4 і 97,3 %), в увазі (77,8 і 90,6 %), в інтелекті (44,4 і 75,6 %) та в мисленні (44,4 і 64,9 % випадків). У хворих на АГ III стадії після перенесеного мозкового інсульту суттєво збільшувались обмеження життєдіяльності при використанні зору та слуху, концентрації уваги та у процесі мислення, під час вирішення простих і складних проблем. Цьому сприяло збільшення їхньої емоційної нестійкості, нонконформізму, бажання представити себе у «вигідному світлі», тривоги, депресивних і паранойяльних тенденцій, сенситивного, егоцентричного, анозогнозичного реагування на захворювання та зменшення ефективності роботи, загострення збудливої акцентуації характеру, порушення короткотривалої та довготривалої слухової, образної, зорової та змістовної пам'яті, контролю експресії, розуміння, керування своїми та чужими емоціями, міжособистісного й внутрішньоособистісного емоційного інтелекту та логічного мислення.

Висновки. Дослідження особистісних і характерологічних рис, внутрішньої картини хвороби та когнітивних функцій є необхідними для об'єктивізації психоемоційних порушень у хворих на АГ після перенесеного інсульту, у зв'язку з чим вони повинні стати обов'язковими у практиці медико-соціальної експертизи при цій патології.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, когнитивные функции, интеллектуальная недееспособность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 12–18

Когнитивные функции и их влияние на ограничение жизнедеятельности в обучении и применении знаний у больных артериальной гипертензией

С. Я. Яновская

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности населения в Украине.

Цель работы – определить влияние когнитивных функций на ограничения жизнедеятельности в обучении и применении знаний у больных АГ.

Материалы и методы. Обследовано 139 больных эссенциальной АГ II и III стадии с последствиями перенесенного инсульта в возрасте 30–59 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – больные АГ II стадии (29 человек) и вторая группа – больные АГ III стадии (110 человек). Средний возраст пациентов с АГ II стадии – 43,1 ± 3,1, с АГ III стадии – 45,3 ± 5,6 года. Психологическое обследование и определение ограничений жизнедеятельности проводили по общепринятым методикам. Статистическую обработку осуществляли в системах Microsoft Excel и Ascess, результаты корреляционного анализа описывали при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты. Легкие когнитивные нарушения выявлены у всех больных АГ II стадии, а при III стадии умеренные – в 25,8 % и легкие – в 74,2 % случаев. Значительные поражения когнитивных функций среди лиц с АГ II и III стадий определялись в памяти (44,4 и 97,3 %), во внимании (77,8 и 90,6 %), в интеллекте (44,4 и 75, 6 %) и в мышлении (44,4 и 64,9 % случаев). У больных АГ III стадии после перенесенного мозгового инсульта существенно увеличивались ограничения жизнедеятельности при использовании зрения и слуха, при концентрации внимания и в процессе мышления, при решении простых и сложных проблем. Этому способствовали повышение их эмоциональной неустойчивости, нонконформизма, желания представить себя в «выгодном свете», тревоги, депрессивных и паранойяльных тенденций, сенситивного, эгоцентрического, анозогнозичного реагирования на заболевание, заострение возбудимой акцентуации характера и уменьшение эффективности работы, обострение возбудимой акцентуации характера, нарушение кратковременной и долговременной слуховой, образной, зрительной и содержательной памяти, контроля экспрессии, понимания и управления своими и чужими эмоциями, межличностного и внутриличностного эмоционального интеллекта и логического мышления.

Выводы. Исследования личностных и характерологических черт, внутренней картины болезни и когнитивных функций необходимы для объективизации психоэмоциональных нарушений у больных АГ после перенесенного инсульта, в связи с чем они должны стать обязательными в практике медико-социальной экспертизы при этой патологии.

Cognitive functions and their effect on disability in learning process and knowledge application in patients with arterial hypertension

S. Ya. Yanovska

Key words: hypertension, stroke, cognition, disability intellectual.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 12–18

Arterial hypertension (AH) is one of the most important medical and social problems due to the high incidence, disability and mortality of the population in Ukraine.

The aim of the investigation is to determine the influence of cognitive functions on disability in learning process and knowledge application in patients with hypertension.

Materials and methods. 139 patients with essential AH of II and III st. (with the consequences of a stroke) at the age of 30–59 were examined. The patients were divided into 2 groups: the first group – patients with AH, stage II (29 patients) and the second group – patients with AH, stage III (110 patients). An average age of the patients with stage II was 43.1 ± 3.1, with stage III – 45.3 ± 5.6. Psychological examination and disability tests were carried out according to generally accepted methods. Statistical processing was performed in Microsoft Excel and Ascess, the results of the correlation analysis were described at a confidence level of $P < 0.05$.

Results. Light cognitive impairments were detected in all patients with stage II, stage III AH patients had moderate impairments – 25.8 % of cases and light ones – 74.2 % of cases. Significant cognitive functions affects among patients with AH stage II and stage III were determined in memory (44.4 and 97.3 %), attention (77.8 and 90.6 %), intellect (44.4 and 75.6 %) and mental process (44.4 and 64.9 % of cases). Patients with stage III AH after a stroke had significant problems with their eyesight and hearing, concentration of attention and process of thinking, solving simple and complex problems. Moreover, a number of the following factors have contributed to the above-mentioned condition: emotional instability, nonconformity, desire to present themselves in a "favorable light", anxiety, depressive and paranoid tendencies, sensitive, egocentric, anosognotic response to the disease, exacerbation of accentuation of an excitable nature and low work efficiency, acute accentuation of personality traits, impairment of short- and long-term speech, auditory, imaginative, visual and informative memory, control of expression of understanding and emotions, interpersonal and internal personal emotional intelligence and logical thinking.

Conclusions. The study of personality and character traits, the internal picture of the disease and cognitive functions are essential to determine psychoemotional disorders in patients with AH after a stroke. Therefore, such research in the practice of medical and social expertise in this pathology is obligatory.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найважливіших медико-соціальних проблем в Україні внаслідок чималої поширеності та частих серцево-судинних ускладнень і когнітивного дефіциту, що визначає високий рівень захворюваності, обмеження життєдіяльності та смертності [24].

Погіршення якості життя при АГ, особливо після інсульту, асоціюється з безліччю факторів, серед них когнітивні порушення (КП) посідають одне з провідних місць. КП – поширені постінсультні ускладнення, котрі дуже часто пізно діагностуються та мають схильність до прогресування, що з часом призводить до когнітивного дефіциту. Одним із доволі поширених патогенетичних факторів формування та розвитку когнітивних порушень є АГ, особливо її тривалий перебіг, який призводить до різних ступенів ураженості КП, а цереброваскулярна патологія на тлі АГ є однією з головних причин зниження пізнавальних процесів [22]. Протягом трьох років після інсульту у 50 % хворих, які не мали клінічних проявів КП, відзначаються такі порушення, а через 6 років вони вже діагностуються в 80 % випадків [8].

КП у хворих після перенесеного мозкового інсульту призводять до обмеження їхньої життєдіяльності. Визначення наявності та характеру когнітивної дисфункції, її впливу на обмеження життєдіяльності у хворих на АГ після перенесеного інсульту передовсім є необхідним для встановлення факту наявності інвалідності та розроблення індивідуальних програм реабілітації інваліда. Когнітивна дисфункція – це порушення однієї чи декількох когнітивних функцій (пам'яті, праксису, гнозису, мовлення, регуляції довільної діяльності) внаслідок певного захворювання.

Із запровадженням Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (МКХ-X) виділено категорії: легкі, помірні та виражені КП. КП поділяються на легкі (збереження можливості жити самостійно), помірні (необхідність обслуговування незначною мірою) та з розвитком судинної деменції (повна неможливість самообслуговування) [18]. Вираженими КП, до яких належить деменція, є такі, що викликають чималі труднощі в повсякденній діяльності пацієнта. Помірні когнітивні порушення (ПКП) не змінюють буденну діяльність, але можуть негативно впливати на найскладніші види активності. Легкі когнітивні порушення (ЛКП) відзначаються суб'єктивно, але не заважають професійній, соціальній і побутовій адаптації пацієнта [4]. Сьогодні в Україні у практиці медико-соціальної експертизи визначають тільки виражені КП, а помірні та легкі не враховуються під час оцінювання обмежень життєдіяльності.

З позиції Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) розумові функції вивчають серед функцій організму [16]. Впровадження МКФ в Україні визначило необхідність вивчення та об'єктивізації когнітивних функцій (глобальних і специфічних розумових функцій) поряд із вивченням структур і функцій організму, активності та участі, факторів контексту, особливо в практиці медико-соціальної експертизи. У розділі розумових функцій перераховуються функції мозку: глобальні (свідомість, сила та спонукання) й специфічні розумові функції (пам'ять, мова та обчислення). Серед глобальних розумових функцій виділяють функції свідомості, орієнтації, інтелектуальні, глобальні психосоціальні, темперамент і особистісні, вольові та спонукальні, функції сну. Під час вивчення специфічних розумових функцій оцінюють увагу, пам'ять, сприйняття, емоції, мислення, психомоторні, пізнавальні функції високого рівня, розумові функції мови та послідовних складних рухів, функції обчислення, самовідчуття й відчуття часу [16].

Однак проблемі оцінювання обмеження життєдіяльності та впливу на неї когнітивних функцій у хворих на АГ із мозковим інсультом у науковій літературі приділено недостатньо уваги.

Мета роботи

Визначити вплив когнітивних функцій на обмеження життєдіяльності в навчанні та застосуванні знань у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали і методи дослідження

На базі ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України» здійснили дослідження, котре включало 139 хворих на есенціальну АГ II та III стадій у пізній відновний період або з наслідками перенесеного інсульту у віці 30–59 років.

Усіх пацієнтів, яких обстежували, поділили на 2 групи спостережень: перша група – хворі на АГ II стадії (29 осіб), і друга група – хворі на АГ III стадії (110 осіб), серед них 50 осіб – із наслідками мозкового інсульту в лівій півкулі, 44 – у правій, 16 хворих – із наслідками мозкового інсульту в вертебробазилярному басейні (ВББ). Середній вік пацієнтів з АГ II стадії – 43,1 ± 3,1, з АГ III стадії – 45,3 ± 5,6 року. Серед обстежених було 59,7 % чоловіків і 40,3 % жінок. У обстежених хворих після перенесеного інсульту минуло в середньому 4,4 ± 1,8 року.

Дослідження уваги здійснили за допомогою «Методики Мюнстерберга» [15], «Таблиць Шульте» [25], «Коректурної таблиці Бентона» [11]. Дослідження пам'яті – з використанням тестів: «Образна пам'ять» [19], «Зорова пам'ять» [7], «Змістовна пам'ять» [6], «Об'єм короткострокової пам'яті» [3], «Запам'ятовування 10 слів» (А. Р. Лурія) [5]. Загальні розумові здібності досліджували за допомогою «Короткого орієнтовного тесту (КОТ)» [10]; процеси мислення – з використанням методик «Виділення істотних ознак» [1], «Методики Еббінгауза» [13], «Виключення зайвого» [2], «Простих аналогій» [23]. Акцентуації характеру пацієнтів визначали за «Методикою Г. Шмішека для визначення акцентуацій характеру» [12], особистісні особливості – за «Методикою Міні-мульт» (Скорочений багатофакторний опитувальник для дослідження особистості – СБОО) [14], характерологічні риси – за «Багатофакторною особистісною методикою Р. Кеттела» [17], типи ставлення до хвороби (ТСХ) – за «Особистісним опитувальником НДПНІ імені В. М. Бехтерєва (Методика ЛОБІ)» [21]. За «Опитувальником емоційного інтелекту «ЕмІн» Д. В. Люсіна» встановлювали особливості емоційного інтелекту [20]. Статистичне опрацювання здійснили після створення комп'ютерної бази даних у системах Microsoft Excel та Ascess за допомогою персональної ЕОМ із обчисленням t-критерію Стьюдента для порівняння середніх величин. Виконали кореляційний аналіз Спірмена. Описували тільки ті результати, що вірогіднимі за умов $p < 0,05$ [9].

Результати та їх обговорення

Під час оцінювання когнітивних функцій хворих на АГ найінформативнішими були: щодо уваги – ефективність роботи, об'єм динамічної уваги та індекс втомлюваності уваги; щодо пам'яті – об'єм короткотривалої пам'яті, короткотривала мовленнєво-слухова, змістовна й образна пам'ять; щодо мислення – розуміння логічних зв'язків між поняттями, продуктивність мислення, розрізнення різнорідних понять, інтегральний показник загальних розумових здібностей, рівень логічного мислення; в емоційному інтелекті – розуміння своїх і чужих емоцій, міжособистісний емоційний інтелект, розуміння тільки своїх емоцій, інтегральний рівень загального емоційного інтелекту, внутрішньоособистісний емоційний інтелект. Їхні порушення призводили до суттєвих обмежень у хворих на АГ у навчанні та використанні знань.

МКФ пропонує в навчанні та застосуванні знань оцінювати у хворих використання органів почуттів, базисних навичок під час навчання, придбання практичних навичок, використання знань, вирішення проблем, загальні завдання та вимоги, виконання повсякденного розкладу, подолання стресу [16].

У домені навчання та застосування знань найінформативнішими серед обстежених нами пацієнтів були: рішення простих (16,1) і складних (13,4) проблем, увага (16,0), використання зору (14,3) та слуху (12,4), самостійне виконання окремих завдань (14,3), багатопланових (13,4) і складних (11,5) завдань, можливість читання (11,7), ухвалення рішень (11,5). У хворих на АГ III стадії в пізній відновний період після перенесеного мозкового інсульту вірогідно зростали обмеження життєдіяльності при використанні зору та слуху, під час концентрації уваги та у процесі мислення, вирішення простих і складних проблем.

У осіб з АГ II стадії вирішення простих проблем як можливість використання знань залежали від меланхолічного ($r = 0,8$) типу ставлення до хвороби (ТСХ), тоді як у хворих із перенесеним інсультом – від збудливої ($r = 0,483$), гіпертимної ($r = -0,363$) акцентуацій характеру, меланхолічного ($r = 0,578$), анозогнозичного ($r = -0,411$) ТСХ, емоційної нестійкості ($r = 0,427$), тривожності ($r = -0,376$), нонконформізму ($r = -0,378$), напруженості ($r = -0,403$), низького самоконтролю ($r = 0,334$), D-депресії ($r = 0,375$), Ну-істерії ($r = 0,359$), бажання представити себе у «вигідному світлі» ($r = -0,538$), об'єму короткотривалої пам'яті ($r = -0,342$), контролю експресії ($r = -0,343$), внутрішньоособистісного емоційного інтелекту ($r = -0,35$), керування своїми та чужими емоціями ($r = -0,371$), ($p < 0,05$ для всіх відзначених вище показників).

Під час вирішення складних проблем у пацієнтів з АГ II стадії мали значення їх підпорядкованість ($r = 0,856$), консерватизм ($r = 0,877$), бажання представити себе у «вигідному світлі» ($r = 0,856$), гіпертимна ($r = -0,842$) та емотивна ($r = -0,749$) акцентуації характеру, Ма-гіпоманія ($r = -0,934$), адаптація уваги ($r = 0,851$), рівень логічного мислення ($r = 0,831$), зорова пам'ять ($r = -0,744$). На вирішення складних проблем в осіб із мозковим інсультом впливали іпохондричний ($r = 0,387$), меланхолічний ($r = 0,602$), апатичний ($r = 0,451$), неврастенічний ($r = 0,388$), егоцентричний ($r = 0,571$), ейфорійний ($r = -0,368$) ТСХ, емоційна нестійкість ($r = 0,43$), тривожність ($r = -0,39$), нонконформізм ($r = -0,405$), бажання представити себе у «вигідному світлі» ($r = -0,35$), D-депресія ($r = 0,392$), Sc-шизоїдність

(r = 0,406), гіпертимна (r = -0,377) акцентуація характеру, ефективність роботи (r = 0,421), короткотривала (r = -0,351), змістовна (r = -0,33) та об'єм короткотривалої (r = -0,361) пам'яті, розуміння (r = -0,592) і керування чужими емоціями (r = -0,43), міжособистісний емоційний інтелект (r = -0,552).

На увагу під час застосування знань у хворих на АГ II стадії впливала Ра-паранойяльність (r = -0,804), тоді як увазі в осіб з АГ III стадії сприяли збудлива (r = 0,404), тривожна (r = 0,602), демонстративна (r = -0,47), гіпертимна (r = -0,423) акцентуації характеру, іпохондричний (r = 0,375), меланхолічний (r = 0,623), обсесивно-фобічний (r = 0,46), ейфоричний (r = -0,468), анозогнозичний (r = -0,508) ТСХ, емоційна нестійкість (r = 0,517), боязливість (r = 0,347, p = 0,08), підозрілість (r = -0,35), тривожність (r = -0,338), нонконформізм (r = -0,448), напруженість (r = -0,454), бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = 0,554), Hs-іпохондрія (r = 0,438), D-депресія (r = 0,612), Ну-істерія (r = 0,527), Pd-психопатія (r = 0,443), Ра-паранойяльність (r = 0,447), Sc-шизоїдність (r = 0,456), ефективність роботи (r = 0,427), образна (r = -0,352) і змістовна пам'ять (r = -0,506), розуміння (r = -0,49) і керування чужими емоціями (r = -0,52), розуміння (r = -0,562) і керування своїми емоціями (r = -0,464), контроль експресії (r = -0,36), міжособистісний (r = -0,531) і внутрішньоособистісний емоційний інтелект (r = -0,581), розуміння (r = -0,594) і керування (r = -0,54) своїми та чужими емоціями, інтегральний рівень загального емоційного інтелекту (r = -0,588) і логічного мислення (r = -0,426), розуміння логічних зв'язків і відносин між поняттями (r = -0,334).

Використання зору під час оволодіння знаннями у хворих на АГ II стадії від когнітивних функцій не залежить, тоді як в осіб із перенесеним інсультом на використання зору впливали: короткотривала пам'ять (r = 0,74) та її об'єм (r = 0,743), керування своїми емоціями (r = 0,76), педантична (r = -0,709), екзальтована (r = -0,717) акцентуації характеру та інтелект (r = -0,929), сміливість (r = -0,828) і вибірковість уваги (r = -0,779).

При АГ II стадії використанню слуху сприяли ергопатичний (r = 0,817) ТСХ, циклотимічна (r = -0,85) акцентуація характеру, експресивність (r = -0,908), чутливість (r = -0,904), бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = -0,809), а при АГ III стадії – меланхолічний (r = 0,342,), апатичний (r = 0,419), анозогнозичний (r = -0,348) ТСХ, ефективність роботи (r = 0,406), емоційна нестійкість (r = 0,359), Ну-істерія (r = -0,348) контроль експресії (r = -0,451), керування своїми та чужими емоціями (r = -0,359).

Можливість виконання окремих завдань особами з АГ II стадії залежала від ергопатичного ТСХ (r = 0,767), схильності до почуттів (r = 0,764), тоді як на виконання окремих завдань пацієнтами, які перенесли мозковий інсульт, впливали збудлива (r = 0,356), емотивна (r = 0,401), циклотимічна (r = 0,371), екзальтована (r = 0,338) акцентуації характеру, меланхолічний (r = 0,385), неврастенічний (r = 0,376), егоцентричний (r = 0,359) ТСХ, ефективність роботи (r = 0,37), напруженість (r = -0,391), внутрішньоособистісний емоційний інтелект (r = -0,424), керування своїми та чужими емоціями (r = -0,423).

На здатність самостійного виконання завдань хворими на АГ II стадії впливали розрізнення різнорідних понять (r = 0,746), розуміння логічних зв'язків і відносин між поняттями (r = 0,875), демонстративна акцентуація характеру (r = -0,846), ейфоричний ТСХ (r = -0,828), тоді як під час виконання завдань самостійно особами з мозковим інсультом мали значення дистимічна (r = 0,383), гіпертимна (r = -0,483) акцентуації характеру, тривожний (r = 0,48), іпохондричний (r = 0,376), меланхолічний (r = 0,406), апатичний (r = 0,508), неврастенічний (r = 0,58), егоцентричний (r = 0,694), ейфоричний (r = -0,368), анозогнозичний (r = -0,385) ТСХ, інтелект (r = 0,331), D-депресія (r = 0,649), ефективність роботи (r = 0,501), емоційна нестійкість (r = 0,582), нонконформізм (r = -0,486), напруженість (r = -0,372), бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = -0,522), короткотривала (r = -0,359), змістовна (r = -0,341) та об'єм короткотривалої (r = -0,365) пам'яті, розуміння (r = -0,547) своїх і чужих (r = -0,516) емоцій, керування своїми (r = -0,394) і чужими (r = -0,48) емоціями, міжособистісний (r = -0,544) і внутрішньоособистісний (r = -0,476) емоційний інтелект.

Початок виконання багатопланових завдань хворими на АГ II стадії корелював із короткотривалою пам'яттю (r = 0,761) та її об'ємом (r = 0,787), адаптацією уваги (r = 0,837), нонконформізмом (r = -0,766), тоді як початок виконання багатопланових завдань особами з мозковим інсультом залежав від дипломатичності (r = -0,849), адаптації уваги (r = 0,764), короткотривалої пам'яті (r = 0,713).

Завершенню багатопланових завдань хворими на АГ II стадії сприяли об'єм короткотривалої пам'яті (r = 0,781), адаптація уваги (r = 0,764), інтелект (r = -0,813) і вибірковість уваги (r = -0,722), тоді як у пацієнтів із перенесеним інсультом на завершення багатопланових завдань впливали короткотривала пам'ять (r = 0,8), інтелект (r = -0,813), дипломатичність (r = -0,849), напруженість (r = -0,815) і вибірковість уваги (r = -0,761).

Виконанню багатопланових завдань самостійно особами з АГ II стадії сприяли апатичний ТСХ (r = 0,765), радикалізм (r = 0,862) адаптація уваги (r = 0,795), а при АГ III стадії – апатичний (r = 0,765) ТСХ і напруженість (r = -0,796).

Коефіцієнт асиметрії уваги (r = 0,723), розуміння логічних зв'язків і відносин між поняттями (r = 0,731), демонстративна акцентуація характеру (r = -0,731), іпохондричний (r = -0,771), ейфоричний (r = -0,733) ТСХ, емоційна нестійкість (r = -0,82) впливали на виконання складних завдань пацієнтами з АГ II стадії, тоді як виконанню складних завдань хворими з АГ III стадії сприяли збудлива (r = 0,346), тривожна (r = 0,421), циклотимічна (r = 0,371) акцентуації характеру, меланхолічний (r = 0,517), апатичний (r = 0,451), егоцентричний (r = 0,516), анозогнозичний (r = -0,421), ергопатичний (r = -0,363), ейфоричний (r = -0,426) ТСХ, бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = 0,462), D-депресія (r = 0,48), Ра-паранойяльність (r = 0,459), Sc-шизоїдність (r = 0,352), ефективність роботи (r = 0,44), емоційна стійкість (r = 0,366), підозрілість (r = -0,349), дипломатичність (r = -0,333), тривожність (r = -0,372), нонконформізм (r = -0,437),

напруженість (r = -0,476), короткотривала мовленнєво-слухова (r = -0,41) та об'єм короткотривалої пам'яті (r = -0,394), об'єм динамічної уваги (r = -0,486), розуміння (r = -0,422) і керування чужими емоціями (r = -0,458), розуміння (r = -0,346) і керування своїми емоціями (r = -0,409), контроль експресії (r = -0,382), міжособистісний (r = -0,478) і внутрішньоособистісний емоційний інтелект (r = -0,442), розуміння (r = -0,407) і керування своїми та чужими емоціями (r = -0,52), інтегральний рівень загального емоційного інтелекту (r = -0,5), (p < 0,05 для всіх показників).

Читання під час застосування знань в осіб з АГ II стадії залежало від об'єму короткотривалої пам'яті (r = 0,79), інтелекту (r = -0,867), емоційної нестійкості (r = -0,906), вибірковості уваги (r = -0,877), а у хворих із мозковим інсультом – від збудливої (r = 0,343), дистимічної (r = 0,333), тривожної (r = 0,382) акцентуацій характеру, обсесивно-фобічного (r = 0,348), сенситивного (r = 0,468) ТСХ, емоційної нестійкості (r = 0,332), прямолінійності (r = 0,47), нонконформізму (r = -0,351), бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = 0,421), Hs-іпохондрії (r = -0,457), ефективності роботи (r = 0,402), змістовної пам'яті (r = -0,456), розуміння чужих (r = -0,373) і своїх (r = -0,395) емоцій і рівня логічного мислення (r = -0,492).

Ухвалення рішень як можливість використання знань у хворих на АГ II стадії залежали від емоційної нестійкості (r = 0,803), гіпертимної (r = -0,878), екзальтованої (r = -0,802) акцентуацій характеру, Ма-гіпоманії (r = -0,817), зорової пам'яті (r = -0,755). Ухваленню рішень у пацієнтів із перенесеним інсультом сприяли іпохондричний (r = 0,384,), меланхолічний (r = 0,644), апатичний (r = 0,465), неврастенічний (r = 0,395), егоцентричний (r = 0,376), анозогнозичний (r = -0,351) ТСХ, бажання представити себе у «вигідному світлі» (r = 0,39), Hs-іпохондрія (r = 0,387), D-депресія (r = 0,507), Ну-істерія (r = 0,463), Pt-психастенія (r = 0,381), Sc-шизоїдність (r = 0,333), ефективність роботи (r = 0,365), гіпертимна (r = -0,519) акцентуація характеру, емоційна нестійкість (r = 0,387), нонконформізм (r = -0,354), напруженість (r = -0,363), короткотривала мовленнєво-слухова пам'ять (r = -0,336), розуміння (r = -0,388) та керування (r = -0,42) чужими емоціями, міжособистісний (r = -0,422) та внутрішньоособистісний (r = -0,349) емоційний інтелект (p < 0,05 для всіх показників).

Узагальнюючи наведене вище, можна вважати: оцінювання когнітивних функцій у практиці медико-соціальної експертизи, вивчення особистісних і характерологічних рис, внутрішньої картини хвороби та їхніх взаємозв'язків, уваги, пам'яті, мислення, інтелекту повинно входити до стандарту обстеження хворих на АГ. Оцінювання структури особистості поряд із дослідженням когнітивних функцій сприятиме уточненню характеру та ступеня психоемоційних розладів при цій патології. Вивчення структури особистості (особистісних і характерологічних рис, внутрішньої картини хвороби) та когнітивних функцій (уваги, пам'яті, мислення, інтелекту) є перспективним напрямом в об'єктивізації психоемоційних порушень у хворих на АГ, у зв'язку з чим вони повинні стати обов'язковими дослідженнями у практиці медико-соціальної експертизи при цій патології.

Висновки

1. Біопсихосоціальний підхід до дослідження когнітивних функцій при АГ, який базується на Міжнародній класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я, дав можливість виявити легкі когнітивні порушення у 100,0 % серед хворих на АГ II стадії, а при III стадії помірні – у 25,8 % та легкі – в 74,2 % випадків. Значущі ураження когнітивних функцій серед осіб з АГ II та III стадій відбувались у пам'яті (44,4 і 97,3 %), в увазі (77,8 і 90,6 %), в інтелекті (44,4 і 75,6 %), в мисленні (44,4 і 64,9 % випадків).

2. Під час оцінювання когнітивних функцій хворих на АГ найінформативнішими були: щодо уваги – ефективність роботи, об'єм динамічної уваги та індекс втомлюваності уваги; щодо пам'яті – об'єм короткотривалої пам'яті, короткотривала, змістовна й образна пам'ять; щодо мислення – розуміння логічних зв'язків між поняттями, продуктивність мислення, розрізнення різнорідних понять, інтегральний показник загальних розумових здібностей, рівень логічного мислення; в емоційному інтелекті – розуміння своїх та чужих емоцій, міжособистісний емоційний інтелект, розуміння тільки своїх емоцій, інтегральний рівень загального емоційного інтелекту, внутрішньоособистісний емоційний інтелект. Їхнє порушення призводили до суттєвих обмежень у хворих на АГ у таких сферах життєдіяльності: в міжособистісній взаємодії та відносинах, у головних сферах життя, в навчанні, використанні знань, у самообслуговуванні, в побутовому житті та мобільності.

3. У домені навчання та застосування знань найінформативнішими серед обстежених нами пацієнтів були: вирішення простих (16,1) і складних (13,4) проблем, увага (16,0), використання зору (14,3), слуху (12,4), самостійне виконання окремих завдань (14,3), багатопланових (13,4) і складних (11,5) завдань, можливість читання (11,7), ухвалення рішень (11,5). У хворих на АГ III стадії в пізній відновний період після перенесеного мозкового інсульту вірогідно зростали обмеження життєдіяльності при використанні зору та слуху, під час концентрації уваги та у процесі мислення, під час вирішення простих і складних проблем.

4. Зростанню обмежень життєдіяльності під час навчання та застосування знань у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, сприяли збільшення емоційної нестійкості, нонконформізму, бажання представити себе у «вигідному світлі», тривоги, депресивних і паранойяльних тенденцій, сенситивного, егоцентричного, анозогнозичного реагування на захворювання, загострення збудливої акцентуації характеру, порушення короткотривалої та довготривалої мовленнєво-слухової, образної, зорової та змістовної пам'яті, контролю експресії розуміння та керування своїми та чужими емоціями, міжособистісного, внутрішньоособистісного та загального емоційного інтелекту й логічного мислення.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні прогностичного значення та можливості психологічної корекції відзначених змін у хворих на артеріальну гіпертензію.

Список літератури

[1] Методика «Выделение существенных признаков» [Электронный ресурс] // Психология. – Режим доступа: http://azps.ru/tests/tests3_sushp.html.

[2] Методика «Исключение лишнего» [Электронный ресурс] // Психология. – Режим доступа: http://azps.ru/tests/tests3_elimination.html.

[3] Пашукова Т.И. Исследование объема кратковременной памяти / Т.И. Пашукова, А.И. Допира, Г.В. Дьяконов // Практикум по общей психологи : учебное пособие. – М. : Институт практической психологии, 1996. – С. 101–105.

[4] Закон України «Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності» від 05.09.2011 р. №561 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1295-11.

[5] Заучивание 10 слов (А.Р. Лурия) [Электронный ресурс] / Психологическая диагностика, тесты. – Режим доступа: https://vsetesti.ru/317/.

[6] Воспроизведение рассказа [Электронный ресурс] // Все профессиональные психологические тесты. – Режим доступа: http://vsetesti.ru/316/.

[7] Методика «Память на числа» [Электронный ресурс] // Psylist.net. – Режим доступа: http://psylist.net/praktikum/pamcis.htm.

[8] Киспаева Т.Т. Базовые аспекты профилактики когнитивных расстройств при церебральном инсульте / Т.Т. Киспаева, Б.К. Кудеринова // Русский медицинский журнал. – 2012. – №29. – С. 1474–1480.

[9] Когнітивні функції в практиці медико-соціальної експертизи / І.В. Дроздова, В.В. Храмцова, О.М. Мацуга та ін. – Дніпропетровськ, 2015. – 59 с.

[10] Краткий ориентировочный тест (КОТ) [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/402-kot.

[11] Корректурная таблица Бентона [Электронный ресурс] // Психология. – Режим доступа: http://azps.ru/tests/tests_benton.html.

[12] Методика Г. Шмишека для определения акцентуаций характера [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/203-leongard.

[13] Методика Эббингауза [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv.

[14] Методика Мини-мульт (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности) [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/283-mini-mult.

[15] Методика Мюнстерберга [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/psy-metodiks/32-attention/463-myunsterberg

[16] Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров›я / ВООЗ. – Женева, 2001. – 342 с.

[17] Факторный личностный опросник Кеттела [Электронный ресурс] / Психологическая лаборатория. – Режим доступа: http://psylab.com.ua/tools_Факторный_личностный_опросник_Кеттела.

[18] Алгоритм прогнозирования развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом коронарных и церебральных артерий : методические рекомендации / Н.К. Мурашко, Т.П. Парникоза, Г.Н. Чуприна и соавт. – К. : Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика ; ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова», 2014. – 40 с.

[19] Методика «Образная память» [Электронный ресурс] // Все профессиональные психологические тесты. – Режим доступа: http://vsetesti.ru/318/.

[20] Опросник эмоционального интеллекта «Эмин» (разработчик Д.В. Люсин) [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/222-emin.

[21] Личностный опросник НИПНИ им. В.М. Бехтерева (Методика ЛОБИ) [Электронный ресурс] // Психологическая лаборатория. – Режим доступа: http://psylab.info.

[22] Портнова Е.В. Сравнительный анализ когнитивных функций у пациентов с гипертонической болезнью на фоне приема пирибедила / Е.В. Портнова, Н.Н. Крюков // Практическая медицина. – 2013. – №3(69). – С. 104–108.

[23] Простые аналогии [Электронный ресурс] // Психологическая диагностика. – Режим доступа: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/therapy/52-mental/843-simple.

[24] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К. : Моріон, 2016. – 190 с.

[25] Методика «Таблицы Шульте» [Электронный ресурс] // Все профессиональные психологические тесты. – Режим доступа: http://vsetesti.ru/314/.

References

[1] Metodika «Vydelenie sushhestvennyh priznakov» [Methodology «Identification of essential features»]. *Psikhologiya.* Retrieved from: azps.ru/tests/tests3_sushp.html [in Russian].

[2] Metodika «Iskljuchenie lishnego» [Elimination of superfluous]. *Psikhologiya*. Retrieved from: http: azps.ru/tests/tests3_elimination.html [in Russian].

[3] Pashukova, T. I., Dopira, A. I., & D'yakonov, G. V. (1996). Issledovanie ob'ema kratkovremennoj pamyati [The volume of short-term memory Research] [Elektronniy resurs]. *Praktikum po obshchej psikhologii*, (P. 101–105). Moscow: Institut prakticheskoj psikhologii. [in Russian].

[4] *Zakon Ukrainy «Pro zatverdzhennia Instruktsii pro vstanovlennia hrup invalidnosti» vid 05.09.2011 r. №561 [The Law of Ukraine «On Approval of Regulations on disability group» from September 5, 2011, №561].* Retrieved from: http: www. ifp. kiev. ua. [in Ukrainian].

[5] Zauchivanie 10 slov (A.R. Luriya) [10 words memorizing (AR Luria)]. *Psikhologicheskaya diagnostika, testy*. Retrieved from: https: sites.google.com/site/logopedonlain/psihologogiceskaa-diagnostika [in Russian].

[6] *Vosproizvedenie rasskaza* [Storytelling]. *Vse professional'nye psikhologicheskie testy.* Retrieved from: http: vsetesti.ru/316/ [in Russian].

[7] *Metodika «Pamyat' na chisla»* [Method «Memory of numbers»]. *Psylist.net.* Retrieved from: http: psylist.net/praktikum/pamcis.htm [in Russian].

[8] Kispaeva, T. T., & Kuderinova, B. K. (2012) Bazovye aspekty profilaktiki kognitivnykh rasstrojstv pri cerebral'nom insul'te [Basic aspects of the prevention of cognitive disorders in cerebral stroke]. *Russkij medicinskij zhurnal,* 29, 1474–1480. [in Russian].

[9] Drozdova, I. V., Khramtsova, V. V., Matsuga, O. M., et al. (2015) *Kognityvni funktsii v praktytsi medyko-sotsialnoi ekspertyzy [Cognitive functions in the practice of medical and social expertise].* Dnipropetrovsk. [in Ukrainian].

[10] Kratkij orientirovochnyj test (KOT) [Short orientation test]. *Psikhologicheskaya diagnostika.* Retrieved from: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/402-kot [in Russian].

[11] Korrekturnaya tablica Bentona [Benton table]. *Psikhologiya*. Retrieved from: http: azps.ru/tests/tests_benton.html [in Russian].

[12] Metodika G. Shmisheka dlya opredeleniya akcentuacij kharaktera [G. Shmishek's method for determining character accentuations]. *Psikhologicheskaya diagnostika.* Retrieved from: http: brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/203-leongard [in Russian].

[13] Metodika E'bbinghauza [The Ebbinghaus method]. *Psikhologicheskaya diagnostika*. Retrieved from: http: brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv [in Russian].

[14] Metodika Mini-mul't (Sokrashchenyj mnogofaktornyj oprosnik dlya issledovaniya lichnosti*)* [The speed of the bug-factoring opytuvalnik for the supplementary dosage]. *Psikhologicheskaya diagnostika*. Retrieved from: brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/283-mini-mult [in Russian].

[15] Metodika Myunsterberga [The method of Münsterberg]. *Psikhologicheskaya diagnostika.* Retrieved from: http: brunner.kgu.edu.ua/index.php/psy-metodiks/32-attention/463-myunsterberg [in Russian].

[16] Vsesvitnia orhanizatsiia okhorony zdorovia *(2001) Mizhnarodna klasyfikatsiia funktsionuvannia, obmezhen zhyttiediialnosti ta zdorovia [International classification of function, life and health].* Zheneva. [in Urainian].

[17] Faktornyj lichnostnyj oprosnik Kettela [Cattell's Personality Factor Questionnaire] *Psikhologicheskaya laboratoriya*. Retrieved from: http: psylab.com.ua/tools_Faktornyy_lichnostnyy_oprosnik_Kettela [in Russian].

[18] Murashko, N. K., Parnikoza, T. P., & Chuprina, G. N., et al. (2014) *Algoritm prognozirovaniya razvitiya kognitivnykh narushenij u bol'nykh s arterial'noj gipertenziej i aterosklerozom koronarnykh i cerebral'nykh arterij [Algorithm for forecasting the development of cognitive impairment in patients with arterial hypertension and atherosclerosis of coronary and cerebral arteries].* Kyiv. [in Russian].

[19] Metodika «Obraznaya pamyat'» [Shaped memory]. *Vse professional'nye psikhologicheskie testy.* Retrieved from: http://vsetesti.ru/318/ [in Russian].

[20] Oprosnik e'mocional'nogo intellekta «E'min» (razrabotchik D.V. Lyusin). *Psikhologicheskaya diagnostika.* Retrieved from: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/cv/222-emin [in Russian].

[21] Lichnostnyj oprosnik NIPNI im. V.M. Bekhtereva (Metodika LOBI) [LOBI methodology]. *Psikhologicheskaya laboratoriya.* Retrieved from: http://psylab.info [in Russian].

[22] Portnova, E. V., & Krukov, N. N. (2013) Sravnitel'nyj analiz kognitivnykh funkcij u pacientov s gipertonicheskoj bolezn'yu na fone priema piribedila [Comparative analysis of cognitive function in patients with hypertension receiving piribedil]. *Prakticheskaya medicina*, 3(69), 104–108. [in Russian].

[23] *Prostye analogii* [Simple analogies]. *Psikhologicheskaya diagnostika.* Retrieved from: http://brunner.kgu.edu.ua/index.php/therapy/52-mental/843-simple [in Russian].

[24] Kovalenko, M., Lutai, M. I., Sirenko, Yu. M., & Sychov, O. S. (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnostyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standards for diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
[25] *Metodika «Tablici Shul'te»* [Schulte table]. *Vse professional'nye psikhologicheskie testy.* Retrieved from: http://vsetesti.ru/314/ [in Russian].

Відомості про автора:
Яновська С. Я., молодший науковий співробітник групи психоневрології, психотерапії та медичної психології відділу медико-соціальної експертизи та реабілітації при внутрішніх, нервових хворобах і психосоматичних розладах, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторе:
Яновская С. Я., младший научный сотрудник группы психоневрологии, психотерапии и медицинской психологии отдела медико-социальной экспертизы и реабилитации при внутренних, нервных болезнях и психосоматических расстройствах, ГУ «Украинский государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины», г. Днипро.

Information about author:
Yanovska S. Ya., junior scientific worker of the department of medical and social expertise and rehabilitation for Internal and nervous diseases and psychosomatic disorders, State Institution "Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine", Dnipro.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2017
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2017

UDC: 616.125-024.526-073.432.19:618.173

Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women

M. Yu. Kolesnyk, M. V. Sokolova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic"

Left atrium (LA) state reflects the severity of cardiovascular remodeling and indicates the degree of compensation in many cardiovascular diseases, including arterial hypertension (AH). Transthoracic echocardiography determines linear and volumetric parameters of LA, but it has limitations in early stages of AH. Speckle tracking echocardiography is a new technique which can identify early subclinical dysfunction of cardiac chambers.

The purpose of the study was 1) to assess feasibility, intra- and inter-observer reproducibility of LA longitudinal strain (LS) derived by both P- and R-wave triggering method; 2) to compare LA strain values obtained by P- and R-wave synchronization in hypertensive postmenopausal women.

Material and methods. The study involved 65 post-menopausal hypertensive women (mean age – 56.8 ± 8.15 years). All patients underwent a standard transthoracic and two-dimensional speckle tracking echocardiography using Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, USA). Apical four- and two-chamber views images were obtained during breath hold with ECG synchronization. All statistical analyses were performed using SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results. Initial feasibility of echocardiographic data for performing LA strain analysis was 93.85 %. Adequate tracking quality was achieved in 96.93 % of segments by P-triggering and in 96.35 % by R -wave as initial point of analysis. The intra-class correlation (ICC) coefficient for R-triggering was 0.96 (95 % CI 0.89–0.98) for intra-observer and 0.94 (95 % CI – 0.52–0.97) for inter-observer variability. The ICC coefficients for P-triggering were higher 0.97 (95 % CI 0.92–0.99) and 0.96 (95 % CI – 0.9–0.98), respectively. The Bland-Altman statistic confirmed absence of bias in both variants of ECG-triggering. Values of LA LS calculated by R-triggering method were significantly higher than those ones by P-triggering ($P < 0.001$).

Conclusions. Speckle tracking echocardiography is a reliable technique, which provides quantitative assessment of LA physiology. The P-wave triggering method of LA strain analysis is more reproducible compared with R-wave triggering variant. The LA LS values differ significantly depending on ECG-triggering type (P- or R wave), providing higher values by R-wave triggering method.

Key words: speckle tracking echocardiography, left atrium, women, hypertension, menopause.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 19–25

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121875

E-mail: zsmumk@gmail.com

Надійність двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії при оцінюванні функції лівого передсердя в жінок у стані менопаузи з гіпертонічною хворобою

М. Ю. Колесник, М. В. Соколова

Стан лівого передсердя (ЛП) показує тяжкість серцево-судинного ремоделювання та вказує на ступінь компенсації багатьох серцево-судинних захворювань, у тому числі гіпертонічної хвороби (ГХ). Трансторакальна ехокардіографія визначає лінійні та об'ємні параметри ЛП, але має обмеження на ранніх стадіях ГХ. Спекл-трекінг ехокардіографія – це нова методика, що дає змогу ідентифікувати ранню субклінічну дисфункцію камер серця.

Мета роботи – оцінити технічну можливість визначення, а також внутрішньо- та міждослідницьку відтворюваність поздовжнього стрейна ЛП, синхронізованого з Р- та R-зубцями ЕКГ; порівняти значення деформації ЛП, що отримані за допомогою Р- і R-хвильової ЕКГ-синхронізації, в жінок із гіпертонічною хворобою у стані менопаузи.

Матеріали та методи. У дослідження включили 65 жінок із ГХ у стані менопаузи (середній вік – 56,8 ± 8,15 року). Усім пацієнтам здійснили стандартну трансторакальну ехокардіографію та двовимірну спекл-трекінг ехокардіографію на ультразвуковому сканері Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, USA). Апікальні дво- та чотирикамерні зображення отримали під час затримки дихання та синхронізовані з ЕКГ. Статистичний аналіз виконанали з використанням SPSS 20 для Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Результати. Технічна можливість аналізу деформації ЛП становила 93,85 %. Адекватна якість відстеження досягнута у 96,93 % сегментів за допомогою Р-синхронізації та 96,35 % із зубцем R як початкова точка аналізу. Коефіцієнт інтракласової кореляції для R-синхронізації становив 0,96 (95 % ДІ 0,89–0,98) для внутрішньодослідницької і 0,94 (95 % ДІ – 0,52–0,97) для міждослідницької варіабельності. Коефіцієнти інтракласової кореляції при аналізі від Р-зубця ЕКГ були ще вищими: 0,97 (95 % ДІ 0,92–0,99) і 0,96 (95 % ДІ – 0,9–0,98) відповідно. Статистика Bland-Altman підтвердила відсутність системної похибки при обох варіантах аналізу. Значення поздовжнього стрейна ЛП, що розраховані методом R-синхронізації, були вірогідно вищими, ніж при Р-синхронізації ($p < 0,001$).

Висновки. Спекл-трекінг ехокардіографія – надійна методика, що забезпечує кількісне оцінювання фізіології ЛП. Аналіз деформації ЛП від початку зубця Р ЕКГ є більш відтворюваний порівняно з варіантом аналізу від зубця R. Показники поздовжньої деформації ЛП вірогідно різняться залежно від варіанта аналізу деформації (від Р- або R-зубця ЕКГ). Вищі значення стрейна ЛП визначаються під час побудови кривих деформації від зубця R ЕКГ.

Ключові слова: спекл-трекінг ехокардіографія, ліве передсердя, жінки, гіпертонічна хвороба, менопауза.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 19–25

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, левое предсердие, женщины, гипертоническая болезнь, менопауза.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 19–25

Надежность двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии при оценке функции левого предсердия у женщин в состоянии менопаузы с гипертонической болезнью

М. Ю. Колесник, М. В. Соколова

Состояние левого предсердия (ЛП) отражает тяжесть сердечно-сосудистого ремоделирования и указывает степень компенсации многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и гипертонической болезни (ГБ). Трансторакальная эхокардиография определяет линейные и объемные параметры ЛП, но имеет ограничения на ранних стадиях ГБ. Спекл-трекинг эхокардиография – это новая методика, которая позволяет идентифицировать раннюю субклиническую дисфункцию камер сердца.

Цель работы – оценить техническую возможность выполнения, а также внутри- и межисследовательскую воспроизводимость стрейна ЛП, синхронизированного с P- и R-зубцами ЭКГ; сравнить значения деформации ЛП, полученные с помощью P- и R-волновой ЭКГ-синхронизации, у женщин с гипертонической болезнью в состоянии менопаузы.

Материалы и методы. В исследование включены 65 женщин с гипертонической болезнью в состоянии менопаузы (средний возраст – 56,8 ± 8,15 года). Всем пациентам была проведена стандартная трансторакальная и двухмерная спекл-трекинг эхокардиография на ультразвуковом сканере Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, USA). Апикальные двух- и четырехкамерные изображения получены во время задержки дыхания и синхронизированы с ЭКГ. Статистический анализ выполнен с использованием SPSS 20 для Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Результаты. Техническая возможность проведения анализа деформации ЛП составила 93,85 %. Адекватное качество отслеживания достигнуто в 96,93 % сегментов посредством P-синхронизации и 96,35 % с зубцом R в качестве начальной точки анализа. Коэффициент интраклассовой корреляции для R-синхронизации составил 0,96 (95 % ДИ 0,89–0,98) для внутриисследовательской и 0,94 (95 % ДИ – 0,52–0,97) – для межисследовательской вариабельности. Коэффициенты интраклассовой корреляции при анализе от P-зубца ЭКГ были еще выше: 0,97 (95 % ДИ 0,92–0,99) и 0,96 (95 % ДИ – 0,9–0,98) соответственно. Статистика Bland-Altman подтвердила отсутствие системной ошибки при обоих вариантах анализа. Значения продольного стрейна ЛП, рассчитанные методом R-синхронизации, были достоверно выше, чем при P-синхронизации ($p < 0,001$).

Выводы. Спекл-трекинг эхокардиография является надежной методикой, которая обеспечивает количественную оценку физиологии ЛП. Анализ деформации ЛП от начала зубца P ЭКГ является более воспроизводимым в сравнении с вариантом анализа от зубца R. Показатели продольной деформации ЛП достоверно различаются в зависимости от варианта анализа деформации (от P- или R-зубца ЭКГ). Более высокие значения стрейна ЛП определяются при построении кривых деформации от зубца R ЭКГ.

Introduction

Quantification of left atrium (LA) provides important information about heart remodeling in patients with arterial hypertension (AH). LA index volume (LAVI) is one of echocardiographic markers to be evaluated according to European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of AH [1]. The LAVI predicts mortality risk, independent of left ventricular (LV) geometry, in patients with preserved ejection fraction [2]. The cut-off value more than 34 ml/m^2 considered to be pathological both in men and women. However, volumetric measures of LA function may be limited by lower sensitivity in early disease stages [3].

LA plays an important role in LV filling by its contractile, reservoir and conduit function. LAVI only indirectly reflects this three-phasic LA physiology. Speckle-tracking echocardiography is a promising diagnostic tool for detailed LA function evaluation [4,5]. This technique was successfully tested in various pathological conditions [6–8]. However, the methodology of LA strain analysis needs standardization. The choice of zero reference point (P- or R-wave on ECG) for building LA deformation curves is still under discussion [9].

Purpose

The aim of the study was 1) to assess feasibility, intra- and inter-observer reproducibility of LA strain derived by both P- and R-wave triggering method; 2) to compare LA strain values obtained by P- and R-wave synchronization in hypertensive postmenopausal women.

Materials and methods

The study involved 65 post-menopausal hypertensive women (mean age – 56.8 ± 8.15 years) hospitalized to the cardiological department of University Clinic. Postmenopausal period was defined as at least 12 months of amenorrhea. The exclusion criteria were diabetes, heart failure, history of coronary artery disease, moderate or severe valvular disease, atrial fibrillation, conduction disorders, use of hormone replacement therapy as well. All participants gave informed written consent.

All patients underwent a standard transthoracic echocardiography using Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, USA) ultrasound system equipped with a matrix M5S phase array transducer. Left ventricular end-diastolic (LV-EDD) and end-systolic diameters (LV-ESD), LA maximum anterior-posterior (A-P) diameter, thickness of the interventricular septum (IVS) and thickness of the LV posterior wall (LVPW) were measured from the internal dimensions obtained from parasternal long axis view in B-mode. LV mass was calculated by the American Society of Echocardiography formula and then indexed to body surface area (BSA). LV mass in grams was calculated from B-mode echocardiograms according to the formula:

$$\text{LV mass} = 0.8 \times (1.04 \times [\{\text{LV} - \text{EDD} + \text{LVPW} + \text{IVS}\}^3 - \{\text{LV} - \text{EDD}\}^3]) + 0.6;$$

[10]. LV hypertrophy was defined as a LV mass index more

than 95 g/m^2. Relative wall thickness (RWT) was calculated according to the formula:

$$RWT = (2 \times LVPW) / LV – EDD.$$

LV ejection fraction was measured using the modified biplane Simpson's rule.

LA area and volume were measured using the biplane method of disks (modified Simpson's rule), in the apical 4- and 2-chamber view on the frame before mitral valves opening. LA volume was indexed to BSA. LAVI was used to estimate LA dilation with cut-off value more than 34 ml/m^2.

Pulsed spectral Doppler echocardiography was performed using a 5-mm sample volume placed at the tips of the mitral leaflets as parallel as possible to inflow. Tissue Doppler measurements were sampled at the level of the mitral annulus over the septal (e' sept) and lateral (e' lat) wall. The ratio of the transmitral Doppler E wave velocity and the composite mean of e′ were then used to calculate the E/e′ ratio. All parameters were measured three times and then averaged.

Speckle tracking echocardiography. Apical four- and two-chamber views images were obtained during breath hold with ECG synchronization. One of three standard leads (I, II or III) was chosen to get stable ECG trace with clear P- and R-wave. Particular attention was given to obtain non-foreshortened LA view with clear delineation of myocardial tissue. The frame rate was set between 60 and 80 per second. The three cardiac cycles were recorded and averaged. All images and cineloops were stored for off-line analysis on Echopac (version 113) using software package 2D Strain. First, the atrial endocardial border was traced by a point-and-click method. Then, LA wall was divided into six segments in every view by automatic creation of a region of interest (ROI). The nomenclature of 12 LA segments is not standardized. We used the nomenclature proposed by R. Yasuda et al. [11]. After manual adjustment of ROI width and shape the tracking quality for each segment was automatically analysed. Segments with inadequately tracking were removed from further analysis. Finally, the software generates strain curves for each atrial segment. Strain is defined as the percentage change in object's dimension in comparison to its initial dimension.

The analysis was performed using two variants of ECG-triggering:

1) Onset of P wave as reference point (*Fig. 1*). The strain curve has biphasic view with first negative part reflecting LA contraction (LA LS_{cont}) and second positive part which mirrors conduit function (LA LS_{cond}). The sum of these peaks equals reservoir (total) strain (LA LS_{tot}). LA LS_{cont}, LA LS_{cond} and their summation LS_{tot} values were obtained by

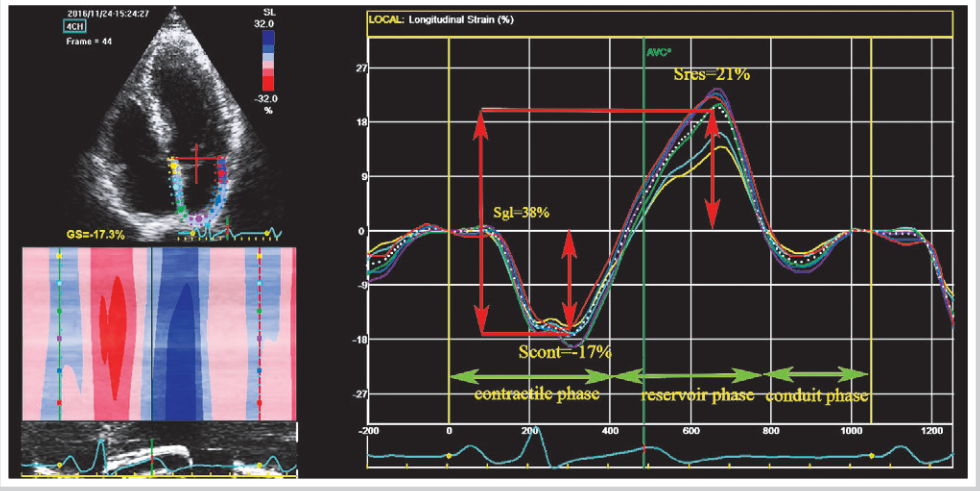


Fig. 1. The normal graph of LA longitudinal deformation by P-wave triggering method of analysis. Scont – strain in the contractile phase;Sres – strain in the reservoir phase; Sgl – global strain.

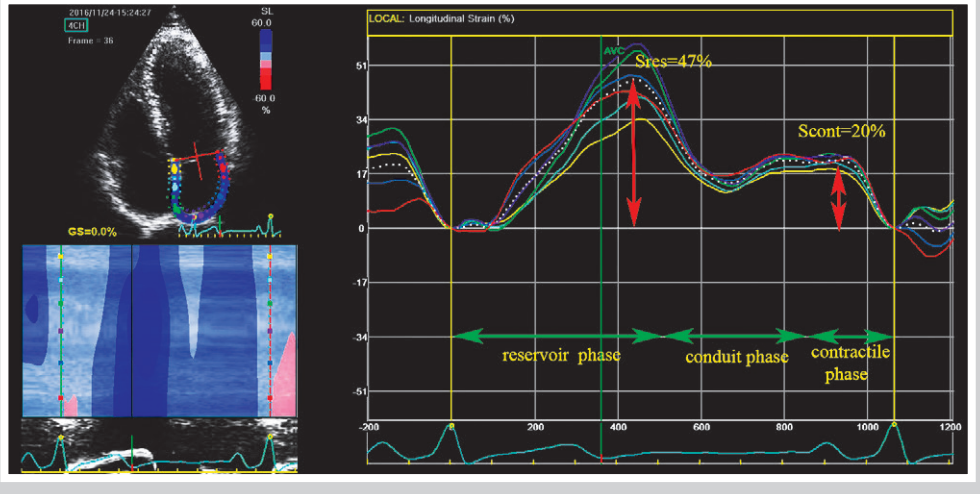


Fig. 2. The normal graph of LA longitudinal strain by P-wave triggering method of analysis.

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Parameter	Value
Age, years	56.8 ± 8.15
AH duration, years	8 (3–15)
Menopause duration, years	7.5 (3–11)
Smoking, n (%)	9 (13.84 %)
Body mass index, kg/m^2	30.03 ± 6.01
Office SBP, mm Hg	143 ± 21
Office DBP, mm Hg	92 ± 10
24-hour SBP, mm Hg	128 ± 15
24-hour DBP, mm Hg	74 ± 9
Heart rate, beats/min	71 ± 9

Table 2. Standard echocardiography data of the patients

Parameter	Value
LV-EDD, cm	4.9 (4.13–4.65)
LV-ESD, cm	2.66 (2.43–2.81)
LV mass index, g/m^2	88.67 ± 17.78
RWT	0.46 (0.38–0.495)
LV EF, %	66.38 ± 5.85
LA A-P diameter, cm	3.92 ± 0.55
LAVI, ml/m^2	32.52 ± 7.03
e' sept, cm/s	7.46 ± 1.66
e' lat, cm/s	9.44 ± 2.52
E/e' ratio	9.25 (7.94–10.84)

Table 3. Feasibility of LA segments for longitudinal strain analysis

	Segments	P-triggering	R-triggering
4-chamber view	Septal base	2 (9.5 %)	1 (4 %)
	Septal mid	0	2 (8 %)
	Septal roof	1 (4.8 %)	3 (12 %)
	Lateral roof	1 (4.8 %)	1 (4 %)
	Lateral mid	1 (4.8 %)	0
	Lateral base	2 (9.5 %)	3 (12 %)
2-chamber view	Inferior base	5 (23.8 %)	6 (24 %)
	Inferior mid	1 (4.8 %)	0
	Inferior roof	4 (19 %)	2 (8 %)
	Anterior roof	1 (4.8 %)	1 (4 %)
	Anterior mid	0	1 (4 %)
	Anterior base	3 (14.3 %)	5 (20 %)

Table 4. Values of left atrial longitudinal strain by speckle tracking

	P-triggering	R-triggering	P
LA LS tot 2CH	28.60 (24.96–31.99)	35.58 (30.22–44.40)	P < 0.001
LA LS tot 4CH	29.09 (24.35–34.69)	37.30 (29.72–46.83)	P < 0.001
LA LS global	29.38 (24.59–34.90)	36.77 (31.21–44.68)	P < 0.001

averaging individual values from 12 LA segments. Global peak atrial longitudinal strain (PALS) was calculated by averaging values observed in all LA segments, and by separately averaging values measured in 4- and 2-chamber views (4- and 2-chamber average PALS).

2) R -wave as initial point of analysis (*Fig. 2*). All strain values are positive, and there are two peaks that correspond to reservoir function (first peak between R wave and T wave) and atrial contractile function (starting on the P wave). We measured the first peak only which equals LA LS_{tot}.

Reproducibility. We analysed the intra- and inter-observer variability on 20 randomly selected subjects. For the intra-observer variability assessment, one observer (M. K.) measured LA deformation parameters on a separate occasion 1 month apart. For the inter-observer variability, the second sonographer (M. S.) repeated the analysis.

Statistics. The distribution of variables was tested by Shapiro–Wilk test. Continuous variables were presented as "mean ± standard deviation" or as "median and interquartile range" when data was non-parametric. Categorical variables were presented as absolute values and percentages. Intra- and inter-observer reproducibility was assessed by intraclass correlation coefficient (ICC) and its 95 % confidence interval (CI). The ICC values refer to the thresholds suggested by Vincent et al., indicating <0.8 as poor agreement, 0.80–0.90 as moderate agreement, ≥0.9 as excellent agreement [12]. Mean differences and limits of agreement (LoA) were calculated and visualized as Bland–Altman plots for descriptive purposes [13]. A P value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results and discussion

The clinical characteristics of the study participants are presented in Table 1. Almost half of post-menopausal women (47.69 %) had increased BMI. The vast majority of patients (63.08 %) had the 1st and 2nd degree of AH. 84.62 % of study patients were never smokers. The 24 hour blood pressure monitoring was performed under antihypertensive treatment.

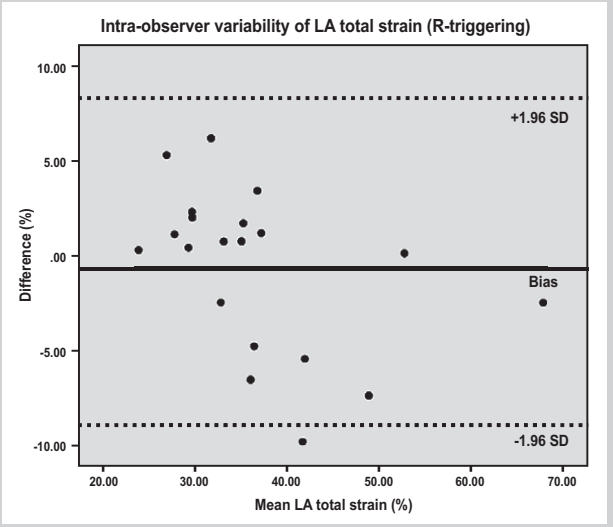
Table 2 details standard echocardiography data of post-menopausal hypertensive women. The percentage of women with LAVI >34 ml/m^2 was 38.46 %. Percentage of left ventricle hypertrophy was 36.92 % among surveyed hypertensive women. All of patients had preserved ejection fraction. Diastolic dysfunction of the left ventricle was identified in 23.08 % of the study participants.

It was impossible to obtain enough quality images in 4 (615 %) patients. So, initial feasibility of echocardiographic data for performing LA strain analysis was 93.85 %.

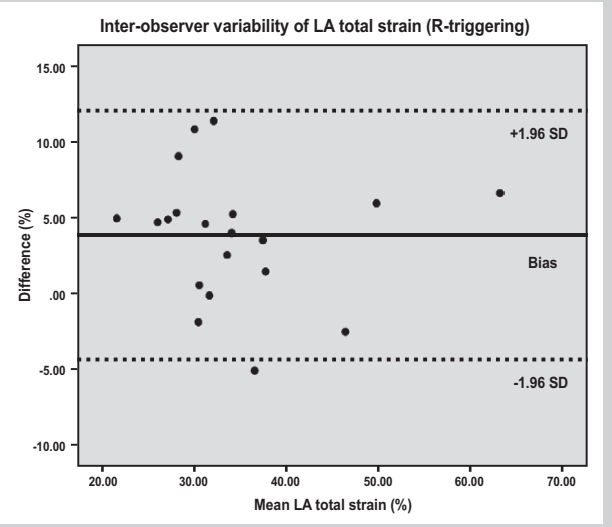
A total of 682 segments were analysed both in 2- and 4-chamber views. Adequate tracking quality was achieved in 96.93 % by P-triggering and in 96.35 % by R-triggering way. The software wasn't able to track 21 (3.07 %) segments by P-wave method and 25 (3.65 %) segments by R-triggering method. Average post-processing time per patient was 2 ± 1 min. "Inferior base" segments had been more often excluded because of the impossibility of achieving adequate tracking both by P- and R-triggering: 23.8 % and 24 %, respectively (*Table 3*). 20 % of excluded segments in R-wave trigger method were "Anterior base".

It was established an excellent reliability of LA longitudinal strain analysis. The ICC coefficient for R-triggering was 0.96 (95 % CI 0.89–0.98) for intra-observer and 0.94 (95 % CI – 0.52–0.97) for inter-observer variability. The ICC coefficients for P-triggering were even higher – 0.97 (95 % CI 0.92–0.99) and 0.96 (95 % CI – 0.9–0.98), respectively.

The Bland-Altman statistics confirmed absence of bias in both variants of ECG-triggering (*Fig. 3, 4*). Reprodu-

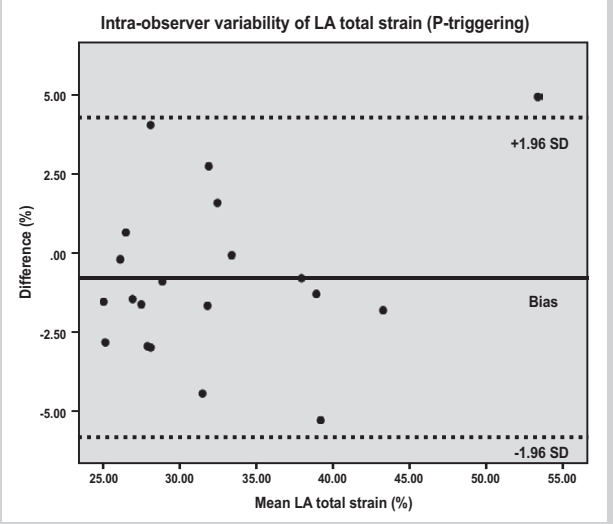


Panel A

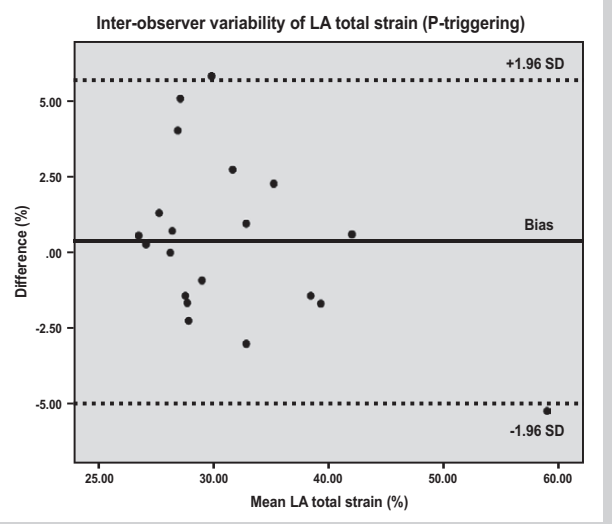


Panel B

Fig. 3. Bland-Altman plots of intra-(panel A) and inter-observer (panel B) reproducibility of LA total strain with R-triggering.



Panel C



Panel D

Fig. 4. Bland-Altman plots of intra-(panel C) and inter-observer (panel D) reproducibility of LA total strain with P-triggering.

cibility of PALS measurements was reached in 19 from 20 randomly selected subjects.

Median and interquartile range of global, 4-chamber, and 2-chamber observed in the study population are reported in Table 4. Notably, our research has shown values of LA LS calculated by R-triggering method were significantly higher than such ones by P-triggering (P < 0,001).

To our knowledge, it is the first study to describe the ranges for LA strain and all its components in the population of postmenopausal hypertensive women. Rimbas et al. also have found out significantly higher LA strain values from R-R gating compared with P-P gating [14].

This phenomenon can be explained by the fact that R-wave is the electrical signal of LV contraction. LA phases on R-wave peak can differ among patients. Thus, the LA myocardium at R-wave peak may be in contraction or relaxation, which indicates that the LA area or volume at R-wave peak is not always the minimum volume. If one defines the initial length of the LA myocardium at R-wave peak and if the LA myocardium has already started relaxation at that instance, then the initial length for LA strain calculation will be greater than the minimum LA length, causing an error in the calculated LA strain value [9]. Consequently, LA strain in any phase should be analysed from P-wave initial point rather than from R-wave peak, which is used in analytical software developed to define LV strain.

According to our results, there was no difference between 2- and 4-chamber average LA LS within the same measurement technique (p = 0.69). However, some previous studies have described differences in mean LA

strain ranges between 2-chamber (37.6 %–44.3 %) and 4-chamber (33.8 %–40.1 %) views [15–17]. The lower values for the latter may be due to the insertion of pulmonary veins.

LA assessment of reservoir, conduit, and contractile function has previously shown no difference between men and women. Similarly, Morris et al. did not demonstrate a relationship between gender composition of the study and LA strain [18]. Boyd et al. showed a decline of LA strain with age describing significant changes in strain values after the sixth decade [19]. Furthermore, studies have shown that menopause, characterized by markedly decreased levels of estrogen, leads to significant increases in cardiovascular mortality and morbidity. In a few studies, menopause has been shown to have an impact on cardiovascular structure and functions, but only LV functions were evaluated and compared in pre- and postmenopausal women [20]. Study results demonstrated that with the development of menopause in asymptomatic individuals, LV functions assessed by speckle tracking echocardiography were impaired, even in cases with normal conventional echocardiography parameters.

Conclusions

1. Speckle tracking echocardiography is a reliable technique, which provides quantitative assessment of LA three-phasic physiology (contraction, reservoir and conduit function).

2. The feasibility of LA strain analysis is 93.85 % in cohort of postmenopausal hypertensive women.

3. The P-wave triggering method of LA strain analysis is more reproducible compared with R-wave triggering variant.

4. The LA longitudinal strain results differ significantly depending on ECG-triggering type (P- or R wave), providing higher values by R-wave triggering method.

The perspectives of further scientific research are the study of the LA function features in hypertensive women, depending on the type of menopause.

References

[1] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*, 31(7), 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

[2] Patel, D. A., Lavie, C. J., Gilliland, Y. E., Shah, S. B., Dinshaw, H. K., & Milani, R. V. (2015). Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction. *Mayo Clin. Proc.*, 90(11), 1499–1505. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.021.

[3] Morris, D. A., Takeuchi, M., Krisper, M., Kohncke, C., Bekfani, T., Carstensen, T., et al. (2015). Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(4), 364–372. doi: 10.1093/ehjci/jeu219.

[4] Saraiva, R. M., Demirkol, S., Buakhamsri, A., Greenberg, N., Popović, Z. B., Thomas, J. D., & Klein, A. L. (2010). Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 23(2), 172–180. doi: 10.1016/j.echo.2009.11.003.

[5] Miglioranza, M. H., Badano, L. P., Mihăilă, S., Peluso, D., Cucchini, U., Soriani, N., et al. (2016). Physiologic determinants of left atrial longitudinal strain: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers. *J Am Soc Echocardiogr,* 29(11), 1023–1034. doi: 10.1016/j.echo.2016.07.011.

[6] Costa, C., González-Alujas, T., Valente, F., Aranda, C., Rodríguez-Palomares, J., Gutierrez, L., et al. (2016). Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. *Echo Res. Pract.*, 3(2), 45–52. doi: 10.1530/ERP-16-0009.

[7] Galli, E., Fournet, M., Chabanne, C., Lelong, B., Leguerrier, A., Flecher, E., et al. (2016). Prognostic value of left atrial reservoir function in patients with severe aortic stenosis: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 17(5), 533–541. doi: 10.1093/ehjci/jev230.

[8] Aung, S. M., Güler, A., Güler, Y., Huraibat, A., Karabay, C. Y., & Akdemir, I. (2017). Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*, 42(2), 194–199. doi: 10.1007/s00059-016-4456-y.

[9] Hayashi, S., Yamada, H., Bando, M., Saijo, Y., Nishio, S., Hirata, Y., et al. (2015). Optimal analysis of left atrial strain by speckle tracking echocardiography: P-wave versus R-wave trigger. *Echocardiography*, 32(8), 1241–1249. doi: 10.1111/echo.12834.

[10] Lang, R. M., Badano, P. L., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

[11] Yasuda, R., Murata, M., Roberts, R., Tokuda, H., Minakata, Y., Suzuki, K., et al. (2015). Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(9), 1008–1014. doi: 10.1093/ehjci/jev028.

[12] Vincent, W. J. (2005). *Statistics in Kinesiology*. Champaign, IL: Human Kinetics.

[13] Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307–310. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8.

[14] Rimbas, R. C., Mihaila, S., & Vinereanu, D. (2016). Sources of variation in assessing left atrial functions by 2D speckle-tracking echocardiography. *Heart Vessels*, 31(3), 370–381. doi: 10.1007/s00380-014-0602-8.

[15] Cameli, M., Caputo, M., Mondillo, S., Ballo, P., Palmerini, E., Lisi, M., et al. (2009). Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*, 7, 6. doi: 10.1186/1476-7120-7-6.

[16] Kim, D. G., Lee, K. J., Lee, S., Jeong, S. Y., Lee, Y. S., Choi, Y. J., et al. (2009). Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography*, 26(10), 1179–1187. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.00955.x.

[17] Saraiva, R. M., Demirkol, S., Buakhamsri, A., Greenberg, N., Popovic, Z. B., & Thomas, J. D. (2010). Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(2), 172–180. doi: 10.1016/j.echo.2009.11.003.

[18] Morris, D. A., Takeuchi, M., Krisper, M., Kohncke, C., Bekfani, T., Carstensen, T., et al. (2015) Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(4), 364–372. doi: 10.1093/ehjci/jeu219.

[19] Boyd, A. C., Richards, D. A., Marwick, T., & Thomas, L. (2011). Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart*, 97(18), 1513–1519. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300134.

[20] Kurt, R. K., Nacar, A. B., Güler, A., Silfeler, D. B., Buyukkaya, E., Karateke, A., et al. (2014). Menopausal cardiomyopathy: Does it really exist? A case–control deformation imaging study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 40(6), 1748–1753. doi: 10.1111/jog.12368.

Information about authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Therapy and Cardiology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sokolova M. V., MD, Post-Graduate Student (PhD-Student), Department of Family Medicine, Therapy and Cardiology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, терапії і кардіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Соколова М. В., аспірант каф. сімейної медицини, терапії і кардіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии и кардиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Соколова М. В., аспирант каф. семейной медицины, терапии и кардиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2017
Після доопрацювання / Revised: 10.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 14.11.2017

UDC: 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64:577.125.33

The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

V. D. Nemtsova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Key words: hypertension, diabetes mellitus type 2, statins, oxidative stress.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 26–30

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121876

E-mail: valeriyan@ukr.net

Objective: to study the effect of statin therapy on the oxidative and antioxidant systems parameters in patients with arterial hypertension (AH) and cocomitant type 2 diabetes mellitus (DM2T).

Materials and methods. 126 patients (55 males and 71 females, average age was 57.8 ± 6.2 years) with AH stage II and compensated DM2T were divided into 2 groups: the 1 group – with AH and DM2T (n = 69), who were constantly taking statins (rosuvastatin 10 mg/day or atorvastatin 20 mg/day) for at least 1 year; the 2 group – patients with AH and DM2T (n = 57) who did not take statins. The control group included 20 healthy volunteers. The parameters of lipid and carbohydrate metabolism, the degree of insulin resistance (HOMA-IR), the state of the oxidant system (malonic dialdehyde level –MDA), the antioxidant system (the activity of glutathione peroxidase (GPO) and the level of sulfhydryl groups -SH-groups) were evaluated. The statistics was carried out using the Statistica software package, version 8.0.

Results. In the 1st group only the levels of LDL cholesterol significantly differed from the control group ($P < 0.05$). In the 2nd group the levels of total cholesterol and LDL cholesterol were expected to be higher than in the 1st group ($P < 0.05$) and the control group ($P < 0.05$). Despite the higher level of fasting glucose in the 2nd group than in the 1st group, HOMA-IR in the 1st group was higher than in the 2nd group (7.48 ± 1.76 and 7.17 ± 1.54, respectively, $P > 0.05$). In the 1st group in comparison with the 2nd group unreliable increase in GPO and SH-groups levels on the background of the increase in MDA levels ($P > 0.05$) were observed.

Conclusions. The use of statins in low doses in AH combined with DM2T was accompanied by a nonsignificant improvement of antioxidant protection parameters on the background of increased insulin resistance and increased activity of lipid peroxidation.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, статини, оксидативний стрес.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 26–30

Вплив статинотерапії на показники окислювального стресу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

В. Д. Немцова

Мета роботи – вивчити вплив терапії статинами на параметри оксидантної та антиоксидантної систем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т).

Матеріали та методи. 126 пацієнтів (55 чоловіків і 71 жінка, середній вік – 57,8 ± 6,2 року) з АГ II стадії та ЦД2Т у стадії компенсації поділили на дві групи: 1 – пацієнти з АГ і ЦД2Т (n = 69), які постійно приймали статини (розувастатин 10 мг/добу або аторвастатин 20 мг/добу) принаймні 1 рік, 2 група – пацієнти з АГ і ЦД2Т (n = 57), які не приймали статини. 20 здорових добровольців становили контрольну групу. Досліджувались параметри ліпідного та вуглеводного обміну, ступінь інсулінорезистентності (HOMA-IR), стан оксидантної системи (за рівнем малонового діальдегіду – МДА), стан антиоксидантної системи (активність глутатіонпероксидази (ГПО) та рівень сульфгідрильних груп – SH-груп). Статистика опрацьована за допомогою програмного забезпечення Statistica версії 8.0.

Результати. У 1 групі тільки рівень холестерину ЛПНЩ вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,05$). У 2 групі рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, як очікувалось, був вищим, ніж у першій групі ($p < 0,05$) та контрольній групі ($p < 0,05$). Незважаючи на вищий рівень глюкози натщесерце у хворих 2 групи порівняно з 1 групою, індекс HOMA-IR у 1 групі був вищим, ніж у 2 (7,48 ± 1,76 і 7,17 ± 1,54 відповідно, $p > 0,05$). У 1 групі порівняно з 2 визначили невірогідне підвищення рівня ГПО та SH-груп на тлі підвищення рівня МДА ($p > 0,05$).

Висновки. Використання невисоких доз статинів при АГ у поєднанні з ЦД2Т супроводжувалось невірогідним поліпшенням параметрів антиоксидантного захисту на тлі підвищеної інсулінорезистентності та підвищеної активності перекисного окислення ліпідів.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, статины, окислительный стресс.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 26–30

Влияние статинотерапии на показатели окислительного стресса у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

В. Д. Немцова

Цель работы – изучить влияние терапии статинами на параметры оксидантной и антиоксидантной систем у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т).

Материалы и методы. 126 пациентов (55 мужчин и 71 женщина, средний возраст 57,8 ± 6,2 года) с АГ II стадии и СД2Т в стадии компенсации были разделены на 2 группы: 1 группа – больные с АГ и СД2Т (n = 69), которые постоянно принимали статины (розувастатин 10 мг/сутки или аторвастатин 20 мг/сутки) не менее 1 года; 2 группа – пациенты с АГ и СД2Т (n = 57), которые не принимают статины. 20 здоровых добровольцев составили контрольную группу. Исследовались параметры липидного и углеводного обмена, степень инсулинорезистентности (HOMA-IR), состояние оксидантной системы (по уровню малонового диальдегида – МДА), состояние антиоксидантной системы (по активности глутатионпероксидазы (ГПО) и уровню сульфгидрильных групп – SH-групп). Статистика проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версии 8.0.

Результаты. В 1 группе только уровень холестерина ЛПНП достоверно отличался от контрольной группы ($p < 0,05$). Во 2 группе уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, как и ожидалось, был выше, чем в первой группе ($p < 0,05$) и контрольной группе ($p < 0,05$). Несмотря на более высокий уровень глюкозы натощак у больных 2 группы по сравнению с 1, индекс HOMA-IR в 1 группе был выше, чем во 2 (7,48 ± 1,76 и 7,17 ± 1,54 соответственно, $p > 0,05$). В 1 группе по сравнению со 2 было выявлено недостоверное повышение уровня ГПО и SH-групп на фоне повышения уровня МДА ($p > 0,05$).

Выводы. Использование невысоких доз статинов при АГ в сочетании с СД2Т сопровождалось недостоверным улучшением параметров антиоксидантной защиты на фоне повышенной инсулинорезистентности и повышенной активности перекисного окисления липидов.

Arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) and related complications remain one of the main problems of modern medicine. The results of numerous studies in recent decades confirm the key role of the endothelium in regulation of vascular homeostasis. At the same time, it is known that when oxidative stress (OS) increases, endothelial function is disturbed, which causes a progression of atherosclerosis and other cardiovascular complications [1,2]. Currently, many authors consider oxidative stress as a «universal framework» for the development of all diabetes complications, associated with the impaired endothelial function [1–3]. Another important component of oxidative stress development is the decrease in the antioxidant protection by hyperglycemia induced inactivation of antioxidants.

In patients with hypertension, especially in the presence of concomitant diabetes, an atherogenic dyslipidemia is commonly observed. A large number of multicenter studies have proved the efficiency of lipid-lowering therapy in patients with hypertension for the purpose of primary and secondary prevention [4,5]. The relevance of dyslipidemia correction in patients with hypertension is explained by the fact that antihypertensive drugs effect intensity depends on the cholesterol level in blood plasma. The use of statins as the most effective means to reduce LDL cholesterol levels and prevent cardiovascular complications in patients with hypertension has been justified by recommendations of the European Society for the Study of Hypertension and the European Society of Cardiology (ESH/ESC, 2013) [4]. However, current criteria for statin initiation are based not on actual levels of lipidemia, but on patient's individual cardiovascular risk assessment. Unified clinical Protocol of patients' health care with hypertension, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 24.05.2012 # 284, also contains clear instructions regarding the obligatory statins prescription to persons with hypertension of high and very high risk in the absence of contraindications [5].

Statins prescription in type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the fundamental principles of modern antidiabetic therapy. Reduction of cardiovascular complications and cardiovascular mortality in type 2 diabetes patients with statins using for primary and secondary prevention has been repeatedly proven, as reflected in the recommendations of the American Diabetes Association (American Diabetes Association, ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) [1,3]. However, in clinical practice we are often faced with a topical problem of complexity in persistent medication adherence development in patients with chronic diseases by reason of the need for long-term use. This is particularly critical issue for patients with comorbid pathology due to the forced polypharmacy, especially in oligosymtomatic cases, feeling of well-being and lack of patients' knowledge about their disease. Low socio-economic patient's status is also rather important. According to the literature, statin therapy adherence is not high enough. In addition, convincing evidence regarding the beneficial effects of natural antioxidants on oxidative stress has not been received. Currently, there are more and more experimental data, conducted both in animals and humans, proving the overwhelming oxidative stress pleiotropic action of statins. However, available literature contains very few data on the statins effect on oxidative stress in comorbid pathology, most of which are obtained by the use of high doses of statins, that in routine practice is not very common.

Purpose

Thus, the purpose of this study was to investigate the influence of statin therapy on oxidative and antioxidant systems indices in patients with arterial hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM2T).

Materials and methods

The study included 126 patients (55 males and 71 females), average age of 57.8 ± 6.2 years with stage II hypertension and type 2 diabetes in stage of compensation, who on the background of dietary recommendations received basic therapy according to international and national guidelines for management of patients with relevant pathology [3,4,6]. So at least 6 months before inclusion in the study all patients received ACE inhibitors /ARBs, diuretic (torasemide/indapamide) in individual dosages as antihypertensive therapy, some patients received calcium antagonists (amlodipine/lercanidipine). All patients received Metformin as antidiabetic therapy in individually defined doses of 1000 to 2000 mg/day; in addition 29 (of 23.02 %) patients received sulfonylureas. Patients with uncontrolled hypertension were not included in the study. All patients were divided into 2 groups: the first group consisted of patients with hypertension and type 2 diabetes (n = 69) who constantly received statins (rosuvastatin 10 mg/day or atorvastatin 20 mg/day) for at least 1 year, the second group – patients with arterial hypertension and type 2 diabetes (n = 57) who did not take statins.

The study did not include patients with symptomatic hypertension, type 1 diabetes and other endocrinologic disorders, clinical signs of ischemic heart disease or severe concomitant chronic diseases.

The diagnostic criteria of hypertension, endorsed by the European recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension (2013), were used for the selection of patients [4]. The diagnosis of DM2T was applied according

to approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 22.05.2009 # 356, "On approval of protocols of medical care to patients with endocrine diseases" [6]. The control group consisted of 20 healthy volunteers comparable with age and gender of the investigated patients.

The study Protocol included assessment of anthropometric data, blood pressure (BP) average AP, obtained from the three measurements in 2-minute intervals in the sitting position.

Fasting blood glucose concentration measurement was performed by glucose oxidase method using analyzer *Humolizer* (manufactured in Germany). Measurement of total serum cholesterol (TC), triglycerides (TG) and cholesterol of high density lipoproteins (HDL cholesterol) were performed in serum enzymatically by photocolorimetric method with sets produced by *Human* (manufactured in Germany). The content of cholesterol in the low density lipoprotein (LDL cholesterol) was calculated by the formula of Friedewald W. T. with consideration of measurement in mmol/l: LDL cholesterol = cholesterol – (HDL cholesterol + TG/2.22).

The blood serum insulin concentration and the glycosylated hemoglobin level (HbA) ware measured by enzyme immunoassay using a set of reagents *Hummer* (USA). To determine the insulin resistance (IR) index, HOMA – IR was used, which was calculated by the following formula:

((Glucose fasting) × (fasting insulin)) mmol/ml/22.5.

To study the antioxidative system the activity of glutathione peroxidase (GPO) and the level of sulfhydryl groups (SH-groups) were assessed. The level of malondialdehyde (MDA) was used as a marker of severity of oxidative system activity. The activity of GPO (KF 1.11.1.9) in EDTA-hemolysate was determined by the decrease in the content of reduced glutathione during a 5-minute incubation of a test sample of hemolysate in the presence of oxidizing substrate – cumene hydroperoxide by the photometric method [7]. The SH-groups and MDA were determined in serum using photometric method [7]. The following reagents were used: thiobarbituric acid (Organika, Germany), dithiobisnitrobenzoic acid (Merck, Germany), restored glutathione (Sigma-Aldrich, Germany), cumene hydroperoxide (Merck, Germany).

The results are presented as mean values ± standard deviation from the mean value (M ± SD). Statistical data processing was performed using software package Statistica, version 8.0. To assess differences between groups in the distribution close to normal, the criterion of Student was used. The differences were considered statistically significant when $P < 0.05$.

The present study was performed in compliance with the basic provisions of the World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 23.09.2009 # 690. The present article is a part of the research of Clinical Pharmacology Department of Kharkiv National Medical University # 0112U002385 "To Optimize the Diagnosis of Hypertension and Detection of Subclinical Lesion of Target Organs in Individuals of Young Age".

Results and discussion

The results of our work show that, despite the significant improvement of lipid indicators compared with individuals who do not take statins, the use of rosuvastatin in a dose 10 mg/day or atorvastatin 20 mg/day did not always provide sufficient normalization of cholesterol metabolism indicators (*Table 1*). The patients of the 1st group retained significant differences of the TG and LDL Cholesterol levels compared with the control group ($P < 0.05$). Nevertheless, the recommended target levels of TC, LDL Cholesterol, TG were got in many patients of this group. Patients of the 2nd group showed a more pronounced atherogenic dyslipidemia, which was manifested as significantly higher values of TC and LDL Cholesterol compared with the control group, and compared with the patients taking statins. It is constantly emphasized in the literature that doses of statins applied in routine practice are often too small to ensure the achievement of TC and LDL Cholesterol target levels recommended for patients with DM2T. However, these lipid indicators are important risk factors for cardiovascular disease (CVD). It is believed that DM2T is the most common cause of secondary hypertriglyceridemia, which in case of inadequate control of lipid disorders, leads to insulin resistance, hypertension and atherosclerosis. Although information on the relationships between TG and risk of CVD and its complications development is very controversial. The present study observed hypertriglyceridemia in both groups of patients, more pronounced in the second group, which was significantly different from the level in the control group (1 group – 1.75 ± 0.33 mmol/l, 2 group – 2.14 ± 0.28 mmol/l, control group – 1.03 ± 0.30 mmol/l, $P < 0.05$). The intake of statins in this study did not cause a significant decrease in TG levels.

Table 1. Comparative characteristics of lipid and carbohydrate metabolism and oxidant-antioxidant system in patients with hypertension and type 2 diabetes depending on the use of statin therapy

Indicator	Control (n = 20)	1 group (n = 69)	2 group (n = 57)
Cholesterol, mmol/l	4.77 ± 0.52	5.16 ± 0.29	5.85 ± 0.36*. **
TG, mmol/l	1.03 ± 0.30	1.75 ± 0.33*	2.14 ± 0.28*
VLDL cholesterol, mmol/l	0.54 ± 0.22	0.79 ± 0.17	0.89 ± 0.34
HDL cholesterol, mmol/l	1.45 ± 0.30	1.24 ± 0.18	1.20 ± 0.11
LDL cholesterol, mmol/l	2.6 ± 0.33	3.08 ± 0. 12*	3.76 ± 0.45*. **
Glucose, mmol/l	4.62 ± 1.08	7.62 ± 1.34 *	8.09 ± 1.16 *
HOMA-IR	2.23 ± 0.36	7.48 ± 1.76*	7.17 ± 1.54*
Glycated hemoglobin, HbA (%)	4.62 ± 1.08	7.28 ± 0.68 *	7.88 ± 0.54 *
Malonic dialdehyde (MDA) μmol/l	4.07 ± 0.22	6.75 ± 1.18 *	6.44 ± 1.03 *
Glutathionperoxidase (GPO) (μkat/GNF)	6.77 ± 0.52	5.30 ± 0.93 *	5.11 ± 0.87 *
The SH groups (μmol/l)	712.26 ± 11.08	570.56 ± 13.71*	555.24 ± 14.63*

*: $P < 0.05$ when compared with the control group; **: $P < 0.05$ when compared groups 1 and 2.

Despite the fact that the level of fasting glucose in patients of the 2 group was higher than in the 1 group, the index of insulin resistance – HOMA in a group of people, taking statins was higher, which confirms the opinion about the worsening of insulin resistance even when using low doses of statins. By now there are numerous data about the negative effects of statins on carbohydrate metabolism, insulin synthesis and cells receptor sensitivity. Data of randomized, placebo-controlled study published in 2010 showed the effect of 2-month therapy with atorvastatin at doses of 10, 20, 40 and 80 mg/day on the level of insulin, glucose, glycosylated hemoglobin, lipoprotein and apoproteins B in blood plasma compared to placebo in patients with hypercholesterolemia [8]. It has been noted, that despite the significant reduction in LDL cholesterol and apo B levels, atorvastatin treatment increased fasting insulin levels and glycated hemoglobin against the backdrop of increasing insulin resistance and increasing random glycaemia in patients with hypercholesterolemia. However, it should be noted that not all researchers have found the carbohydrate metabolism disorders on the background of atorvastatin use.

Regardless lipid-reducing activity in recent years some studies have appeared in which a great importance is paid to the statins ability to decrease in cardio-vascular risk by influencing OS, preventing or reducing endothelial dysfunction. For instance in the experimental study of Celal Kilit et al. (2017) it has been shown that lovastatin prevents endothelial dysfunction development by OS suppressing in various models with high CVD risk [9].

In earlier experiments, conducted mainly on animals, using fluvastatin and simvastatin, positive changes after statins prescription were observed, not only in inflammatory processes but also in indicators of peroxidation [8].

Despite the available data on the favorable influence of modern anti-hypertensive [10] and antidiabetic [2] therapy on oxidative stress, our results demonstrate the presence of strong OS in patients with combined course of AH and DM2T. This is manifested in a significant increase in the MDA levels ($P < 0.05$) and decrease in GPO ($P < 0.05$) and SH-groups ($P < 0.05$) levels compared to healthy volunteers. In the group of patients receiving atorvastatin/rosuvastatin, compared to patients not taking statins, we observed the following: on the background of tendency in antioxidant protection (GPO and SH-groups) indices improvement which does not reach accurate values, the oxidative system activation is observed, resulting in increased values of MDA (6.75 ± 1.18 mmol/l, 6.44 ± 1.03 mmol/l, respectively, $P > 0.05$). The oxidative system intension in patients of the 1st group may be explained by the increase in the degree of insulin resistance caused by statins, and improved antioxidant protection – confirmation of actual pleiotropic effect of this group of drugs. Also the authors of the present study suggest that insufficiency of the antioxidant actions of statins in the first group of patients is associated with the inadequate doses of drugs for this effect realization, which can be seen by the lipid indicators. Taking into account that the data of recent studies, according to results of which it is recommended to use the levels of MDA as risk of complications markers in patients with type 2 diabetes, especially poorly compensated [11], researches in this area have both significant scientific importance and practical value.

Conclusions

1. The combined course of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus is accompanied by the presence of marked oxidative stress, despite the presence of stable anti-hypertensive and anti-diabetic therapy.

2. The use of statins in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus was accompanied by an improvement of antioxidant protection indicators on the background of increased insulin resistance and increased activity of lipid peroxidation — MDA.

3. The use of atorvastatin 20 mg or rosuvastatin 10 mg was accompanied by a slightly marked positive influence on oxidative stress in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

4. Despite the presence of contradictory data regarding the negative impact of statins on particular parts of metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus, the obtained results have demonstrated the undeniable benefits of statin therapy and the need to improve patient adherence, especially in cases of comorbid pathology that increases the risk of cardio-vascular complications development.

Prospects: since the majority of statins effects on oxidative stress in humans studies was performed using high doses of drugs, it is necessary to conduct a more detailed study of the most frequently used doses in practical medicine on oxidative stress indicators influence and their interaction with other metabolic systems in individuals with comorbid pathology, including type 2 diabetes mellitus.

References

[1] Manischenkova, Yu. A., Shkala, L. V., Dudich, T. I., Litvinova, M. I., & Ivanova, M. A. (2013). Oksidantnyj stress u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa, sochetannym s obostreniem khronicheskogo pielonefrita [Oxidative Stress in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Associated with Exacerbation of Chronic Pyelonephritis]. *Mezhdunarodnyj e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 3, 19–22. [in Russian].

[2] Pankratova, Yu. V. (2012) Randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie: vliyanie metformina na markery oksidativnogo stressa i antioksidantnye rezervy u bol'nykh s vpervye vyyavlennym sakharnym diabetom 2 tipa [Randomized clinical trial: the effect of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserves in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus]. *Ozhirenie i metabolism,* 3, 41–42 [in Russian].

[3] American Diabetes Association (2016). Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*, 39(1), S60–S71. doi: 10.2337/dc16-S011.

[4] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. of Hypertension*, 31(7), 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

[5] Davydova, I. V. (2012). Naznachenie statinov pacientam s arterial'noj gipertenziej: istinnye celi i dokazannye preimuschestva [Prescribing statins to patients with hypertension: true goals and proven benefits]. *Zdorov'ya Ukrayiny*, 2(375). Retrieved from http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/02/2-42.pdf [in Russian].

[6] *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy « Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy patsiientam z endokrynnymy zakhvoriuvanniamy» vid 22.05.2009 roku №356 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On approval of protocols for the provision of medical care to the patients with endocrine diseases» from May 22, 2009 №356].* Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html [in Ukrainian].

[7] Arutyunov, A. V., Dubinina, E. E., & Zybina, N. N. (2000). *Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organizma [Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system].* Saint Petersburg: Foliant [in Russian].

[8] Aronov, D. M. (2013). Plejotropnye e'ffekty statinov na sovremennom e'tape ikh izucheniya: fokus na atorvastatin. Chast' III. Mekhanizmy

plejotropii statinov [Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part III. Mechanisms of the pleiotropy of statins]. *Cardiosomatika*, 2, 20–26 [in Russian].
[9] Kilit, C., Koçak, F. E., & Paşalı Kilit, T. (2017). Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 45(3), 235–243 doi: 10.5543/tkda.2017.22792.
[10] Prokhorovich, E. A. (2013). Gipotenzivnaya terapiya: novaya kombinaciya i novye vozmozhnosti [Hypotensive therapy: a new combination and new possibilities]. *Consilium Medicum*, 15(10), 121–125 [in Russian].
[11] Lodovici, M., Bigagli, E., Luceri, C., Mannucci, E., Rotella, C. M., & Raimondi, L. (2015). Gender-related drug effect on several markers of oxidation stress in diabetes patients with and without complications. *Eur J Pharmacol*, 766, 86–90. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.041.

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

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.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 13.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 27.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 19.10.2017

UDC: 577.112.386+577.161.2]-07-037:616.12-005.4:612.132.2-089.819

Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis

O. S. Nykonenko[1,2], K. O. Chmul[2], A. O. Nykonenko[2], V. V. Osaulenko[1,3], N. F. Efimenko[1]

[1]Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine, [2]Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, [3]Zaporizhzhia Region Clinical Hospital, Ukraine

Cardiovascular system diseases (CSD) – is one of the most acute medical and social problems of modern society. Ischemic heart disease (IHD) and acute disturbance of cerebral circulation were and remain the leading cause of death and disability.

At present, it has been established that in the progression of IHD and its complications, an increase in the level of homocysteine and deficiency of vitamin D are essential.

Purpose of the study: to study the effect of hyperhomocysteinemia and deficiency of vitamin D on the course of atherosclerosis and ischemic heart disease.

Materials and methods. The study analyzed laboratory data from 58 patients with atherosclerosis. Depending on the prevalence of atherosclerosis patients were divided into 2 groups. All those examined had vitamin D deficiency, as well as hyperhomocysteinemia. These changes were more pronounced in patients with multifocal atherosclerosis, which required a more thorough medication correction after surgical intervention on the coronary and carotid arteries.

Results: Of practical interest is the analysis of blood plasma homocysteine concentration values depending on the localization of atherosclerotic lesion. In our study, in the first group, the median plasma homocysteine concentration was significantly higher. Moreover, there was a strong correlation between high concentrations of homocysteine and advanced atherosclerotic lesions. These results may indicate a possible destabilization of atherosclerosis course with hyperhomocysteinemia in combination with vitamin D deficiency.

Patients of the first group with multifocal atherosclerosis had significantly higher homocysteine indices and a more pronounced vitamin D deficiency. No less important is the fact that in the examined patients both in one group and in the other group a significant vitamin D deficiency was detected.

Conclusions. Hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency – are risk factors for the development of coronary heart disease and are associated with an unfavorable course of coronary pathology. All patients with ischemic heart disease had vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia, more pronounced with multifocal atherosclerosis, which should be considered when prescribing medication after myocardial revascularization.

Key words: myocardial ischemia, homocysteine, hyperhomocysteinemia, vitamin D, dyslipoproteinemia.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 31–35

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121880

E-mail: nikonandra@gmail.com

Прогностичне значення рівнів гомоцистеїну та вітаміну Д у хворих на ІХС і мультифокальний атеросклероз

О. С. Никоненко, К. О. Чмуль, А. О. Никоненко, В. В. Осауленко, Н. Ф. Єфименко

Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) – одна з найгостріших медичних і соціальних проблем сучасного суспільства. Ішемічна хвороба серця (ІХС) і гостре порушення мозкового кровообігу залишаються основною причиною смертності та інвалідності.

На сьогодні встановлено, що у прогресуванні ІХС та її ускладнень істотне значення мають підвищення рівня гомоцистеїну та дефіцит вітаміну Д.

Мета роботи – вивчити вплив гіпергомоцистеїнемії та дефіциту вітаміну Д на перебіг атеросклерозу та ІХС.

Матеріали та методи. Здійснили аналіз лабораторних даних 58 пацієнтів, які страждають на атеросклероз. Залежно від поширеності атеросклерозу пацієнтів поділили на 2 групи. У всіх обстежених виявили дефіцит вітаміну Д, а також гіпергомоцистеїнемію. Відзначені зміни були суттєво виражені в пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом, що потребувало ретельнішої медикаментозної корекції після реваскуляризації міокарда.

Результати. Практичний інтерес представляє проведений аналіз значень концентрацій гомоцистеїну плазми крові залежно від ступеня та площі атеросклеротичного ураження. У нашій роботі в осіб із мультифокальним атеросклерозом (1 група) медіана концентрації гомоцистеїну плазми крові була вірогідно вищою. Нами виявлена чітка залежність між рівнем вмісту гомоцистеїну та поширеністю атеросклеротичного ураження. Ці результати свідчать про можливу дестабілізацію перебігу атеросклерозу при гіпергомоцистеїнемії в поєднанні з дефіцитом вітаміну Д.

Пацієнти першої групи з мультифокальним атеросклерозом мали вірогідно вищі показники гомоцистеїну та суттєво виражений дефіцит вітаміну Д. Водночас дефіцит вітаміну Д виявлений у хворих обох груп.

Висновки. Гіпергомоцистеїнемія, дефіцит вітаміну Д – фактори ризику розвитку ІХС та асоційовані з несприятливим перебігом коронарної хвороби. У всіх пацієнтів з ІХС виявлені дефіцит вітаміну Д і гіпергомоцистеїнемія, більш виражені при мультифокальному атеросклерозі, що слід враховувати під час призначення медикаментозної терапії після реваскуляризації міокарда.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, вітамін Д загальний, дисліпопротеїнемія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 31–35

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, витамин Д общий, дислипопротеинемия.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 31–35

Прогностическое значение уровней гомоцистеина и витамина Д у больных ИБС и мультифокальным атеросклерозом

А. С. Никоненко, К. О. Чмуль, А. А. Никоненко, В. В. Осауленко, Н. Ф. Ефименко

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС) – одна из острейших медицинских и социальных проблем современного общества. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения остаются основной причиной смертности и инвалидности. В настоящее время установлено, что в прогрессировании ИБС и ее осложнений существенное значение имеют повышение уровня гомоцистеина и дефицит витамина Д.

Цель работы – изучить влияние гипергомоцистеинемии и дефицита витамина Д на течение атеросклероза и ИБС.

Материалы и методы. Провели анализ лабораторных данных 58 пациентов, страдающих атеросклерозом. В зависимости от распространенности атеросклероза пациентов распределили на 2 группы. У всех обследованных выявлен дефицит витамина Д, а также гипергомоцистеинемия. Указанные изменения были более выражены у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, что требовало более тщательной медикаментозной коррекции после реваскуляризации миокарда.

Результаты. Практический интерес представляет проведенный анализ значений концентраций гомоцистеина плазмы крови в зависимости от степени и площади атеросклеротического поражения. В нашей работе у лиц с мультифокальным атеросклерозом (1 группа) медиана концентрации гомоцистеина плазмы крови была достоверно выше. Нами выявлена четкая зависимость между уровнем содержания гомоцистеина и распространенностью атеросклеротического поражения. Эти результаты свидетельствуют о возможной дестабилизации течения атеросклероза при гипергомоцистеинемии в сочетании с дефицитом витамина Д. Пациенты 1 группы с мультифокальным атеросклерозом имели достоверно более высокие показатели гомоцистеина и более выраженный дефицит витамина Д. В то же время дефицит витамина Д был выявлен у больных обеих групп.

Выводы. Гипергомоцистеинемия, дефицит витамина Д являются факторами риска развития ИБС и ассоциированы с неблагоприятным течением коронарной болезни. У всех пациентов ИБС был выявлен дефицит витамина Д и гипергомоцистеинемия, более выраженные при мультифокальном атеросклерозе, что следует учитывать при назначении медикаментозной терапии после реваскуляризации миокарда.

Introduction

Due to ongoing population studies, the number of possible cardiovascular risk factors continues to increase. In the proof, along with hypertension, diabetes mellitus, dyslipoproteinemia and smoking, hyperhomocysteinemia is currently included, the significance of which is determined in the development of IHD and its complications, as well as atherosclerotic lesions of carotid and peripheral arteries [1,2].

For the first time data on homocysteine (HC) as a factor of atherogenesis were published in 1969 by K. S. McCully, who reported the presence of atherosclerotic lesions in patients with homocysteinuria and put forward a theory of pathogenetic link between atherosclerosis and homocysteinemia existence [3].

An increased level of homocysteine as an independent risk factor for cardiovascular disease was considered back in the 1990s. In a meta-analysis published in 1995 in the journal JAMA, which presented data from 27 studies involving more than 4,000 patients, it was concluded that homocysteine is an independent risk factor for cardiovascular disease [6,7,9]. The most common and possible mechanism for increasing the risk of developing IHD in hyperomocystnemia is endothelial dysfunction, which is believed to occur mainly as a result of oxidative stress [7–9].

It is also believed that the mechanisms of homocysteine damaging effect on the vascular wall are similar to those proposed for low-density lipoproteins (LDL) and are realized mainly through the induction of endothelium-dependent hemostasis dysfunction and the severe disturbance of vasodilation endothelium-mediated component, as well as the stimulation of smooth muscle cells proliferation [3].

In connection with this, the search for the relationships between hyperhomocysteinemia and various forms of IHD, including an assessment of its significance in an atherosclerotic plaque destabilization, that manifests clinically by the acute coronary syndrome development, is of considerable interest, first of all, from the point of view of medicamentous effect substantiation on homocysteine increased concentration in such patients [3,4].

In the literature there are reports of adverse effects of hyperhomocystemia on the results of surgical and endovascular myocardial revascularization.

Homocysteine has a multicomponent pathogenetic effect. It damages the tissue structures of the arteries, initiating the release of cytokines, cyclins and other mediators of inflammation [10].

Epidemiological and experimental studies have shown that a low level of vitamin D plays a negative role in cardiovascular diseases, including coronary heart disease, congestive heart failure, valvular calcifications, strokes, and hypertension.

There was noted significant importance of vitamin D deficiency [25 (OH) D <20 ng/мл]. In addition to its clearly defined role in the metabolism of bones and calcium, vitamin D has been identified as an important factor in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Deficiency of vitamin D has many adverse effects, contributing to endothelial dysfunction, proliferation and migration of smooth muscle cells, calcification of the arteries walls [5].

In addition, vitamin D deficiency has an adverse effect on systemic conditions that contribute to atherosclerosis development, such as insulin resistance, β-cells dysfunction, dyslipidemia. Thus, it can be argued that vitamin D deficiency, acting directly or indirectly, has many effects on the function and pathology of cells and tissues involved in the atherogenic process [11].

The purpose

The purpose – to study the effect of hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency on IHD course in patients with multifocal atherosclerosis and in cases of coronary arteries primary lesion.

Materials and methods

The study was performed at the Department of Hospital Surgery of Zaporozhye Medical University in the Department of Cardiovascular Surgery. The study included the results of patients suffering from ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis examination after informed consent obtainment. Criteria for inclusion in the study were patients with coronary heart disease with coronary and carotid arteries confirmed pathology.

Patients over 70 years of age, patients with oncological pathology, valvular heart diseases, kidney diseases, rheumatic diseases, patients with diseases of the gastrointestinal tract were not included in the study.

Data from 58 patients were analyzed. There were 55 male and 3 female patients. The average age of patients was 58.2 ± 5.48 years.

The groups did not significantly differ in sex, age, complications and comorbidities.

The definition of stable angina functional class was performed by the Canadian Association of Cardiologists. Unstable angina pectoris (UA) was diagnosed according to the criteria of the New York Association of Cardiologists. The UA classes were determined according to E. Braunwald (1994).

93.1 % of patients had stage III hypertensive disease.

The majority of patients were overweight, the average BMI was 29.6 ± 3.10. 35 patients suffered from myocardial infarction (56.3 %).

According to the classification of Canadian Cardiovascular Society angina (CCSA), there were 23 (36.9 %) patients with angina pectoris of IV functional class (FC), angina pectoris of III FC – 20 (34.4 %). Unstable angina was detected in 15 (25.8 %) patients. Stage I heart failure (HF) was detected in 33 (56.8 %) patients, stage II HF was detected in 25 (43.1 %) patients.

All patients were divided into 2 groups based on the prevalence of atherosclerosis. The 1st group consisted of 33 patients with multifocal atherosclerotic lesion (coronary and carotid arteries): 30 (90.9 %) men, 3 (9.09 %) women, average age was 59 (56–64) years. The second group included patients with isolated coronary arteries (CA) lesion: 25 (100 %) men, mean age was 59 (50–63) years (*Table 1*).

Examination of patients included, in addition to general clinical (patient complaints, anamnesis, examination, palpation, percussion, auscultation), laboratory (general blood test, glucose, creatinine and urea blood levels), instrumental examinations: radiography of chest organs, fibrogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal cavity organs.

The level of homocysteine and vitamin D in plasma was studied using the «Sun rise TS» immunoenzyme analyzer, «AiA 2000ST» immunofluorescence analyzer manufactured by «Tosoh Bioscience» Japan, electrochemiluminescence analyzer «Cobas E 411» manufactured by Roche Diagnostics, Germany.

Table 1. Characteristics of the examined patients

Indexes	Group 1 (n = 33)	Group 2 (n = 25)
Hypertensive disease	33 (100 %)	25 (100 %)
Postinfarction cardiosclerosis	23 (69.6 %)	12 (48 %)
Diabetes	6 (18.1 %)	4 (16 %)
Average BMI	29.1 ± 3.10 кг\м^2	30.5 ± 2.92 кг\м^2
Angina pectoris IV FC	17 (51.5 %)	6 (24 %)
Angina pectoris III FC	9 (27.2 %)	11 (44 %)
Unstable angina	7 (21.2 %)	8 (32 %)
Stage I heart failure	18 (54.5 %)	15 (60 %)
Stage II heart failure	15 (45.4 %)	10 (40 %)

Coronary angiography was performed on the Toshiba Medical Systems Corporation, INFX-8000V Infinix VF-i/SP angiographic system, and Toshiba diagnostic tomograph «TSX-101 A» (Japan). The carotid arteries were examined with the help of diagnostic tomographs Asteion S4 Toshiba and TSX-101 A Toshiba (Japan), ultrasound diagnostic dopplerographic devices: Philips En Visor HD and Toshiba Xario.

Most of the data was processed by nonparametric methods using the statistical software package «Excel», Statistica 6.0. Statistical analysis of the study results was carried out using a computer program for statistical data processing: in the form of mean values (M ± m), nonparametric in the form of Me (25–75 %). To assess the differences significance in the quantitative parameters between two independent samples, the Mann-Whitney test was used. The reliability of differences in the groups was accepted at a level of statistical significance $P < 0.05$.

Results and discussion

According to the results of selective coronary angiography, 56 (96.5 %) patients had multivessel lesions of the coronary arteries, both in the right and left coronary arteries basin and in 2 (3.44 %) patients there was isolated lesion of one coronary artery.

In group 1–3 and 4 vascular lesions of the coronary arteries predominated (81.8 %). and in the second group – 2 vascular lesions of the CA were predominant, which was 36 %.

In the first group, lesions of brachiocephalic arteries by angiography of the aortic arch branches and duplex scanning of the cerebral arteries were detected in 33 patients (100 %). The most common lesion was internal carotid artery (ICA), mainly from both sides, which amounted to 56.8 % (33 patients). In the second group brachiocephalic arteries lesion was not revealed.

In 93.1 % of cases, patients underwent direct myocardial revascularization, and 4 (6.89 %) patients were implanted with drug-eluting stents in coronary arteries. In the first group 9 patients (27.2 %) underwent simultaneous surgical intervention in the volume: direct myocardial revascularization and carotid endarterectomy (internal carotid artery).

About half (45 %) of the examined patients had an elevated homocysteine level in the blood plasma of more than 15 μmol/l. In the first group of patients (multifocal atherosclerosis), homocysteine concentration was 19.5 (14–28.7) μmol/l. This index was significantly higher

Table 2. Analysis of age, concentration of HC, vitamin D and cholesterol in the study groups

	Group 1	Group 2	P
Age (years)	59 (56–64)	59 (50–63)	0.158
Homocysteine (μmol/l)	19.5 (11.43–45.41)	16.62 (11.19–29.24)	0.009
Vitamin D (ng/ml)	18.84 (14.27–27.62)	23.78 (19.41–40.08)	0.008
Cholesterol (mmol/l)	4.40 (3.56–5.59)	4.62 (4.09–6.16)	0.132

The average result is presented by Me (25–75 %), **P**: U Mann–Whitney criterion.

(*Table 2*) than in the patients of the 2nd group, which was 16.62 (11.19–29.24) μmol/l.

At the same time 51.7 % of patients had a slight degree of severity (15–30 μmol/L), and 17.2 % had an average degree of hyperhomocysteinemia (30–100 μmol/l). A severe degree (more than 100 μmol/l) was not detected.

There was also a decrease in vitamin D levels in patients of both groups. In the first group vitamin D level was 18.84 (14.27–27.62) ng/ml, and in the second group – 23.78 (19.41–40.08) ng/ml.

These values confirmed the presence of vitamin D deficiency both in patients with advanced atherosclerosis and in individuals with isolated coronary pathology.

The level of total cholesterol was within the normative values and in the first group was 4.40 (3.56–5.59) mmol/l, and in the second – 4.62 (4.09–6.16) mmol/l. The obtained value of U ($P < 0.132$) was in the zone of insignificance. As a result of the analysis, there was no correlation between lipidogram indices, plasma homocysteine level and prevalence of atherosclerosis.

Of practical interest is the analysis of blood plasma homocysteine concentration values, depending on the degree and area of atherosclerotic lesion. In our study, in patients with multifocal sclerosis (group 1), the mean plasma homocysteine concentration was significantly higher and reached 19.5 μmol/l, and in the 2 group patients (isolated CA lesions) a total level was 16.62 μmol/l.

Patients of the 1st group with multifocal atherosclerosis had significantly higher homocysteine indices and a more pronounced vitamin D deficiency. At the same time, vitamin D deficiency was detected in patients of both groups (*Table 2*).

We have found a clear relationship between the level of homocysteine and the prevalence of atherosclerotic lesions. These results indicate a possible destabilization of atherosclerosis course with hyperhomocysteinemia in combination with vitamin D deficiency.

Patients of the 1st group with multifocal atherosclerosis had significantly higher homocysteine indices and a more pronounced vitamin D deficiency. At the same time, vitamin D deficiency was detected in patients of both groups.

Consequently, there is a double adverse effect on the course of IHD and the results of myocardial revascularization, which should be taken into account in drug therapy after surgical interventions.

Conclusions

1. Hyperhomocysteinemia, vitamin D deficiency – are the risk factors for coronary heart disease development and are associated with an unfavourable course of coronary pathology.

2. All patients with ischemic heart disease had vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia, more pronounced with multifocal atherosclerosis, which should be considered when prescribing medication after myocardial revascularization and interventions on the carotid arteries.

References

[1] Nehler, M. R., Teylor, L. M. Jr., Porter, J. M. (1997) Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review Homocysteinemia kak faktor riska ateroskleroza: obzor. *Kardiovask. Surg.*, 6, 559–567.

[2] Dietrich-Muszalska, A., Malinowska, J., Olas, B., Głowacki, R., Bald, E., Wachowicz, B., & Rabe-Jabłońska, J. (2012) The oxidative stress maybe inducedby the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem. Res.,* 37(5), 1057–62. doi: 10.1007 / s11064-012-0707-3.

[3] McCully, K. S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for thepathogenesis of arteriosclerosis. *Amer. J. Patologiya*., 56(1), 111–128.

[4] Wang, H., Fan, D., Zhang, H., Fu, Y., Zhang, J., & Shen, Y. (2006) Serumlevel homocysteineis, korrelirovannyy s sonnoy arteriiteroznym klerosinom, kitayskiy s khimicheskim shokom. *Neurol. Res*., 28, 25–30.

[5] Kassi, E., Adamopoulos, C., Basdra, E. K., & Papavassiliou, A. G. (2013) Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation*, 128, 2517–2531. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654.

[6] Nygård, O., Vollset, S. E., Refsum, H., Stensvold, I., Tverdal, A., Nordrehaug, J. E., et al. (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274, 1526–1533.

[7] Bilsborough, W., Green, D. J., Mamotte, C. D. S., van Bockxmeer, F. M., O'Driscoll, G. J., & Taylor, R. R. (2003) Endothelial nitric oxidesynthasegene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis*, 169(1), 131–138. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00147-3.

[8] Kanani, P. M., Sinkey, C. A., Browning, R. L., Allaman, M., Knapp, H. R., & Haynes, W. G. (1999) Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation,* 100(11), 1161–1168. doi: 10.1161/01.CIR.100.11.1161.

[9] Cavalca, V., Cighetti, G., Bamonti, F., Loaldi, A., Bortone, L., Novembrino, C., et al. (2001) Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem*., 47(5), 887–892.

[10] Perna, A. F., Ingrosso, D., & De Santo, N. G. (2003) Homocysteine and oxidative stress. *AminoAcids*., 25(3–4), 409–417. doi: 10.1007/s00726-003-0026-8.

[11] Satilmis, S., Celik, O., Biyik, I., Ozturk, D., Celik, K., Akın, F., et al. (2015) Association between serum vitamin D levels and sub clinical coronary atheros clerosis and plaque burden/composition in young adult population. *Bosn J Basic Med Sci.,* 15(1), 67–72. doi: 10.17305/bjbms.2015.238.

Information about authors:

Nikonenko O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Rector of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Head of Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Academician of NAMS of Ukraine, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Chmul K. O., MD, Post-Graduate Student, Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nikonenko A. O., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Osaulenko V. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Transplantology, Endocrine Surgery with a Cycle of Cardiovascular Surgery, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Head of Cardiosurgery Department, PI «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" ZRC, Ukraine.

Efimenko N. F., MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Відомості про авторів:
Никоненко О. С., д-р мед. наук, професор, ректор, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України.
Чмуль К. О., очний аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології, ендокринної хірургії з циклом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. відділення кардіохірургії, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.
Єфименко Н. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:
Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, ректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины.
Чмуль К. О., очный аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии, эндокринной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. отделением кардиохирургии, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.
Ефименко Н. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

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

Надійшла до редакції / Received: 13.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 20.10.2017
Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2017

УДК: 612.1- 027.1+612.216

Зміни реактивності показників серцевого ритму на кероване дихання при тренуванні загальної витривалості

О. В. Гузій

Львівський державний університет фізичної культури, Україна

Ключові слова: дихання, варіабельність серцевого ритму, спортсмени, витривалість.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 36–40

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121882

E-mail: o.guzij@gmail.com

Мета роботи – визначити зміни показників ВСР при довільному та керованому диханні у кваліфікованих спортсменів, які протягом тривалого часу займались фізичними навантаженнями, що спрямовані на розвиток витривалості.

Матеріали та методи. Обстежили 28 кваліфікованих спортсменів чоловічої статі віком 20,2 ± 0,7 року, які займались різними видами спорту. Протягом 7 тижнів проведено 30 занять з акцентом на тренуванні загальної витривалості. Досліджували показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) при довільному диханні (ДД), керованому диханні 6 ($КД_6$) і керованому диханні 15 ($КД_{15}$) разів на хвилину. Обстеження спортсменів здійснили в ранішні години, натще, з використанням спіроартеріокардіоритмографії (САКР) згідно з розробленим нами протоколом.

Результати. Зміни показників ВСР при КД зумовлені частотою та ритмом дихання, але реакція показників ВСР суттєво відрізняється та свідчить, як правило, про можливості включення відповідних механізмів регуляції. Показники ВСР до та після тренувань при $КД_6$ між собою не відрізнялись – це дає змогу стверджувати, що загалом реакція на низькочастотні впливи при збільшенні витривалості не змінюється. Збільшення витривалості відбивається в реакції показників HF($мс^2$) ВСР, які практично не піддаються впливу КД, на відміну від даних на початку тренувань, коли відзначається значуще зменшення HF ($мс^2$) до 967,2 (479,6; 2540,2) при $КД_{15}$ порівняно з ДД (2035,7 (756,3; 6037,3)) і $КД_6$ (2560,9 (1361,6; 5098,0)), ($p < 0,05$). Значущим при підвищенні витривалості було зменшення LF/HF ($p < 0,01$) при $КД_{15}$ як порівняно з вегетативним тонусом на початку дослідження, так і з ДД.

Висновки. Використання тестів із КД у спортсменів, які тренували витривалість, дало можливість встановити, що збільшення останньої відбивається в реакції показників ВСР на $КД_{15}$, яка характеризується вираженим збільшенням HF і зменшенням LF/HF. Під час $КД_6$ особливостей реакції показників ВСР при збільшенні витривалості нами не зафіксовано.

Ключевые слова: дыхание, вариабельность сердечного ритма, спортсмены, выносливость.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 36–40

Изменения реактивности показателей сердечного ритма на управляемое дыхание при тренировках общей выносливости

О. В. Гузий

Цель работы – определить изменения показателей ВСР при произвольном и управляемом дыхании у квалифицированных спортсменов, которые на протяжении длительного времени занимались физическими нагрузками, направленными на развитие выносливости.

Материалы и методы. Обследовано 28 квалифицированных спортсменов мужского пола в возрасте 20,2 ± 0,7 года, которые занимались различными видами спорта. В течение 7 недель проведено 30 занятий с акцентом на тренировке общей выносливости. Исследовались показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) при произвольном дыхании (ПД), управляемом дыхании 6 ($УД_6$) и управляемом дыхании 15 ($УД_{15}$) раз в минуту. Обследование спортсменов проводили в утренние часы, натощак, с использованием спироартериокардиоритмографии (САКР) согласно разработанному нами протоколу.

Результаты. Изменения показателей ВСР при УД обусловлены частотой и ритмом дыхания, однако реакция показателей ВСР существенно отличается и свидетельствует, как правило, о возможности включения соответствующих механизмов регуляции. Показатели ВСР до и после тренировок при $УД_6$ между собой не отличаются – это позволяет утверждать, что в целом реакция на низкочастотные влияния при увеличении выносливости не меняется. Увеличение выносливости отображается в реакции показателей HF ($мс^2$) ВСР, которые практически не поддаются влиянию УД, в отличие от данных в начале тренировок, когда отмечается значимое уменьшение HF ($мс^2$) до 967,2 (479,6; 2540,2) при $УД_{15}$ в сравнении с ПД (2035,7 (756,3; 6037,3)) и $УД_6$ (2560,9 (1361,6; 5098,0)), ($p < 0,05$). Значимым при повышении выносливости было уменьшение LF/HF ($p < 0,01$) при $УД_{15}$ как по сравнению с вегетативным тонусом в начале исследования, так и с ПД.

Выводы. Использование тестов с УД у спортсменов, которые тренировали выносливость, позволило установить, что увеличение последней отражается в реакции показателей ВСР на $УД_{15}$, которая характеризуется выраженным увеличением HF и уменьшением LF/HF. При $УД_6$ особенностей реакции показателей ВСР при увеличении выносливости нами не зафиксировано.

Key words: breathing, heart rate, athletes, physical endurance.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 36–40

The changes of heart rate variability indices reactivity in response to controlled breathing during the general endurance training

O. V. Guzii

The aim: to determine the changes in heart rate variability (HRV) indices during spontaneous and controlled breathing of qualified athletes who were engaged in physical activity aimed at endurance development for a long period of time.

Materials and methods. We examined 28 highly qualified male athletes aged 20.2 ± 0.7, who were engaged in various sports. 30 trainings with the focus on the general endurance development were conducted during 7 weeks. Parameters of HRV during spontaneous breathing (SB) and controlled breathing 6 (CB_6) and controlled breathing 15 (CB_{15}) times per minute were surveyed. A medical examination of athletes took place in the morning hours, fasting and using spiroarteriocardiorythmography (SACR).

Results. The changes in HRV during controlled breathing were caused by respiratory frequency and rhythm. However, reaction of the HRV indices was significantly different and showed, as a rule, the possibility of appropriate regulatory mechanisms initiation. Heart rate variability indices did not differ from each other before and after training during CB_6. The increase in endurance was displayed in response of HF (ms^2) – HRV that SB was not practically influenced by controlled breathing. That differed them from the data at the beginning of training where there was significant decrease in HF (ms^2) to 967.2 (479.6; 2540.2) during CB_{15} in comparison with SB (2035.7 (75.3; 6037.3)) and CB_6 (2560.9 (1361.6; 5098.0)) ($P < 0.05$). There was significant decrease in LF/HF ($P < 0.01$) during CB_{15} in response to increase in endurance.

Conclusions. The use of CB tests in athletes who developed their endurance allowed us to determine that an increase in the latter was reflected in the HRV indices reaction on CB_{15}, which was characterized by pronounced increase in HF and decrease in LF/HF. During CB_6, the peculiarities of the HRV indices reaction in case of endurance increasing have not been found.

Добре відомо, що тренування на розвиток загальної витривалості суттєво впливають на вегетативну регуляцію серця [1]. Збільшується загальний вегетативний вплив, парасимпатична активність і знижується симпатична активність у стані спокою [2]. Спортсмени мають нижчу ЧСС у спокої та швидше її відновлення після фізичних навантажень через посилення парасимпатичної активності, що викликана тривалим тренуванням загальної витривалості [3,4]. Важливу роль у визначенні вегетативних впливів на організм має дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР), використання показників якої під час етапних, поточних та оперативних обстежень має суттєво поліпшити лікарський контроль за спортсменами для об'єктивізації станів втоми, перевтоми, перенапруження та запобігання розвитку перетренованості та інших клінічних станів, які можуть виникати за впливу надмірних фізичних навантажень [4]. Адже без використання останніх натепер неможливе досягнення конкурентного рівня тренованості спортсмена. У більшості видів спорту важливе значення в підготовці спортсмена надається розвитку такої базової фізичної якості, як загальна витривалість, що викликає відповідні зміни у функціональних системах організму, котрі пов'язані з економізацією діяльності кардіореспіраторної системи у стані спокою та максимальною мобілізацією системи, яка відповідає за транспорт кисню під час виконання інтенсивних фізичних навантажень [3,5].

Дослідження ВСР останніх років показали взаємозв'язок змін показника співвідношення низькочастотної та високочастотної складових ВСР з інтенсивністю навантажень, [6] певні зв'язки з низькочастотними та високочастотними складовими ВСР одержані залежно від інтенсивності та спрямованості тренувальних навантажень. Інформативні дані про зміни показників ВСР отримані під час аналізу процесів відновлення в організмі після виконання фізичних навантажень різної інтенсивності [7]. Низка досліджень, в яких інтенсивність фізичних навантажень обиралась з урахуванням змін показників ВСР, дала можливість довести ефективність такого підходу з позицій розвитку тренованості [3]. Інші дослідження показали: ВСР паралельно змінюється з максимальним поглинанням кисню та рівнем молочної кислоти. Деякі автори [6–8] спостерігали розвиток вегетативного дисбалансу при виникненні стану перетренованості. У попередніх дослідженнях показали зв'язок показників ВСР із рівнем здоров'я спортсменів, їхню диференціацію в період відновлення, відмінності на етапах навчально-тренувального процесу [9] тощо.

Водночас інформативність показників ВСР, котрі є провідними характеристиками регуляторних впливів на кардіореспіраторну систему, певним чином обмежена, особливо в умовах спокою. Тому для уточнення стану та реактивності вегетативної нервової системи часто використовують різні навантажувальні тести: з дозованим фізичним навантаженням, зі зміною положення тіла, медикаментозні, з керованим диханням (КД) [6]. Останні показали суттєву інформативність при визначенні високого рівня фізичної працездатності, особливостей гемодинамічного забезпечення організму спортсменів, барорефлекторної активності після тренувального навантаження та в період відновлення [9]. Окремо відзначимо, що сьогодні у практиці спортивної медицини набувають широкого застосування методи корекції функціонального стану організму, котрі базуються на використанні зворотного зв'язку з ВСР, що пов'язаний із частотою та ритмом дихання, а це також має беззаперечне практичне значення [10].

Мета роботи

Визначення змін показників ВСР при довільному та керованому диханні у кваліфікованих спортсменів, які протягом тривалого часу займались фізичними навантаженнями, що спрямовані на розвиток витривалості.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 28 кваліфікованих спортсменів чоловічої статі віком 20,2 ± 0,7 року, які займались різними видами спорту. Протягом 7 тижнів вони акцентовано тренувались загальної витривалості. Основна частина тренувальних занять – бігове навантаження на дистанції 5 км. Загалом протягом 7 тижнів було 30 тренувальних занять.

Обстеження спортсменів здійснювали вранці, натще, включали реєстрацію показників діяльності кардіореспіраторної системи з використанням спіроартеріокардіоритмографії (САКР) згідно з розробленим нами протоколом, що передбачав проведення трьох послідовних двохвилинних реєстрацій: із довільним диханням (ДД), керованим диханням 6 разів на хвилину ($КД_6$), керованим диханням 15 разів на хвилину ($КД_{15}$). Додатково реєстрували показники фізичного розвитку та проводили тести. Визначали масу (МТ, кг) і довжину

тіла (ДТ, см), розраховували площу тіла. Досліджували систолічний (СТ), діастолічний (ДТ) і пульсовий (ПТ) артеріальний тиск рутинними методами, а також розраховували низку індексів, які характеризують функціональний стан кардіореспіраторної системи та організму загалом: індексу Робінсона (ІР), адаптаційного потенціалу (АП) за Баєвським, індексу Скибінської, рівня фізичного стану (РФС) за Пироговою.

Аналіз даних САКР передбачав: дослідження таких показників ЕКГ у 1 відведенні, як QTc (с) – коригований інтервал QT, і ST-відхилення від ізолінії, що визначався в нормалізованих одиницях (н. о.), а також спектральних параметрів ВСР: загальної потужності ВСР – TP (мс^2), потужності ВСР у понаднизькочастотному діапазоні – VLF (мс^2), потужності ВСР у низькочастотному діапазоні – LF (мс^2 і н. о.), потужності ВСР у високочастотному діапазоні – HF (мс^2 та н. о.), LF/HF та індексу централізації серцевого ритму (ІЦСР). Для оцінювання результатів дослідження застосовані непараметричні методи статистичного аналізу з визначенням критерію Вілкоксона. Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.

Результати та їх обговорення

У *таблиці 1* наведені пересічні дані антропометричних вимірів і розрахункових індексів функціонального стану спортсменів на початку та наприкінці експериментального дослідження.

З рутинних показників діяльності серцево-судинної системи після тренувань на витривалість у стані спокою відзначали вірогідне зниження СТ (мм рт. ст.) з 120,0 (115,0; 135,0) до 112,0 (110,0; 120,0), ($p < 0,05$) і ПТ (мм рт. ст.) із 50,0 (45,0; 65,0) до 40,0 (37,5; 52,0),($p < 0,05$). За всіма розрахованими індексами відзначали суттєве поліпшення функціонального стану (*табл. 1*).

Аналізуючи результати дослідження показників ЕКГ спортсменів на початку та наприкінці експерименту при ДД і КД (*табл. 2*), відзначимо: на початку при $КД_6$ значущих змін ЧСС (хв$^{-1}$) не відзначали, але реакція ЧСС при $КД_{15}$ характеризувалась суттєвим підвищенням, а наприкінці ЧСС (хв$^{-1}$) при ДД значуще зменшилась; її реакція на $КД_6$ та на $КД_{15}$ була суттєво нижчою, однак реакція на $КД_{15}$ із незначним ступенем вірогідності все ж перевищувала таку при ДД і $КД_6$. Заслуговує на увагу те, що при $КД_6$ відмінностей QTc (с) і ST(н. о.) порівняно з ДД на початку та наприкінці експерименту не відзначалось. Водночас $КД_{15}$ викликало значущі зміни цих показників на початку порівняно з ДД (за QTc) і $КД_6$ (за QTc і ST), $p < 0,05$. Наприкінці дослідження ця відмінність зберіглась тільки за показником QTc порівняно з ДД.

У *таблиці 3* наведені зміни показників ВСР та їхніх реакцій на КД. За показником TP (мс^2) у стані спокою при $КД_6$ (*табл. 4*) та $КД_{15}$ (*табл. 5*) значущих змін не відзначали, а реакція була доволі характерною для самих тестів, що відбивалось суттєвим підвищенням TP (мс^2) у відповідь на $КД_6$ (*табл. 4*) та вірогідним зменшенням TP (мс^2) у відповідь на $КД_{15}$ (*табл. 5*) на початку та наприкінці дослідження. За параметром VLF (мс^2) у стані спокою відмінностей не відзначали. Реакція на $КД_6$ (*табл. 4*) на початку та наприкінці не призводила до змін VLF (мс^2). Реакція на $КД_{15}$ (*табл. 5*) не відрізнялась за параметрами від вихідного стану, проте була нижчою, ніж при $КД_6$ (*табл. 4*). Наприкінці тренувань відзначалось значуще зниження реакції VLF (мс^2) при $КД_{15}$ (*табл. 5*) порівняно як з вихідним станом, так із реакцією на $КД_6$ (*табл. 4*).

Показник LF (мс^2) при ДД (*табл. 3*) на початку та наприкінці дослідження дещо відрізнявся 1884,6 (823,7; 3329,3) проти 1870,6 (697,0; 8854,8), ($p < 0,05$) відповідно. При $КД_6$ (мс^2) відбувалось (*табл. 4*) вірогідне підвищення LF (мс^2) на початку та наприкінці, що характеризувало вплив дихання. Аналогічні зміни визначали

Таблиця 1. Морфофункціональні показники спортсменів на початку та наприкінці дослідження, M (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання	На початку	Наприкінці
ДТ, см	178,0 (175,5; 181,0)	178,5 (174,5; 180,5)
МТ, кг	73,0 (71,0; 78,5)	75,0 (69,5; 78,5)
Площа тіла, м^2	1,91 (1,86; 1,97)	1,92 (1,85; 1,98)
СТ, мм рт. ст.	120,0 (115,0; 135,0)	112,0 (110,0; 120,0)*
ДТ, мм рт. ст.	70,0 (65,0; 75,0)	70,0 (65,0; 75,0)
ПТ, мм рт. ст.	50,0 (45,0; 65,0)	40,0 (37,5; 52,0)*
ІР	79,2 (72,3; 93,0)	74,4 (67,5; 82,5)*
Індекс Скибінської	5863,6 (4452,8; 7711,1)	6488,0 (5194,4; 8742,4)*
АП Баєвського	2,00 (1,89; 2,25)	1,87 (1,73; 2,00)*
РФС за Пироговою	0,740 (0,654; 0,816)	0,786 (0,737; 0,865)*

*: $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники електрокардіографічного дослідження спортсменів у 1 відведенні на початку та наприкінці експерименту, M (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання		ДД	$КД_6$	$КД_{15}$
ЧСС, хв$^{-1}$	На початку	71,4 (63,9; 77,5)	72,4 (67,8; 81,2)	82,0 (72,2; 89,3)**#
	Наприкінці	64,3 (60,8; 68,3)	66,2 (62,0; 71,5)#	69,2 (64,9; 74,2)*#
QTc, с	На початку	0,412 (0,398; 0,424)	0,413 (0,399; 0,422)	0,420 (0,417; 0,433)*#
	Наприкінці	0,409 (0,401; 0,425)	0,413 (0,402; 0,429)	0,420 (0,408; 0,432)*
ST, н. о.	На початку	0,089 (0,034; 0,126)	0,096 (0,039; 0,147)	0,113 (0,034; 0,157)*
	Наприкінці	0,100 (0,068; 0,122)	0,103 (0,065; 0,127)	0,104 (0,071; 0,152)

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ при порівнянні $КД_{15}$ і ДД; #: $p < 0,05$ при порівнянні $КД_{15}$ і $КД_6$.

при $КД_{15}$ (*табл. 5*), які характеризувались значущим зменшенням LF ($мс^2$) порівняно з ДД (*табл. 3*) та $КД_6$ (*табл. 4*) як на початку, так і наприкінці дослідження, значення котрих між собою не відрізнялись.

За параметром HF ($мс^2$) на початку та наприкінці дослідження при ДД (*табл. 3*) відзначалось певне зменшення з 2035,7 (756,3; 6037,3) до 1693,4 (761,8; 2992,1), ($p < 0,05$).

При виконанні $КД_6$ (*табл. 4*) HF ($мс^2$) неістотно збільшується – менше наприкінці дослідження. При $КД_{15}$ (*табл. 5*) на початку відзначалось значуще зменшення HF ($мс^2$) до 967,2 (479,6; 2540,2) порівняно з ДД (*табл. 3*) (2035,7 (756,3; 6037,3)) і $КД_6$ (*табл. 4*) (2560,9 (1361,6; 5098,0)), ($p < 0,05$), тоді як наприкінці експерименту суттєвих відмінностей від HF ($мс^2$) при ДД (*табл. 3*) та $КД_6$ (*табл. 4*) не реєстрували.

Значущих відмінностей у параметрі LF/HF на початку та наприкінці експерименту як при ДД (*табл. 3*), так і при $КД_6$ (*табл. 4*) не відзначали. Вірогідні зміни цього показника характеризували ВСР із урахуванням частоти дихання. Однак при $КД_{15}$ (*табл. 5*) зменшення LF/HF наприкінці дослідження було значущим, ніж на початку ($p < 0,01$). Доповнив ці дані показник ІЦСР, зміни якого засвідчили суттєве зменшення наприкінці експерименту під час виконанні тесту $КД_{15}$ (*табл. 5*) до 0,79 (0,67; 1,23) проти 1,51 (0,60; 2,32) на початку ($p < 0,01$), за відсутності значущих змін при СД (*табл. 3*) та $КД_6$ (*табл. 4*).

Семитижневий цикл тренувань на витривалість за даними стандартних методів дослідження призвів до очікуваних змін у діяльності серцево-судинної системи, які стосувались зниження ЧСС, СТ і ПТ у стані спокою. При цьому інтегральні індекси, котрі характеризують економізацію діяльності серця (ІР), функціональний стан дихальної системи (індекс Скибінської), РФС за Пироговою, що пов'язаний із фізичною працездатністю, та А. П. Баєвського, який характеризує перебіг адаптаційних процесів, істотно поліпшились. На цьому тлі відбувались зміни у реакції показників ЕКГ і ВСР у відповідь на КД.

З огляду на показники ЕКГ можна стверджувати, що при збільшенні витривалості при $КД_6$ і $КД_{15}$ порівняно з ДД реактивність ЧСС значуще зменшується, що може свідчити про адекватнішу реакцію ЧСС на гіпервентиляцію, яка відбувається під час виконання тестів. Проте, за показником QTc, який є предиктором раптових розладів кровообігу, при $КД_{15}$ відзначається певне погіршення, хоча воно не сягає небезпечних значень. Також при $КД_{15}$ доволі характерним є зменшення наприкінці експерименту порушень реполяризації лівого шлуночка.

Зміни показників ВСР при КД зумовлені частотою та ритмом дихання, але реакція показників ВСР суттєво відрізняється та свідчить, як правило, про можливості включення відповідних механізмів регуляції. При $КД_6$ істотно збільшуються показники низькочастотної (LF) складової регуляції серцевого ритму, при $КД_{15}$ – високочастотної (HF). З огляду на характеристики ВСР, їх найчастіше поєднують з активністю симпатичного та парасимпатичного контурів регуляції відповідно. Ці зміни передусім маніфестують при аналізі показників TP ($мс^2$), LF ($мс^2$, н. о.), HF ($мс^2$, н. о.), LF/HF і ІЦСР, однак їхня вираженість зі збільшенням витривалості спортсменів змінюється.

Таблиця 3. Показники ВСР на початку та наприкінці дослідження при довільному диханні, M (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання	Довільне дихання (ДД)	
	На початку	Наприкінці
TP, $мс^2$	4975,5 (2480,0; 11406,2)	4874,6 (2611,2; 13409,6)
VLF, $мс^2$	564,8 (334,9; 1310,4)	765,2 (299,3; 1108,9)
LF, $мс^2$	1884,6 (823,7; 3329,3)	1870,6 (697,0; 8854,8)*
LFn, н. о.	48,9 (29,9; 74,1)	49,0 (35,0; 69,1)
HF, $мс^2$	2035,7 (756,3; 6037,3)	1693,4 (761,8; 2992,1)*
HF, н. о.	49,4 (24,4; 68,1)	46,7 (30,2; 64,2)
LF/HF, $мс^2/мс^2$	1,00 (0,49; 3,24)	1,11 (0,49; 2,25)
ІЦСР, ум. од.	1,44 (0,63; 3,18)	1,73 (0,91; 5,04)

*: $p < 0,05$.

Таблиця 4. Показники ВСР на початку та наприкінці дослідження при $КД_6$, M (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання	Кероване дихання ($КД_6$)	
	На початку	Наприкінці
TP, $мс^2$	22316,0 (13248,0; 26699,6)	19168,7 (16926,0; 25504,1)
VLF, $мс^2$	676,4 (445,2; 806,6)	637,6 (470,9; 930,3)
LF, $мс^2$	18351,3 (9370,2; 21170,3)	17056,4 (13642,2; 19126,9)
LFn, н. о.	83,2 (76,2; 89,0)	83,9 (78,4; 89,6)
HF, $мс^2$	2560,9 (1361,6; 5098,0)	2218,7 (1383,8; 3931,3)
HFn, н. о.	15,6 (10,2; 22,2)	14,5 (9,8; 18,2)
LF/HF, $мс^2/мс^2$	5,53 (3,61; 9,00)	5,77 (4,41; 9,00)
ІЦСР, ум. од.	5,56 (3,52; 9,12)	6,23 (4,42; 9,59)

Таблиця 5. Показники ВСР на початку та наприкінці дослідження при $КД_{15}$, M (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання	Кероване дихання ($КД_{15}$)	
	На початку	Наприкінці
TP, $мс^2$	2842,1 (1310,4; 4382,4)	2726,1 (1552,4; 4816,4)
VLF, $мс^2$	499,7 (225,0; 967,2)	348,0 (196,0; 590,5)*
LF, $мс^2$	583,2 (285,6; 1274,5)	600,5 (285,6; 1043,3)
LFn, н. о.	41,9 (22,6; 51,5)	34,7 (21,7; 43,3)
HF, $мс^2$	967,2 (479,6; 2540,2)	1728,8 (829,4; 2683,2)*
HFn, н. о.	54,9 (44,1; 76,1)	63,7 (53,2; 76,8)
LF/HF, $мс^2/мс^2$	0,81 (0,25; 1,21)	0,57 (0,25; 0,81)**
ІЦСР, ум. од.	1,51 (0,60; 2,32)	0,79 (0,67; 1,23)**

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

Насамперед слід звернути увагу, що показники ВСР на початку та наприкінці тренувань при $КД_6$ між собою не відрізняються, це дає змогу стверджувати: загалом реакція на низькочастотні впливи при збільшенні витривалості не змінюється.

Водночас збільшення витривалості не призводить при $КД_{15}$ до відмінностей загальної регуляції серцевого ритму, не впливає на низькочастотні впливи, але викликає суттєво більшу активацію високочастотної складової регуляції серцевого ритму. Останнє відбивається у значущому зменшенні LF/HF як порівняно з вегетативним тонусом на початку дослідження, так і з ДД. Аналогічні зміни показує ІЦСР. Доволі інформативним виявились відмінності VLF складової ВСР при $КД_{15}$, що засвідчили зменшення нейрогуморальних впливів на серцевий ритм порівняно з ДД і даними на початку дослідження.

Висновки

Використання тестів із КД у спортсменів, які тренували витривалість, дало можливість встановити: збільшення останньої відбивається в реакції показників ВСР на $КД_{15}$, яка характеризується вираженим збільшенням HF і зменшенням LF/HF. При $КД_6$ особливостей реакції показників ВСР при збільшенні витривалості не зафіксували.

Перспективи подальших досліджень. Потребують поглибленого вивчення можливості застосування тестів із керованим диханням із визначенням показників ВСР для дослідження нейрогуморальних впливів на серцевий ритм, характеристики адаптаційних процесів, оцінювання функціональної готовності організму в умовах навчально-тренувального і змагального процесів.

Список літератури

[1] Панкова Н.Б. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы здорового человека / Н.Б. Панкова. – Lambert Academic Publishing. 2013. – 152 с.

[2] A Systematic Reviewon Heart-Rate Recoveryto Monitor Changes in Training Status in Athletes / H.A.M. Daneen, R.P. Lamberts, V.L. Kallen, et al. // Int J Sports Physiol Perform. – 2012. – Vol. 7(3). – P. 251–260.

[3] Михалюк Є.Л. Вплив цілорічних тренувань на стан серцево-судинної, автономної нервової системи та фізичної працездатності у жінок-бігунів на 400 метрів / Є.Л. Михалюк, М.В. Діденко, С.М. Малахова // Патологія. – 2016. –№1(36). – С. 54–60.

[4] Комплексный подход к диагностике состояния кардиореспираторной системы у спортсменов / А.П. Романчук, Л.А. Носкин, В.В. Пивоваров, М.Ю. Карганов. – Одесса : Феникс, 2011. –256 с.

[5] Carter J.B. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate / J.B. Carter, E.W. Banister, A.P. Blaber // Sports Med. – 2003. –Vol. 33(1). – P. 33–46.

[6] Романчук А.П. Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы спортсменов при использовании тестов с регулируемым дыханием / А.П. Романчук // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3(4). – P. 335–348.

[7] Adapting workload improves the measurement of heart rate recovery / R.P. Lamberts, S. Maskell, J. Borresen, M.I. Lambert // Int, J Sports Med. – 2011. –Vol. 32(9). – P. 698–702.

[8] Short– and long-term effectsof a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises / L. Mourot, M. Bouhaddi, N. Tordi, et al. // Eur J Appl Physiol. – 2004. –Vol. 92(4–5). – P. 508–517.

[9] Гузій О.В. Чутливість артеріального барорефлексупри відновленні організму після тренувального навантаження / О.В. Гузій, О.П. Романчук // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №3(96). – С. 24–29.

[10] The Complex Approachtoa Multipurpose Estimation of aSportsmen Condition // Polysystemic Approachto School, Sport and Environment Medicine / A.P. Romanchuk, M. Karganov (Ed.). – OMICS Group eBooks, 2013. – P. 54–86.

References

[1] Pankova, N. B. (2013). *Ocenka sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy zdorovogo cheloveka [Assessment of the state of thecardiovascularsystem of ahealthyperson]*. Lambert Academic Publishing. [in Russian].

[2] Daneen, H. A. M., Lamberts, R. P., Kallen, V. L., Jin, A., & Van Meeteren, N. L. U. (2012) A Systematic Review on Heart-Rate Recoveryto Monitor Changesin Training Status in Athletes. *Int J Sports Physiol Perform*, 7(3), 251–260. doi: org/10.1123/ljspp.7.3.251.

[3] Mikhalyuk, Ye. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. N. (2016). Vplyv tsilorichnykh trenuvan na stan sertsevo-sudynnoi, avtonomnoi nervovoi systemy ta fizychnoi pratsezdatnosti u zhinok-bihuniv na 400metriv [Influence of yearlong training on the state of cardiovascular, autonomic nervous system and physical performance in female 400 meters runners]. *Pathologia*, 1(36), 54–60. doi:10/14739/2310-1237.2016/1/71189.

[4] Romanchuk, A. P., Noskin, L. A., Pivovarov, V. V., & Karganov, M. Yu. (2011). *Kompleksnyj podkhod k diagnostike sostoyaniya kardiorespiratornoj sistemy u sportsmenov [Complex approachto the diagnosis of the cardiorespiratory system in athletes]*. Odessa: Feniks. [in Russian].

[5] Carter, J. B., Banister, E. W., & Blaber, A. P. (2003). Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *SportsMed*., 33(1), 33–46. doi: 10.2165/00007256-200333010-00003.

[6] Romanchuk, A. P. (2013). Ocenka reaktivnosti serdecho-sosudistoj sistemy sportsmenov pri ispol'zovanii testov s reguliruemym dykhaniem [Estimation of cardiovascular system reactance of sportsmen at use of tests with controlled respiration]. *Journal of Health Sciences*, 3(4), 335–348. [in Russian].

[7] Lamberts, R. P., Maskell, S., Borresen, J., & Lambert, M. I. (2011). Adapting orkload improves the measurement of heart rate recovery. *Int, J, SportsMed*., 32(9), 698–702. doi: 10.1055/s-0031-1275357.

[8] Mourot, L., Bouhaddi, M., Tordi, N., Rouillon, J. D., & Regnard, J. (2004). Short– and long-term effectsof a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. *Eur J Appl Physiol*, 92(4-5), 508–517. doi: 10.1007/s00421-004-1119-0.

[9] Guzii, O. V., & Romanchuk, A. P. (2016). Chutlyvist arterialnoho barorefleksupry vidnovlenni orhanizmu pislia trenuvalnoho navantazhennia [Sensitivity of arterial barorefl ex in the terms of body recovery after training load]. *Zaporozhye medical journal,* 3(96), 24–29. doi: 10.14739/2310-1210.2016.3.76922.

[10] (2013). The Complex Approachto a Multipurpose Estimation of a Sportsmen Condition. *Polysystemic Appro achto School, Sport and Environment Medicine*, A. P. Romanchuk, M. Karganov (Eds), (P. 54–86). OMICS Groupe Books. doi: 10.4172/978-1-63278-000-3-001.

Відомості про автора:
Гузій О. В., канд. наук із фізичного виховання та спорту, доцент каф. здоров'я людини, Львівський державний університет фізичної культури, Україна.

Сведения об авторе:
Гузий О. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. здоровья человека, Львовский государственный университет физической культуры, Украина.

Information about author:
Guzii O. V., PhD in Physical Education and Sport, Department of Human Health, Lviv State University of Physical Culture, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 26.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2017

UDC: 616.831-005.1/.4-036.11

Clinical neurological characteristics of ischemic stroke subtypes in acute phase

S. I. Shkrobot, N. R. Sokhor, L. S. Milevska-Vovchuk, I. Ya. Krynytska, M. I. Marushchak, L. V. Shkrobot, O. R. Yasnij

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Objectives. The aim of the present study was to clarify clinical neurological characteristics and different ischemic stroke subtypes unfavorable course predictors in acute phase.

Material and methods. 482 patients with different ischemic stroke subtypes were observed. Among them there were 125 (25.9 %) with cardioembolic infarct (CEI), 119 (24.7 %) with large artery atherosclerosis (LAAS) infarct, 122 (25.3 %) with lacunar stroke (LAC), 116 (24.1 %) with stroke of undetermined etiology (UDE). The comparative analysis of clinical picture was performed. The predictors of unfavorable course of acute phase were established.

Results. We have found out that severe neurological deficit, high mortality and the worst functional outcome during the first 14 days were observed in patients with CEI and LAAS. The highest frequency of early neurological deterioration (END) was detected at LAC (in 22.7 % of patients). There was a relationship between END and presence of transient ischemic attack (TIA) in past medical history, the level of systolic blood pressure (SBP) at the beginning of the disease and the degree of carotid arteries stenosis on the side of lesion. The patients with LAC had mild neurological deficit and better prognosis compared with other ischemic stroke subtypes. Among the clinical factors that have impact on the CEI, LAAS and UDE acute phase course were: the size of lesion, the level of consciousness on the 1st day, the baseline SBP, patient's age. At LAAS, the presence of transient ischemic attack (TIA) in past medical history and low SBP in the onset of the disease (less than 140 mm Hg) has an additional prognostic value for an unfavorable functional outcome. The severity of LAC in acute period depended on its localization and size. Localization of LAC in the internal capsule, thalamus and pons were characterized by the highest severity.

Conclusions. Clinical neurological features of ischemic stroke depend on its subtype and have some prognostic value for the course of different ischemic stroke subtypes in acute phase.

Key words: stroke, acute phase, risk factors, treatment failure.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 41–46

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121952

E-mail: shkrobotsi@gmaii.com

Клініко-неврологічні особливості перебігу підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді

С. І. Шкробот, Н. Р. Сохор, Л. С. Мілевська-Вовчук, І. Я. Криницька, М. І. Марущак, Л. В. Шкробот, О. Р. Ясній

Мета роботи – уточнити клініко-неврологічні особливості та предиктори несприятливого перебігу різних підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді.

Матеріали та методи. У 482 осіб із різними підтипами ішемічного інсульту (125 (25,9 %) з кардіоемболічним інсультом (КЕІ), 119 (24,7 %) – з атеротромботичним інсультом (АТІ), 122 (25,3 %) – з лакунарним інсультом (ЛІ) та у 116 (24,1 %) пацієнтів – з інсультом невизначеної етіології (ІНЕ) здійснили порівняльну характеристику особливостей клінічної симптоматики та визначили предиктори несприятливого перебігу гострого періоду.

Результати. Встановили, що найтяжчий неврологічний дефіцит, найвища смертність і гірший функціональний результат протягом перших 14 днів захворювання спостерігались при КЕІ та АТІ. Найвища частота раннього неврологічного погіршання (РНП) виявлена при АТІ (у 22,7 % пацієнтів). Спостерігалась залежність між РНП із наявністю в анамнезі транзиторної ішемічної атаки (ТІА), рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у дебюті захворювання та ступенем стенозу сонних артерій на стороні вогнища. У пацієнтів із ЛІ був найлегший неврологічний дефіцит, а також кращий прогноз серед усіх підтипів ішемічного інсульту. Ранній рецидив інсульту був найпоширенішим при АТІ. Серед клінічних чинників, котрі впливають на перебіг гострого періоду КЕІ, АТІ та ІНЕ, найбільшу вагу мають розмір вогнища, рівень свідомості у 1 добу, вихідний САТ, вік хворого. При АТІ додаткове прогностичне значення для несприятливого функціонального результату має наявність в анамнезі ТІА та низький САТ у дебюті захворювання (менше ніж 140 мм рт. ст.). Тяжкість ЛІ в гострому періоді залежала від його локалізації та розмірів. Найбільшою тяжкістю характеризувались ЛІ з локалізацією у внутрішній капсулі, таламусі та мосту.

Висновки. Клініко-неврологічні особливості ішемічного інсульту залежать від його підтипу й мають певне прогностичне значення для перебігу різних підтипів у гострому періоді.

Ключові слова: інсульт, гострий період, фактори ризику, лікування несприятливий результат.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 41–46

Клинико-неврологические особенности течения подтипов ишемического инсульта в остром периоде

С. И. Шкробот, Н. Р. Сохор, Л. С. Милевская-Вовчук, И. Я. Криницкая, М. И. Марущак, Л. В. Шкробот, О. Р. Ясний

Цель работы – уточнить клинико-неврологические особенности и предикторы неблагоприятного течения различных подтипов ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде.

Материалы и методы. У 482 больных с различными подтипами ишемического инсульта (125 (25,9 %) с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), 119 (24,7 %) – с атеротромботическим инсультом (АТИ), 122 (25,3 %) – с лакунарным

Ключевые слова: инсульт, острый период, факторы риска, лечения неблагоприятный исход.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 41–46

инфарктом (ЛИ), 116 (24,1 %) – с инсультом неопределенной этиологии (ИНЭ) проведена сравнительная характеристика особенностей клинической симптоматики и определены предикторы неблагоприятного течения острого периода.

Результаты. Установлено, что самый тяжелый неврологический дефицит, высокая смертность и худший функциональный результат в течение первых 14 дней наблюдались при КЭИ и АТИ. Самая высокая частота раннего неврологического ухудшения (РНУ) выявлена при АТИ (у 22,7 % пациентов). Наблюдалась зависимость между РНУ с наличием в анамнезе транзиторной ишемической атаки (ТИА), уровнем систолического артериального давления (САД) в дебюте заболевания и степенью стеноза сонных артерий на стороне очага. У пациентов с ЛИ был самый легкий неврологический дефицит, а также наилучший прогноз среди всех подтипов ИИ. Установлено, что среди клинических факторов, которые влияют на течение острого периода КЭИ, АТИ и ИНЭ, наибольший вес имеют размер очага, уровень сознания в первые сутки, исходное систолическое артериальное давление (САТ), возраст больного. При АТИ дополнительное прогностическое значение для неблагоприятного функционального результата имеет наличие ТИА в анамнезе и низкий САТ в дебюте заболевания (менее 140 мм рт. ст.). Тяжесть ЛИ в остром периоде зависела от его локализации и размеров. Наибольшей тяжестью характеризовались ЛИ с локализацией во внутренней капсуле, таламусе и мосте.

Выводы. Клинико-неврологические особенности ишемического инсульта зависят от его подтипа и имеют определенное прогностическое значение для течения различных подтипов в остром периоде.

Introduction

Cerebral ischemic stroke with coronary heart disease and cancer are the leading causes of morbidity, mortality and disability in the population of Ukraine. Only 10–20 % of all the patients after stroke return to work. Only 8 % of them maintain their professional competence, 25 % of them require assistance and only about 10 % of them return to the previous life activity.

Ischemic stroke is a common multifactorial disease, which develops due to a number of genetic mutations and environmental factors [1].

One of the major advances in modern angioneurology is the concept of heterogeneity of ischemic stroke and its division on various subtypes. In this case, common to all subtypes of brain infarction is only the final stage of the destructive process, while their pathogenesis is different. Major risk factors of stroke have been already described in the literature. Their preventive measures are mainly based on eliminating or weakening of modifying factors influence. Large multicenter studies have showed that the different ischemic stroke subtypes are associated with various risk factors [2,3]. However, nowadays the peculiarities of neurological symptoms, topographical features in the case of primary and recurrent stroke subtype according to etiopathogenetic ischemic stroke subtype have not been completely studied. This fact demands the risk factors and predictors of unfavorable course analysis separately in each pathogenetic ischemic stroke subtype.

Objectives

The aim of the present study was to clarify clinical neurological characteristics and different ischemic stroke subtypes unfavorable course predictors in acute phase.

Materials and methods

Subjects for the present analysis (four hundreds and eighty two patients) were selected from an ongoing prospectively collected cohort of patients with ischemic stroke subtypes, admitted to the neurological departments in Ternopil Regional Communal Clinical Psychoneurological Hospital. Among them there were (279 (57.9 %) male and 203 (42.1 %) female patients from 45 up to 74 years old. An average age of the patients was (60.95 ± 0.56) years old. Two age categories of patients were studied. The first one included 216 patients at the age of 45–59 years old (the first age group). The second one consisted of 266 patients at the age of 60–74 years old (the second age group).

Diagnosis of ischemic stroke subtype was based on the mechanism of its development (Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990. Classification of cerebrovascular disease III. Stroke 21:637–676). Totally there were 125 patients with cardioembolic infarct (CEI) (25.9 %), 119 patients – with large arteries atherosclerosis (LAAS) (24.7 %), 116 patients with stroke of undetermined etiology (UDE) (24.1 %) and 122 patients with lacunar stroke (LAC) (25.3 %).

Patients were included if they presented with verified diagnosis of ischemic stroke on non-contrast computed tomographic scan (NCCT) or magneto-resonance imaging (MRI). Exclusion criteria were as follows: (1) the presence of repeated ischemic strokes and impaired consciousness deeper than sopor (according to Glasgow scale less than 9–10 points), (2) chronic heart failure II B–III stages, III or higher functional class by New York Heart Association (NYHA), (3) chronic kidney disease (filtration rate ≤60 mL/min).

All the examined patients were performed clinical neurological examination with a thorough study of the past medical history, characteristics of stroke, the dynamics of physical and neurological status. At the initial examination Glasgow coma scale was used (Teasdale G., 1974) to determine the degree of suppression of consciousness. Neurological deficit was studied in dynamics on the 1rst, the 7th and the 14th day of the disease according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Odderson I. R., 1999), the degree of everyday activity was established due to Barthel index (BI), and functional stroke outcome on the 14th day was examined by means of modified Rankin scale (mRs). Based on NIHSS all strokes were divided into: minor (score 1–4) – 138 (28.6 %), moderate (score 5–15) – 234 (48.5 %), moderate\severe (score 15–20) – 93 (19.3 %) and severe stroke (score 21–42) – 17 (3.5 %) patients. The direction of changes in the neurological status in acute phase of brain infarction we determined during the first 3 days after onset of the disease. Neurological improvement or deterioration was determined due to the results of NIHSS scale (difference in 3 points).

All patients underwent either CT scan (Astelon 4, Toshiba) or MRI (Simens, Magnetom Avanto, 1.5 TI) in order to confirm the diagnosis of stroke and determine infarct's localization and volume. According to the results all

the patients were divided into 3 groups: small infarct (up to 10 sm^3) – 161 (33.4 %), medium infarct (10–100 sm^3) – 235 (48.8 %), large infarct (>100 sm^3) – 86 (17.4 %) patients.

The patients were observed after hospitalization during the acute phase of ischemic stroke on stated dates at the 1st, the 7th and the 14th day of the disease. Statistical analysis of the results was made by means of IBM SPSS Statistics using Wilcoxon–Mann–Whitney U-criterion (for independent samples), Wilcoxon t-test (for dependent samples), t-criterion Wilcoxon (for dependent samples) and factor of pair linear correlation (r). To predict the severity of acute phase of ischemic stroke statistical method of multiple linear regression with the coefficient of multiple correlation (R) determination was used.

Results and discussion

All the patients with CEI were diagnosed atrial fibrillation (AF): 16.8 % – a permanent form, 55.2 % – persistent one and 28.0 % – paroxysmal form. Among other concomitant diseases we observed postinfarction cardiosclerosis (11.2 %), high blood pressure (59.2 %), coronary heart disease (46.4 %), obesity of the Ist – IInd stage (13.6 %). According to the results of CT-scan and MRI the infarct volumes were as follows: small (11.2 %), medium (64.0 %), large (24.8 %). The average infarct volume was (83.4 ± 7.8) cm^3. We have found that cardioembolic subtype of ischemic stroke was mainly severe (30.4 %) and moderate\severe (41.6 %) with slow regression of neurological symptoms and the degree of everyday activity recovery with a significant improvement on the 14th day. A good functional result according to mRs was marked on the 14th day in 46.4 %, the moderate level of disability – in 14.3 %, severe – in 31.2 % of patients. Factors that contribute to the outcome of CEI in acute phase included the infarct volume, the presence of general cerebral symptoms and hemorrhagic transformation, the degree of heart failure. Combination of AF with high blood pressure significantly more frequent (compared with patients without high blood pressure) contributes to severe CEI ($P < 0.05$): 50.0 % compared to 23.3 % of all cases.

In 15.2 % of patients with CEI we observed early neurological deterioration (END), associated mainly with hemorrhagic transformation (HT). Among the factors that contribute to the HT were severe stroke, disorders of consciousness at admission, the large volume of stroke, combination of AF with hypertension, high blood pressure at the onset of the disease (systolic blood pressure (SBP) higher than 170 mm Hg.).

The method of multiple linear regression for severity of CEI was based on such factors as the volume of infarct, the patient's age, SBP at the onset of the disease, the results of Glasgow scale. Through this method we calculated the coefficient of multiple correlation (R), which on the 1st day was – 0.56, $P < 0.0001$, on the 7th day R = 0.61, $P < 0.0001$, on the 14th day R = 0.60, $P < 0.0001$.

In patients with LAAS among the concomitant diseases we recorded atherosclerosis (23.5 %), combination of atherosclerosis and hypertension (66.4 %), coronary heart disease (42.9 %), diabetes mellitus (22.7 %), alimentary obesity (59.7 %). In previous medical history 21.8 % of patients had TIA, 85.7 % of patients had signs of atherosclerotic lesion of other vascular pools. In 9.2 % of patients during the first 14 days of LAAS we observed recurrent cerebrovascular events (TIA or ischemic stroke). Acute phase of LAAS was characterized as moderate\severe and severe strokes (in 73.9 % of patients). There was the predominance of medium and large infarcts (in 94.2 %). In 22.7 % of patients we observed early neurological disorders. END was associated with completion of ischemic zone, edema and recurrent cerebrovascular events. We have found a relation between END and TIA presence in previous medical history (r = 0.60, P = 0.008), the level of SBP at the onset of the disease (r = -0.66, P = 0.003) and the degree of carotid stenosis on the side of lesion (r = 0.56, P = 0.007). Taking into account such factors as age, SBP, infarction volume, degree of consciousness according to Glasgow scale on the 1st day of LAAS, the coefficient of multiple correlation was R = 0.50, P = 0.010. There was an inverse relationship between the level of SBP and severity of LAAS. Unfavorable factor for the LAAS course was SBP less than 140 mmHg. On the 7th day at the same factors R was 0.74, $P < 0.0001$, on the 14th – 0.62, $P < 0.0001$. With the introduction of additional factor such as TIA in previous medical history on the 7^{th} day R increased to 0.77, $P < 0.0001$.

In patients with UDE among concomitant diseases, we diagnosed isolated hypertensive disease (40.5 %), a combination of arterial hypertension and atherosclerosis (57.0 %), a combination of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (3.5 %). In all patients UDE developed on the background of hypertensive crisis. This subtype of ischemic stroke was characterized by medium (63.8 %) and small (15.5 %) infarcts. Infarcts were localized mainly in parietal and temporo-parietal zones (51.7 %). Usually we observed minor (34.5 %) and moderate strokes (50.9 %). On the 7th day of the disease in 73.1 % and on the 14th day of the disease – in 84.5 % of patients we recorded significant positive dynamics of neurological deficit. There was a weak correlation between the severity of UDE and its volume on the 1st day (r = 0.28, P = 0.021), moderate – on the 7th day (r = 0.40, P = 0.018) and on the 14th day (r = 0.37, P = 0.011). On the 1st day of stroke severity depended on the infarct localization (r = 0.33, P = 0.011). The most severe UDE were diagnosed at temporal-parietal localization. On the 14th day we found a reliable link between the UDE severity and infarct localization (r = 0.36, P = 0.019). We haven't found a direct relationship between the patients' age, SBP at the onset of the disease with the degree of neurological deficit in different terms of UDE acute phase.

Taking into account the age, baseline SBP, GS, the UDE volume, the coefficient R, designed by means of multiple linear regression, on the 1st day was 0.51, $P < 0.001$, on the 7th day – 0.62, $P < 0.001$, on the 14th day – 0.60, $P < 0.001$.

In 95.1 % of all the patients with LAC we diagnosed high blood pressure. Among other comorbidity there were diabetes mellitus (25.5 %), coronary heart disease (37.7 %), arrhythmia (paroxysmal beats) (6 %). Among the risk factors we identified hyperlipidemia (27.4 %), current smoking (28.6 %) and alimentary obesity (17.2 %). In 95.1 % of patients we observed typical lacunar syndromes: motor (26.2 %), sensory (17.2 %), sensory-motor (25.4 %), atactic hemiparesis (6.7 %) and syndrome of dysarthria – clumsy hand (19.8 %). According to the NIHSS scale, we diagnosed

moderate stroke in 57.4 % of patients, minor stroke – in the 36.9 % and severe stroke in 5.7 % of all the patients. Significantly higher severity of stroke was observed in middle-aged patients compared with older ones ($P < 0.05$). At all variants of clinical syndromes we observed a significant regression of focal signs on the 7th and the 14th day of the disease, indicating a good prognosis for LAC in acute phase. In 77.0 % of patients lacunar lesions were multiple with size about 10 mm, despite the first episode of acute cerebrovascular accident. These data indicate the existence of previous lesions of perforating small arteries, silent ones, without clinical manifestations. These findings have been proved by other studies [4]. Lacunar lesions in semioval center and striatum with size about 10 mm clinically manifested as minor stroke. LAC in white matter of frontal and parietal lobes had clinical signs only if their size exceeded 7 mm. LAC in internal capsule, thalamus and pons always had severe course (moderate or severe). Neurological deficit was mainly typical for white matter lesions, the main pathways of brain lesions. Studying the predictors of the severity of LAC in acute phase we used a regression model including patients' age, the initial SBP and size of the focus. We have not found significant impact of these parameters on the LAC severity on the 1st, the 7th and the 14th day of the disease (R indicator was within 0.228–0.275, $P < 0.05$).

We performed the comparative characteristics of patients with ischemic stroke different subtypes with the assessment of demographic characteristics, risk factors, severity of brain infarction and early stroke outcomes (*Table 1*).

The oldest patients were those with CEI and LAAS. Significantly younger patients were those with LAC. There were more males (in percentage) at LAAS and LAC. Male largest percentage was at LAAS and LAC. We observed significant difference in gender identity according to the pathogenetic ischemic stroke subtype. Most of male patients had LAAS. The smallest proportion of male was observed among those with CEI. Most of female had CEI. The last fact can be explained by greater frequency of AF among female patients. CEI and LAAS were mainly associated with older male, LAC and UDE – with the youngest ones.

The relative contribution of different etiologic factors differs among different age groups. UDE more often (compared with other ischemic stroke subtypes) occurred in middle-aged patients (from 45 up to 60 years old); CEI on the background of AF was more common among older people (at the age of 60–74 years) compared to the UDE and LAC.

Modified risk factors and comorbidities significantly differ in different ischemic stroke subtypes (*Table 2*).

TIA in anamnesis prevailed at LAAS and was not typical for CEI. High blood pressure was the most common risk factor of stroke and observed in all ischemic stroke subtypes. However, despite the high prevalence of high blood pressure (HBP) in all ischemic stroke subtypes, it was much more common for UDE and LAC compared with LAAS. It was also significantly higher at LAAS compared with CEI. Diabetes mellitus was more often observed in patients with LAC compared with other ischemic stroke subtypes.

Hypercholesterolemia was often observed in patients with LAAS and was rare in other ischemic stroke subtypes. The results of hypercholesterolemia as a stroke risk factor are controversial. The high prevalence of hypercholesterolemia in LAAS coincides with the results of previous studies that showed hypercholesterolemia as a stroke risk factor due to the atherosclerosis of large arteries. The incidence of ischemic heart disease (IHD) was significantly higher in CEI and LAAS compared with UDE. The patients with LAAS had significantly higher incidence of peripheral arteries disease.

HBP was mainly observed in CEI. All ischemic stroke subtypes were characterized by elevated average blood pressure. At LAC and UDE the baseline SBP was significantly higher compared with CEI and LAAS. Blood pressure above 200/120 mm was observed in 39.4 % of patients with LAC, 33.9 % – with UDE, in 21.6 % – with CEI and in 18.5 % patients with LAAS. Seizures at onset were observed in 7.2 % of patients with CEI, in 5.0 % – with LAAS and 3.4 % – with UDE. Epileptic seizures were not typical for patients with LAC.

During the first week recurrent ischemic cerebrovascular events were recorded in 15 patients. Repeated episodes of ischemic strokes or TIA were detected in 9.2 % of patients with LAAS and 4.8 % – with CEI.

Neurological deficit at admission was the most remarkable in CEI and LAAS (there were no significant difference between CEI and LAAS) (*Table 3*). The lowest severity of stroke was observed in LAC and UDE.

As it is shown in the *Table 3*, the severity of CEI significantly reduced only on the 14th day of the disease, the severity of UDE and LAC had already been significantly reduced on the 7th day of stroke. We noted that severity of stroke in LAAS on the 7th and 14th day of the disease did not differ significantly compared with baseline values. We have found a reliable difference between the severity of CEI, LAAS and severity of UDE, LAC on the 1st day, 7th day and 14th day. Also there was a significant difference between the severity of UDE and LAC on the 1st, 7th day and 14th day.

The degree of daily functioning was significantly improved in LAC and UDE on the 7th and 14th day compared to the first day of the disease (*Table 4*).

BI in LAC and UDE was significantly higher during the observation time compared with patients with CEI and LAAS. In LAAS we observed significantly lower values in relation to the patients with CEI on the 7th day. The analysis of the degree of disability in different ischemic stroke subtypes on the 14th day of the disease has showed that the average score for mRs was as follows: in CEI – 2.93 ± 0.17, in LAAS – 3.23 ± 0.21, in UDE – 2.30 ± 0.17 and in LAC – 1.92 ± 0.16 points. That means in LAC and UDE had significantly higher indexes of functional dependence according to mRs compared to CEI and LAAS ($P < 0.0001$). These data demonstrate that good functional outcome (according to mRs from 0 to 2 points) was often observed in LAC – in 75.0 % and UDE – in 58.3 % of patients. Unlike LAC, in other ischemic stroke subtypes good functional result was marked significantly less. Thus, only 15 (48.4 %) patients with LAAS and 12 (46.2 %) patients with CEI were scored according to mRs 0–2 points. The average level of disability was diagnosed in 6 (19.3 %) patients with LAAS, 5 (19.2 %) – with CEI, 6 (18.75 %) –with LAC and 4 (16.7 %) patients with UDE. Severe degree of disability (mRs 4–5 points) in LAAS was observed in 10 (32.2 %), in CEI – 9 (34.2 %), LAC – 2 (6.25 %), UDE – 6 (25.0 %) patients.

Table 1. Distribution of patients according to the age and sex with different ischemic stroke subtypes

Index	LAAS	CEI	LAC	UDE
General group	119	125	122	116
Female	40 (33.6 %)	64 (51.2 %)	51 (41.8 %)	48 (42.1 %)
Male, n (%)	79 (66.4 %)	61 (48.8 %)	71 (58.2 %)	66 (57.9 %)
Age of patients, years	67.24 ± 1.27	69.61 ± 1.40	57.46 ± 1.64	60.74 ± 0.81
Age (female), years	67.74 ± 1.70	72.01 ± 1.33	58.62 ± 1.84	62.10 ± 1.02
Age (male), years	64.75 ± 1.81	67.16 ± 1.92	56.42 ± 1.54	59.11 ± 0.90
Patients at the age of 45–59, n (%)	51 (42.9 %)	47 (37.6 %)	65 (53.3 %)	53 (46.5 %)
Patients at the age of 60–74, n (%)	68 (57.1 %)	79 (62.4 %)	57 (46.7 %)	61 (53.5 %)

Table 2. Modified risk factors and comorbidity in different ischemic stroke subtypes, n (%)

Risk factors	LAAS	CEI	LAC	UDE
TIA in anamnesis	24 (20.2 %)	10 (8.0 %)	16 (13.1 %)	13 (11.4 %)
HBP	83 (69.7 %)	74 (59.2 %)	116 (95.1 %)	109 (95.6 %)
DM	27 (22.7 %)	19 (15.2 %)	32 (25.5 %)	12 (10.3 %)
High cholesterol level	50 (42.0 %)	35 (28.0 %)	32 (26.2 %)	25 (20.0 %)
IHD	51 (42.9 %)	58 (46.4 %)	46 (37.7 %)	34 (29.3 %)
Cardiac arrhythmia	8 (6.7 %)	125 (100 %)	13 (10.7 %)	12 (10.3 %)

Table 3. The severity of different ischemic stroke subtypes on the 1st, 7th and 14th day of the disease according to NIHSS scale (M ± m), points

Stroke subtype	NIHSS		
	The day of the disease		
	1st	7th	14th
CEI (n = 125)	11.42 ± 0.54[1]	10.20 ± 0.48[1]	8.95 ± 0.59[1]
LAAS (n = 119)	11.27 ± 0.57[1]	12.26 ± 0.69[1]	10.65 ± 0.60[1]
UDE (n = 116)	9.24 ± 0.54*	7.77 ± 0.49*	6.56 ± 0.38*
LAC (n = 122)	6.72 ± 0.42*[1]	5.80 ± 0.41*[1]	4.27 ± 0.50*[1]

*: significant difference in relation to the values of patients with CEI and LAAS (P < 0.0001); [1]: significant difference in relation to the values of patients with UDE (P < 0.0001).

Table 4. The degree of daily functioning according to BI on the 1st, 7th and 14th day of the disease (M ± m)

Type of stroke	BI, points		
	1st day	7th day	14th day
CEI (n = 125)	38.63 ± 2.71	46.21 ± 2.76	54.29 ± 3.51
LAAS (n = 119)	39.63 ± 3.45	38.02 ± 3.78[2]	49.40 ± 4.92
UDE (n = 116)	50.97 ± 2.21*	61.63 ± 2.49*	71.06 ± 3.03*
LAC (n = 122)	63.37 ± 2.46*[1]	71.64 ± 2.47*[1]	80.05 ± 3.51*[1]

*: significant difference in relation to the values of patients with CEI and LAAS (P < 0.0001); [1]: significant difference in relation to the values of patients with UDE (P < 0.0001); [2]: significant difference in relation to the values of patients with CEI (P < 0.0001).

Mortality among examined patients within 14 days was in 10 (2.1 %) cases. The highest mortality was observed in CEI – 5 (4.0 %) patients. In LAAS and UDE mortality was 4 (3.4 %) and 1 (0.8 %) cases, respectively. The estimated worldwide 30-day case fatality rate after the first ischemic stroke ranged from 16 to 23 percent, though there was wide variation in reports from different countries [5,6].

Thus, we have found that CEI on the background of AF is associated with the highest mortality and the most severe neurological deficit in acute phase that coincides with the data of other authors [7]. Patients with LAC in the acute phase had less neurological deficit that had been proved by the results of other studies [8]. Although recent studies have found that the LAC is associated with the highest risk of recurrent stroke and hospitalizations [9]. Similarly, it has been shown that the LAC during the 12-year follow up for acute stroke code LAC related is associated with worse long-term survival and a higher risk of cardiac death compared with other ischemic stroke subtypes [10]. It may be due to morphological and structural changes in the brain on the background of which this ischemic stroke subtype and target organ damage develop as a result of severe arterial hypertension.

Conclusions

1. In the acute phase of ischemic stroke the worst neurological deficit, the highest mortality and the worst functional outcome during the first 14 days were observed in CEI and LAAS. In patients with LAC we observed mild neurological deficit and better prognosis compared with other ischemic stroke subtypes. Early recurrence of stroke was typical for patients with LAAS.

2. Among the clinical factors that have an impact on the acute phase of CEI, LAAS and UDE course were: weight, the lesion size, the level of consciousness on the 1st

day, baseline SBP and patient's age. In LAAS additional predictive value for poor functional outcome in acute phase had a past medical history of TIA and low SBP at the onset of the disease (less than 140 mm Hg.).

Prospects for further research will consist in the study of metabolic, immune-inflammatory and hemodynamic predictors of ischemic stroke various subtypes course in acute period.

References

[1] Tuttolomondo, A., & Pinto, A. (2014) Ischemic stroke subtypes and the implications for stroke management. *Future Neurol*., 9(6), 567–570. doi: org/10.2217/fnl.14.53.

[2] Ohira, T., Shahar, E., Chambless, L. E., Rosamond, W. D., Mosley, T. H. Jr., & Folsom, A. R. (2006) Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 37, 2493–2498. doi: 10.1161/01.STR.0000239694.19359.88.

[3] Arboix, A. (2015) Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*, 3(5), 418–429. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.418.

[4] Sarchielli, P., Nardi, K., Chiasserini, D., Eusebi, P., Tantucci, M., Di Piero, V., et al. (2013) Immunological Profile of Silent Brain Infarction and Lacunar Stroke. *PLoS ONE*, 8(7), e68428. doi: 10.1371/journal.pone.0068428.

[5] Grysiewicz, R. A., Thomas, K., & Pandey, D. K. (2008) Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*, 26(4), 871–95. doi: 10.1016/j.ncl.2008.07.003.

[6] Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., & Anderson, C. S. (2003) Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*, 2(1), 43–53. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00266-7.

[7] McGrath, E. R., Kapral, M. K., Fang, J., Eikelboom, J. W., Conghaile, A., Canavan, M., & O'Donnell, M. J. (2013) Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *MJ Neurology,* 27, 81(9), 825–32. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cc15.

[8] Arboix, A., & Martí-Vilalta, J. L. (2009) Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*., 9(2), 179–96. DOI: 10.1586/14737175.9.2.179.

[9] Jones, S. B., Sen, S., Lakshminarayan, K., & Rosamond, W. D. (2013) Poststroke Outcomes Vary by Pathogenic Stroke Subtype in The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 44(8), 2307–2310. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000830.

[10] Melkas, S., Laurila, J. V., Vataja, R., Oksala, N., Jokinen, H., Pohjasvaara, T., et al. (2012) Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27(4), 401–8. doi: 10.1002/gps.2733.

Information about authors:

Shkrobot S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
Sokhor N. R., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
Milevska-Vovchuk L. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
Krynytska I. Ya., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
Marushchak M. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics and Clinical Pathophysiology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.
Shkrobot L. V., MD, PhD, DSc, Chief Doctor, Ternopil Regional Oncology Health Center, Ukraine.
Yasniy O. R., MD, PhD, Associate Professor, Department of Primary Health Care and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шкробот С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Сохор Н. Р., д-р мед. наук, доцент каф. неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Мілевська-Вовчук Л. С., канд. мед. наук, доцент каф. неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Криницька І. Я., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. клініколабораторної діагностики, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Марущак М. І., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. функціональної діагностики та клінічної патофізіології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Шкробот Л. В., д-р мед. наук, головний лікар Тернопільського обласного онкологічного диспансеру, Україна.
Ясній О. Р., канд. мед. наук, доцент каф. первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Сведения об авторах:

Шкробот С. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Сохор Н. Р., д-р мед. наук, доцент каф. неврологии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Милевская-Вовчук Л. С., канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Криницкая И. Я., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. клинико-лабораторной диагностики, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Марущак М. И., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. функциональной диагностики и клинической патофизиологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Шкробот Л. В., д-р мед. наук, главный врач Тернопольского областного онкологического диспансера, Украина.
Ясний О. Р., канд. мед. наук, доцент каф. первичной медико-санитарной помощи и семейной медицины, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины».

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

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 08.09.2017

UDC: 616.831-005.1-036.6-037

Possibilities of clinical neuroimaging assessment scales using for patient severity in the onset of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke to predict the outcome of the disease acute period

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The main purpose of the study was to determine the criteria for the vital and functional prognosis of the cerebral hemorrhagic supratentorial stroke (CHSS) acute period outcome based on the Hemphill Intracerebral Hemorrhage (Hemphill-ICH) Scale and ICH-Grading Scale (ICH-GS) in the onset of the disease.

Materials and methods. A prospective, cohort, complex clinical and paraclinical study was conducted in 124 patients (72 men and 52 women, mean age 64.7 ± 1.1 years) with CHSS. This study included clinical assessment using National Institute of Health Stroke Scale and Glasgow Coma Scale, visualization of cerebral structures and integrated assessment of health state severity using the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS. The functional outcome of the acute period was determined by the modified Rankin Scale.

Results. The Hemphill-ICH Scale score ≥2 and ICH-GS score ≥8 are associated with an increased risk of CHSS acute period lethal outcome, at 7.1 [2.8–18.0] (P < 0.01) and 4.4 [2.2–9.3] times (P < 0.01), respectively. The Hemphill-ICH Scale is characterized by a higher informative value for CHSS acute period lethal outcome prediction (AUC = 0.84) in comparison with the ICH-GS (AUC = 0.78, P < 0.05). The ICH-GS is characterized by a higher informative value for the functional prognosis of CHSS acute period outcome (AUC = 0.69) in comparison with the Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.61, P < 0.05).

Conclusions. Predictors of CHSS acute period lethal outcome are Hemphill-ICH Scale score ≥ 2 and ICH-GS score ≥8. The Hemphill-ICH Scale score = 0 and ICH-GS score = 5 are the criteria for the favourable functional outcome of CHSS acute period (mRS score ≤3 on the 21st day). The informative value of the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS is higher for the vital prognosis than for the functional prognosis of CHSS acute period outcome verification.

Key words: cerebral hemorrhage, X-Ray tomography, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 47–50

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121990

E-mail: titus3.05@gmail.com

Можливості застосування шкал клініко-нейровізуалізаційного оцінювання ступеня тяжкості пацієнтів у дебюті мозкового геморагічного супратенторіального інсульту для прогнозування виходу гострого періоду захворювання

А. А. Кузнєцов

Мета роботи – визначення критеріїв вітального та функціонального прогнозу виходу гострого періоду мозкового геморагічного супратентріального інсульту (МГСІ) на підставі оцінювання за шкалами Hemphill Intracerebral Hemorrhage (Hemphill-ICH) та ICH Grading Scale (ICH-GS) у дебюті захворювання.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне, комплексне клініко-параклінічне дослідження 124 пацієнтів (72 чоловіки та 52 жінки, середній вік – 64,7 ± 1,1 року) з МГСІ, що включало оцінювання за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США, шкалою коми Глазго, візуалізацію церебральних структур, інтегральне оцінювання тяжкості з застосуванням шкал Hemphill-ICH та ICH-GS. Функціональний вихід гострого періоду захворювання визначали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР).

Результати. Значення сумарного бала ≥2 за шкалою Hemphill-ICH та ≥8 по ICH-GS асоційовані з підвищенням ризику летального результату відповідно в 7,1 [2,8–18,0] (p < 0,01) і 4,4 [2,2–9,3] раза (p < 0,01). Шкала Hemphill-ICH характеризується вищою інформативністю для прогнозування вітального прогнозу виходу гострого періоду МГСІ (AUC = 0,84) порівняно зі шкалою ICH-GS (AUC = 0,78, p < 0,05). Шкала Hemphill-ICH поступається ICH-GS за прогностичною цінністю для визначення ступеня функціонального відновлення на 21 добу МГСІ (AUC 0,61 проти 0,69, p < 0,05).

Висновки. Предикторами летального виходу гострого періоду МГСІ є значення сумарного бала ≥2 за шкалою Hemphill-ICH і ≥8 по ICH-GS. Критеріями сприятливого функціонального виходу гострого періоду МГСІ є значення 0 балів за шкалою Hemphill-ICH і 5 балів за ICH-GS (значення ≤3 бали за мШР на 21 добу захворювання). Інформативність шкал Hemphill-ICH та ICH-GS для визначення вітального прогнозу перевершує таку для верифікації функціонального прогнозу виходу гострого періоду МГСІ.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, комп'ютерна томографія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 47–50

Возможности использования шкал клинико-нейровизуализационной оценки степени тяжести пациентов в дебюте мозгового геморрагического супратентриального инсульта для прогнозирования исхода острого периода заболевания

А. А. Кузнецов

Цель работы – определить критерии витального и функционального прогноза исхода острого периода мозгового геморрагического супратентриального инсульта (МГСИ) на основании оценки по шкалам Hemphill Intracerebral Hemorrhage (Hemphill-ICH) и ICH Grading Scale (ICH-GS) в дебюте заболевания.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, компьютерная томография, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 47–50

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное, комплексное клинико-параклиническое исследование 124 пациентов (72 мужчины и 52 женщины, средний возраст 64,7 ± 1,1 года) с МГСИ, которое включало оценку по шкале инсульта Национального института здоровья США, шкале комы Глазго, визуализацию церебральных структур, интегральную оценку тяжести с использованием шкал Hemphill-ICH и ICH-GS. Функциональный исход острого периода заболевания определялся по модифицированной шкале Рэнкина (мШР).

Результаты. Значения суммарного балла ≥2 по шкале Hemphill-ICH и ≥8 по ICH-GS ассоциированы с повышением риска летального исхода соответственно в 7,1 [2,8–18,0] ($p < 0,01$) и 4,4 [2,2–9,3] раза ($p < 0,01$). Шкала Hemphill-ICH характеризуется более высокой информативностью для прогнозирования витального прогноза исхода острого периода МГСИ (AUC = 0,84) в сравнении со шкалой ICH-GS (AUC = 0,78, $p < 0,05$). Шкала Hemphill-ICH уступает ICH-GS по предсказывающей ценности для определения степени функционального восстановления на 21 сутки МГСИ (AUC 0,61 против 0,69, $p < 0,05$).

Выводы. Предикторами летального исхода острого периода МГСИ выступают значения суммарного балла ≥2 по шкале Hemphill-ICH и ≥8 по ICH-GS. Критериями благоприятного функционального исхода острого периода МГСИ выступают значения 0 баллов по шкале Hemphill-ICH и 5 баллов по ICH-GS (значение ≤3 балла по мШР на 21 сутки заболевания). Информативность шкал Hemphill-ICH и ICH-GS для определения витального прогноза превосходит таковую для верификации функционального прогноза исхода острого периода МГСИ.

Introduction

Cerebral hemorrhagic stroke (CHS) is at leading positions as for the structure of death and disability causes in young and middle-aged people in most countries of the world [2,6,12]. The most common focus of intracerebral haemorrhages is the supratentorial localization [13,15].

One of the ways to improve the effectiveness of treatment activities in this contingent of patients is a differentiated definition of optimal therapeutic tactics with regard to individual vital and functional prognosis of the disease acute period outcome [4,5,10].

Numerous studies have convincingly proved the connexion between the initial neurological deficiency level, structural changes in brain substance and the outcome of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke (CHSS), which justifies the advisability of complex clinical-neuroimaging scales using in assessment of patient severity for verifying the prognosis [3,7,8,11,14]. In accordance with the results of the meta-analysis, the Hemphill Intracerebral Hemorrhage (Hemphill-ICH) Scale and ICH-Grading Scale (ICH-GS) are the most informative for the prediction of patient survival during the first half of the year after CHS [9].

However, unified criteria for the CHSS acute period outcome prediction along with the optimal sensitivity (Se) and specificity (Sp) ratio, which would take into account the results of the assessment on the indicated scales, are currently unavailable.

The aforesaid served a thematic justification of this study.

Purpose

The main purpose of the study was to determine the criteria for the vital and functional prognosis of the acute period outcome of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke based on the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS in the onset of the disease.

Materials and methods

To achieve the goal, a prospective, cohort, complex clinical and paraclinical study was conducted in 124 patients (72 men and 52 women, mean age 64.7 ± 1.1 years) with CHSS. They were treated at Cerebrovascular Accident Department of the Municipal Institution "Zaporizhzhia City Clinical Hospital No. 6".

Inclusion criteria were:

1) spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage confirmed by the clinical computed tomography study;

2) hospitalization within the first 24 hours since the onset of the disease;

3) a signed informed consent form for the participation in the study;

Exclusion criteria were:

1) presence of acute disorders of cerebral circulation in the anamnesis;

2) primary subarachnoid and / or intramuscular hemorrhage;

3) ≥2 lesions;

4) the presence of indications for surgical treatment upon the examination held by a neurosurgeon;

5) the presence of oncologic pathology in the medical history;

6) decompensated stage of somatic pathology;

7) extracerebral cause of death in accordance with the autopsy results.

All patients underwent clinical neurological examination along with the initial levels of neurologic deficits assessment in accordance with the National Institute of Health Stroke Scale and cerebral syndrome assessment in accordance with the Glasgow Coma Scale. The functional outcome of the acute period was determined by the modified Rankin Scale. The value of 4–5 points were considered as unfavourable functional outcome of CHSS acute period, and ≤3 points on the 21st day of the disease were considered as favourable.

The visualization of cerebral structures was carried out with the help of Computed Tomography Scanner «Siemens Somatom Spirit» within the first 24 hours since the onset of the disease, taking into consideration the lesion size (LS), the severity of dislocation syndrome due to the median brain structures displacement, the presence of blood breakthrough into the ventricular system of the brain. The LS was calculated in accordance with the ellipsoid formula: LS (ml) = a * b * c/2, where a, b, c are linear dimensions of the lesion (cm).

The Hemphill-ICH Scale and ICH-GS were used for the integrated assessment of health state severity in patients with cerebral hemorrhagic supratentorial stroke. They take

into account different age gradations, the severity of brain syndrome in accordance with the Glasgow Coma Scale upon hospitalization LS and localization and the presence of blood breakthrough into the ventricular system of the brain.

All patients underwent conservative therapy in accordance with the Unified Clinical Protocol for the provision of medical care to patients with cerebral hemorrhagic stroke, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275, dated April 17, 2014 [1]. The statistical data processing was carried out with the help of Statistica 6.0 software (StatSoft Inc., USA, series number AXXR712D833214FAN5) and MedCalc software (version 16.4). Descriptive statistics were presented in the form of the mean value and the standard error of the mean value (M ± m). Receiver operating characteristic (ROC) analysis and relative risk (RR) calculation were used for the determination of predictive criteria.

Results and discussion

Clinical and neuroimaging characteristics of examined patients in the onset of the disease are presented in the *Table 1*.

Lethal outcome (12.1 %), relatively unfavourable functional outcome in the form of 4–5 points on the Rankin Scale (37.9 %) and relatively favourable functional outcome in the form of ≤3 points on the aforementioned scale (50.0 %) were registered in the outcome structure in the acute period of the disease.

In accordance with the ROC analysis, it has been established that the predictors of disease acute period lethal outcome are the Hemphill-ICH Scale score ≥ 2 (Se = 77.3 %, Sp = 77.5 %) and ICH-GS score ≥8 (Se = 54.6 %, Sp = 86.3 %).

The frequency distribution of CHSS acute period lethal outcome in terms of the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS is shown in the *Table 2*.

As a result, the Hemphill-ICH Scale score ≥2 and ICH-GS score ≥8 are associated with an increased risk of the CHSS acute period lethal outcome, by 7.1 [2.8–18.0] (P < 0.01) and 4.4 [2.2–9.3] times (P < 0.01), respectively.

It has been determined that the Hemphill-ICH Scale is characterized by a higher informative value for the vital prognosis of CHSS acute period (AUC = 0.84) in comparison with the ICH-GS (AUC = 0.78, P < 0.05).

The Hemphill-ICH Scale score = 0 (Se = 79.6 %, Sp = 28.3 %, AUC = 0.61) and ICH-GS score = 5 (Se = 59.2 %, Sp = 71.7 %, AUC = 0.69) are criteria for a favourable functional outcome of the acute period.

Criteria for prognosis of CHSS acute period outcome, based on the assessment of patients in the onset of the disease in accordance with the Hemphill-ICH scale and ICH-GS, are integrated in the *Table 3*.

It has been determined that the Hemphill-ICH Scale is inferior to ICH-GS as for the predictive value related to functional recovery degree determination upon the 21st day after CHSS (AUC 0.61 vs. 0.69, P < 0.05).

The comparative analysis of AUC values allows to state that the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS are more informative for vital, rather than functional, prognosis of CHSS acute period outcome (AUC = 0.84 vs AUC = 0.61 for Hemphill-ICH Scale, P < 0.05; AUC = 0.78 vs AUC = 0.69 for ICH-GS, P < 0.05).

Table 1. Clinical and neuroimaging characteristics of examined patients in the onset of the disease, (M ± m)

Data, units	Value
NIHSS score	12.1 ± 0.6
GCS score	13.0 ± 0.3
Hemphil-ICH Scale score	1.3 ± 0.1
ICH-GS score	6.67 ± 0.16
Lesion size, mL	22.9 ± 2.3
Septum pellucidum displacement, mm	3.2 ± 0.3
Pineal gland displacement, mm	2.6 ± 0.3

Table 2. Frequency distribution of CHSS acute period lethal outcome in terms of the Hemphill-ICH score and ICH-GS

Scale	Value	Number of patients	Lethal outcome of the acute CHSS period (%)
Hempill-ICH	≥2	40	42.5
	<2	84	6.0
ICH-GS	≥8	26	46.2
	<8	98	10.2

Table 3. Criteria for prognosis of CHSS acute period outcome

CHSS Acute Period Outcome	Predictors (scale, score)	
	Hemphill-ICH	ICH-GS
Lethal outcome	2–6	8–13
Unfavourable functional outcome (mRS score 4–5 on the 21st day)	1	6-7
Favourable functional outcome (mRS score ≤3 on the 21st day)	0	5

Table 4. Quality assessment of obtained criteria for vital and functional prognosis of CHSS acute period outcome in accordance with M. H. Zweig, G. Campbell Scale (1993)

Type of Prognosis	Scale	AUC	Quality grade in accordance with M. H. Zweig, G. Campbell Scale (1993)
Vital	Hemphill-ICH	0.84	Very Good
Vital	ICH-GS	0.78	Good
Functional	Hemphill-ICH	0.61	Average
Functional	ICH-GS	0.69	Average

The results of the obtained criteria quality assessment for vital and functional prognosis of CHSS acute period outcome in accordance with M. H. Zweig, G. Campbell Scale (1993) [16], which takes into account the AUC value, are shown in the *Table 4*.

Thus, the study made it possible to develop informative criteria for the short-term vital and functional prognosis of CHSS acute period outcome with the optimal sensitivity and specificity ratio in accordance with the Hemphill-ICH scale and ICH-GS. At the same time, the results of the analysis of AUC indicators based on these scales justify the advisability of the more informative criteria elaboration for predicting vital and, in particular, functional outcome of CHSS acute period.

Conclusions

1. Predictors of the lethal outcome of CHSS acute period are the Hemphill-ICH Scale score ≥2 (Se = 77.3 %, Sp = 77.5 %, RR = 7.1 [2.8–18.0], P < 0.01) and ICH-GS

score ≥ 8 (Se = 54.6 %, Sp = 86.3 %, RR = 4.4 [2.2–9.3] times, P < 0.01).

2. The Hemphill-ICH Scale score = 0 (Se = 79.6 %, Sp = 28.3 %) and the ICH-GS score = 5 (Se = 59.2 %, Sp = 71.7 %) are the criteria for the favourable functional outcome of CHSS acute period (mRS score ≤3 on the 21st day).

3. The Hemphill-ICH Scale is characterized by a higher informative value for CHSS acute period lethal outcome prediction (AUC = 0.84) in comparison with the ICH-GS (AUC = 0.78, P < 0.05).

4. The ICH-GS is characterized by a higher informative value for the functional prognosis of CHSS acute period outcome (AUC = 0.69) in comparison with the Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.61, P < 0.05).

5. The informative value of the Hemphill-ICH Scale and ICH-GS is higher for the vital prognosis than for the verification of the functional prognosis of CHSS acute period outcome.

The perspective for the further scientific research is the elaboration of mathematical models for the CHSS acute period outcome prediction, which take into account complex results of clinical and neurovisual research at onset of disease.

References

[1] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrayiny (2014). Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii «Hemorahichnyi insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv) [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Hemorrhagic stroke (intrahepatic hematoma, aneurysmal subarachnoid hemorrhage)]. Retrieved from http://moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf.

[2] Alerhand, S., & Lay, C. (2017). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*, 35(4), 825–845. doi: 10.1016/j.emc.2017.07.002.

[3] Behrouz, R., Misra, V., Godoy, D. A., Topel, C. H., Masotti, L., Klijn, C. J. M., et al. (2017). Clinical Course and Outcomes of Small Supratentorial Intracerebral Hematomas. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(6), 1216–1221. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.010.

[4] Cai, X., & Rosand, J. (2015). The Evaluation and Management of Adult Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol*, 35(6), 638–645. doi: 10.1055/s-0035-1564687.

[5] Chan, S., & Hemphill, J. C. 3rd. (2014). Critical care management of intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin*, 30(4), 699–717. doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.003.

[6] Krishnamurthi, R. V., Moran, A. E., Forouzanfar, M. H., Bennett, D. A., Mensah, G. A., Lawes, C. M., et al. (2014). The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*, 9(1), 101–106. doi: 10.1016/j.gheart.2014.01.003.

[7] Lee, S. H., Park, K. J., Kang, S. H., Jung, Y. G., Park, J. Y., & Park, D. H. (2015). Prognostic Factors of Clinical Outcomes in Patients with Spontaneous Thalamic Hemorrhage. *Med Sci Monit*, 5(21), 2638–2646. doi: 10.12659/MSM.894132.

[8] LoPresti, M. A., Bruce, S. S., Camacho, E., Kunchala, S., Dubois, B. G., Bruce, E., et al. (2014). Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*, 345(1–2), 3–7. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.057.

[9] Mattishent, K., Kwok, C. S., Ashkir, L., Pelpola, K., Myint, P. K., & Loke, Y. K. (2015). Prognostic Tools for Early Mortality in Hemorrhagic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol*, 11(4), 339–348. doi: 10.3988/jcn.2015.11.4.339.

[10] Morotti, A., & Goldstein, J. N. (2016). Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*, 34(4), 883–899. doi: 10.1016/j.emc.2016.06.010.

[11] Murthy, S. B., Moradiya, Y., Dawson, J., Lees, K. R., Hanley, D. F., Ziai, W. C. (2015). Perihematomal Edema and Functional Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: Influence of Hematoma Volume and Location. *Stroke*, 46(11), 3088–3092. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010054.

[12] Righy, C., Bozza, M. T., Oliveira, M. F., & Bozza, F. A. (2016). Molecular, Cellular and Clinical Aspects of Intracerebral Hemorrhage: Are the Enemies Within? *Curr Neuropharmacol*, 14(4), 392–402. doi: 10.2174/1570159X14666151230110058.

[13] Romero, J. M., & Rosand, J. (2016). Hemorrhagic cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol*, 135, 351–364. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00018-0.

[14] Sreekrishnan, A., Dearborn, J. L., Greer, D. M., Shi, F. D., Hwang, D. Y., Leasure, A. C., et al. (2016). Intracerebral Hemorrhage Location and Functional Outcomes of Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*, 25(3), 384–391. doi: 10.1007/s12028-016-0276-4.

[15] Weimar, C., & Kleine-Borgmann, J. (2017). Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Curr Pharm Des*, 23(15), 2193–2196. doi: 10.2174/1381612822666161027152234.

[16] Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39(4), 561–577.

Information about author:
Kuznietsov A. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:
Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:
Кузнецов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.11.2017
Після доопрацювання / Revised: 20.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2017

УДК : 615.244+615.272]:616.153:577.115:[616.36-003.826+616.61-036.12

Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій

О. С. Хухліна, А. А. Антонів, О. С. Воєвідка, О. Б. Кузьмінська

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – з'ясувати вплив комплексу засобів S-аденозилметіоніну (Агепта) та мельдонію (Вазонат) на перебіг НАСГ на тлі ожиріння та ХХН, стан ліпідного спектра крові, ступінь інсулінорезистетності.

Матеріали та методи. Обстежили 75 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–II стадій. Для визначення ефективності лікування сформували 3 групи пацієнтів, які рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ і стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі загострення, що стихає). Контрольна група (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, ессенціалє Н як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази/день), канефрон (по 50 мг 3 рази/день) протягом 90 днів. Друга група (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг тричі на день), S-аденозилметіонін (Агепта) (SAM) як гепатопротекторний препарат (по 200 мг тричі на день сублінгвально) протягом 90 днів. Третя група (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) та мельдоній (Вазонат) (по 250 мг 2 рази/день) протягом 90 днів. Аналіз клінічних проявів НАСГ і ХХН I–II стадій, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних досліджували в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через 3 місяці після лікування.

Результати. Встановили, що S-аденозилметіонін (Агепта) та мельдоній (Вазонат) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій справляють позитивні метаболічні ефекти, котрі потенціюють вплив статинів та інсулінових сенситайзерів (метформіну) з корекцією натщесерцевої та постпрандіальної глікемії, зниженням ступеня IP, оптимізацією ліпідного спектра крові, зниженням ступеня стеатозу печінки.

Висновки. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Агепта) та мельдонієм (Вазонат) є вищою за ефективністю щодо корекції дисметаболічних проявів НАСГ, ожиріння, ХХН.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, інсуліно-резистентність, ліпіди, S-аденозилметіонін, мельдоній.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 51–57

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121991

E-mail: quovadis@email.ua

Эффективность метаболического влияния S-аденозилметионина и мельдония на показатели липидного спектра крови и инсулинорезистентности при коморбидном течении неалкогольного стеатогепатита, ожирения и хронической болезни почек I–II стадий

О. С. Хухлина, А. А. Антонив, О. С. Воевидка, О. Б. Кузминская

Цель работы – выяснить воздействие комплекса средств S-аденозилметионина (Агепта) и мельдония (Вазонат) на течение НАСГ на фоне ожирения и ХБП, состояние липидного спектра крови, степень инсулинорезистетности.

Материалы и методы. Обследовано 75 больных НАСГ с коморбидным ожирением I степени и ХБП I–II стадий. Для определения эффективности лечения сформированы 3 группы пациентов, которые рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения, активности цитолитического синдрома НАСГ и стадии ХБП (хронический неосложненный пиелонефрит с латентным течением в фазе стихания обострения). Контрольная группа (24 человека) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, эссенциале Н в качестве гепатопротекторного препарата (по 1 капсуле 3 раза/день), канефрон (по 50 мг 3 раза/день) в течение 90 дней. Вторая группа (2) (26 человек) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, канефрон (по 50 мг 3 раза/день), S-аденозилметионин (Агепта) (SAM) в качестве гепатопротекторного препарата (по 200 мг 3 раза в день сублингвально) в течение 90 дней. Третья группа (25 человек) получала гипокалорийную диету, метформин по 500 мг 2 раза/день, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки, канефрон (по 50 мг 3 раза/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 раза/день сублингвально) и мельдоний (Вазонат) (по 250 мг 2 раза/день) на протяжении 90 дней. Анализ клинических проявлений НАСГ и ХБП I–II стадий, биохимических, лабораторных показателей функционального состояния печени, почек, эндотелия, ультрасонографические данные исследовали в динамике через 30, 90 дней лечения, а также через 3 месяца после проведенного лечения.

Результаты. В результате исследования установлено, что S-аденозилметионин (Агепта) и мельдоний (Вазонат) у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения и хронической болезни почек I–II стадий производят положительные метаболические эффекты, которые потенцируют влияние статинов и инсулиновых сенситайзеров (метформина) с коррекцией тощаковой и постпрандиальной гликемии, снижением степени ИР, оптимизацией липидного спектра крови, снижением степени стеатоза печени.

Выводы. Комплексная терапия S-аденозилметионином (Агепта) и мельдонием (Вазонат) выше по эффективности в отношении коррекции дисметаболических проявлений НАСГ, ожирения и ХБП.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, инсулинорезистентность, липиды, S-аденозилметионин, мельдоний.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 51–57

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, insulin resistance, lipids, S-adenosyl-methionine, meldonium.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 51–57

The efficiency of metabolic impact of S-adenosylmethionine and meldonium on parameters of lipid profile and insulin resistance during comorbid course of nonalcocholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease stage I–II

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv, O. S. Voievidka, O. B. Kuzminska

Objective – to investigate the influence of the complex of S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vasonat) on the course of NASH with obesity and CKD, the state of the lipid profile of the blood, and the degree of insulin resistance.

Materials and methods. The study involved 75 patients with NASH with comorbid obesity of the 1st degree and CKH of I–II st. Three groups of patients were randomized by age, sex, obesity, activity of the cytolytic syndrome of NASH and the stage of CKN (chronic uncomplicated pyelonephritis with latent course in the phase of subsiding acute exacerbation) to determine the treatment effectiveness. The control group (24 persons) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, essentiale H as a hepatoprotective drug (1 capsule 3 times a day), canephron N (50 mg 3 times a day) during 90 days. The second group (26 people) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, canephron N (50 mg 3 times a day), S-adenosylmethionine (Agepta) (SAM) as hepatoprotective drug (200 mg 3 times daily sublingually) during 90 days. The third group (25 people) received hypocaloric diet, metformin 500 mg twice daily, rosuvastatin 10 mg 1 time per day, canephron N (50 mg 3 times a day), SAM (Agepta) (200 mg 3 times a day sublingually) and meldonium (Vazonat) (250 mg 2 times a day) during 90 days. The analysis of clinical manifestations of NASH and CKN of the III stage, biochemical, laboratory parameters of the functional state of the liver, kidneys, endothelium, ultrasonographic data were studied in dynamics in 30 and 90 days during treatment and in 3 months after the treatment.

Results. The investigation found that S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vasonat) in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and chronic kidney disease of I–II stage have positive metabolic effects which potentiate the effect of statins and insulin sensitizers (Metformin) with correction of preprandial and postprandial glycemia, decreased insulin resistance, optimized blood lipid profile, decreased liver steatosis.

Conclusions. The complex therapy with S-adenosylmethionine (Agepta) and meldonium (Vazonat) is more effective in the correction of dysmetabolic manifestations of NASH, obesity and CKD.

Актуальність теми оптимізації лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) в осіб з ожирінням і хронічною хворобою нирок (ХХН) визначається істотним збільшенням останнім часом цього виду коморбідності [6,7], висхідного рівня смертності внаслідок розвитку широкого спектра ускладнень [1,2,9,10], що можуть бути фатальними. Синдром взаємного обтяження за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХХН вимагає істотної корекції лікування як щодо усунення гіперліпідемії (при тривалому вживанні статинів, які показані при метаболічному синдромі, зростає активність амінотрансфераз, що не бажано за умов НАСГ [3,6,7]), так і щодо контролю постпрандіальної гіперглікемії при інсулінорезистентності (ІР): метаболізм більшості базових гіпоглікемізувальних препаратів, у тому числі інсулінового сенситайзера метформіну, відбувається в печінці, а при умові її дисфункції можлива реалізація його гепатотоксичної дії [1,2,9]. Тому при коморбідності НАСГ з ожирінням і ХХН за наявності хронічних медикаментозних впливів інсулінових сенситайзерів, статинів, повторних курсів антибактеріальних препаратів, уросептиків необхідний ретельний контроль за функціональним станом печінки [1,3,10] і призначення метаболічних коректорів [2,7,8], котрі здатні вплинути та оптимізувати процеси ліпідного та вуглеводного обміну. Зважаючи на це, оптимальним, на нашу думку, є препарат S-аденозилметіонін (SAM), який, згідно з даними наукової літератури, володіє антиоксидантними, мембранопротекторними властивостями, здатністю гальмувати цитоліз гепатоцитів, відновлювати транспорт жовчної міцели та усувати внутрішньопечінковий холестаз, знижувати активність мезенхімального запалення [2,4]. Відзначені властивості встановлені під час експериментальної та клінічної апробації брендового препарату SAM Гептралу, й наявна доказова база більш ніж переконлива [4,6,8–10]. Водночас таблетована форма SAM для ентерального вживання має доволі низьку біодоступність [10]. Оскільки категорія хворих із коморбідним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН I–II стадій отримує переважно таблетовані форми під амбулаторним контролем лікаря, фармацевтичні компанії, з метою підвищення біодоступності препарату розробили сублінгвальну форму SAM – препарат Агепта. Аналіз літературних джерел вказує на наявність досліджень ефективності застосування Агепта в лікуванні захворювань печінки та відсутність таких щодо корекції метаболічних проявів у пацієнтів із цим видом коморбідності.

Низка досліджень, котрі здійснили, свідчить: метаболічний коректор мельдоній (брендовий препарат Мілдронат) при застосуванні в осіб з ожирінням, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, гіперліпідеміями різного походження знижує вміст холестеролу (ХС) і проатерогенних ліпопротеїнів у крові [4,5]. Водночас вплив мельдонію (торгова назва Вазонат) на функціональний стан печінки та дисметаболічні прояви за умов коморбідності НАСГ з ожирінням та ІХС поодинокий [4,5], а при коморбідності з ХХН не вивчався.

Мета роботи

З'ясувати вплив комплексу засобів S-аденозилметіоніну (Агепта) та мельдонію (Вазонат) на перебіг НАСГ на тлі ожиріння та ХХН, стан ліпідного спектра крові, ступінь інсулінорезистетності.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 75 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням I ступеня та ХХН I–II стадій. Для визначення ефективності лікування сформовано 3 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем

ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ і стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі загострення, що стихає). Контрольна група 1 (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, ессенціалє Н як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази/день), канефрон (по 50 мг 3 рази/день) протягом 90 днів. Друга група (2) (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз/добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), аденозилметіонін (Агепта) (SAM) як гепатопротекторный препарат (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) упродовж 90 днів. Третя група (3) (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг двічі на день, розувастатин 10 мг 1 раз на добу, канефрон (по 50 мг 3 рази/день), SAM (Агепта) (по 200 мг 3 рази/день сублінгвально) та мельдоній (Вазонат) (В) (по 250 мг 2 рази/день) як стабілізатор енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну протягом 90 днів. Середній вік пацієнтів становив (45,8 ± 3,81) року. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, що затверджений наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). Аналіз клінічних проявів НАСГ і ХХН I–II стадій, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних досліджували в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через три місяці після лікування.

Статистичний аналіз результатів здійснювали відповідно до виду дослідження та типів числових даних, що отримали. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро–Уїлка та методом прямого візуального оцінювання гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, що мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних і відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінюванням t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна–Уітні, для множинного порівняння – Т-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для статистичного та графічного аналізів результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення

Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів на 30 день лікування виглядала так: загальні прояви диспепсичного синдрому зменшились порівняно з показником після лікування у хворих 1 групи відповідно: у 2 групі – у 2,4–2,9 раза ($p < 0,05$), 3 групі – у 2,8–3,2 раза, клінічні прояви холестазу – відповідно у 2,9 і 3,1 раза ($p < 0,05$), абдомінального дискомфорту – у 1,8 і 2,0 раза ($p < 0,05$), гепатомегалії – 1,3 та 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$). Через 30 днів від початку лікування зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубіну у крові тільки у хворих 2 та 3 груп, відповідно у 1,4 та 1,8 раза ($p < 0,05$) із досягненням нормативних меж, тоді як у хворих 1 групи спостерігалась тільки тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Через 90 днів лікування зниження було істотнішим: відповідно в 1,8 та 2,1 раза ($p < 0,05$) із невірогідними змінами в 1 групі ($p > 0,05$). Вміст кон'югованого білірубіну на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп зменшився в 1,8 та 2,0 раза із нормалізацією показника ($p < 0,05$), тоді як у 1 групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$), що свідчить про потужні мембранопротекторні властивості сублінгвальної форми SAM і його спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів і холестатичний компонент НАСГ (*табл. 1*). Водночас комбінація SAM із В впливала ефективніше щодо корекції пігментного обміну, про що свідчить вірогідна різниця між показником через 30 і 90 днів лікування у хворих 2 та 3 груп ($p < 0,05$) (*табл. 1*).

Комплексна терапія за участі SAM і SAM із В також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубіну зі зниженням його вмісту у крові на 30 день лікування – відповідно в 1,3 та 1,6 раза ($p < 0,05$), на 90 день лікування – в 1,6 та 1,9 раза ($p < 0,05$) і продовжував знижуватись протягом трьох місяців після лікування ($p < 0,05$), на відміну від традиційної терапії, де зменшення некон'югованого білірубіну через місяць лікування становило 1,2 раза, через три місяці лікування показник знизився у 1,3 раза, однак нормативних значень так і не досяг ($p < 0,05$).

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ протягом одного місяця лікування є вірогідне зниження активності АсАТ у крові, відповідно на 11,2 %, 48,4 % та 60,0 % ($p < 0,05$), причому з істотно вищою ефективністю комплексної терапії SAM із В ($p < 0,05$). При спостереженні через 90 днів лікування зниження активності АсАТ було суттєвішим, ніж у перший термін спостереження: відповідно в 1,6, 3,1 і 4,2 раза ($p < 0,05$) зі стабільною нормалізацією показника тільки у хворих 2 та 3 груп ($p > 0,05$). Встановили також зниження активності АлАТ на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп, відповідно у 2,3 і 2,8 раза ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження ($p > 0,05$) у 1 групі, з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Застосування SAM і SAM із В також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих 2 та 3 груп у динаміці лікування показник тимолової проби знизився у 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,05$) із невірогідними змінами у 1 групі ($p > 0,05$); коефіцієнт альбуміни/глобуліни зріс в 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$) проти тенденції до зростання у 1 групі ($p > 0,05$). Про вищий протизапальний ефект терапії SAM із В проти призначення тільки SAM свідчать результати дослідження показника тимолової проби через 90 днів лікування, відповідно зниження в 1,3 та 1,5 раза ($p < 0,05$) і через три місяці після лікування зі стабільною нормалізацією показника ($p > 0,05$). Застосування SAM

і SAM із В, на відміну від традиційної терапії, призвело до вірогідного зниження інтенсивності холестатичного синдрому: зниження вмісту у крові жовчних кислот у динаміці лікування спостерігалося тільки у хворих 2 та 3 груп: через 1 місяць – у 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$), через 3 місяці лікування: в 1,8 і 2,1 раза ($p < 0,05$) зі стабільною нормалізацією показника; зниження активності γ-ГТ відповідно на 8,9 та 17,6 % ($p < 0,05$) – на 30 день лікування із нормалізацією показників ($p > 0,05$), на 16,7 і 23,4 % – через 90 днів лікування (*табл. 1*).

Позитивна динаміка вищої інтенсивності спостерігалась також у хворих 2 та 3 груп щодо корекції глікемічного профілю крові та показників ІР (*табл. 2*). У хворих 1 групи на 30 день лікування рівень глікемії натще знизився на 3,2 % ($p > 0,05$), тоді як у хворих 2 та 3 груп вміст глюкози у крові нормалізувався, що вказує на істотніший рівень зниження – 10,3 % та 12,1 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з 1 групою ($p < 0,05$). На 90 день лікування натщесерцева глікемія у хворих 1, 2 та 3 групи нормалізувались ($p < 0,05$), але через 3 місяці вміст натщесерцевої глюкози в 1 групі знову підвищився майже до вихідних величин.

Вміст глюкози через 2 год після навантаження глюкозою у хворих 1 групи на 30 день лікування знизився на 9,9 % ($p > 0,05$), 2 і 3 групах – на 22,2 % та 23,7 % ($p < 0,05$). Після лікування (3 місяці) рівень базальної та постпрандіальної глікемії у хворих усіх груп нормалізувався, однак у хворих 1 групи віддалені наслідки лікування (через 3 місяці) показали повернення постпрандіальної гіперглікемії (*табл. 2*).

Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 30 день лікування вірогідно знизився лише у 2 та 3 групах порівняння ($p < 0,05$), а в 1 групі показник тільки мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Вірогідне зниження вмісту HbA1c у хворих 1 групи спостерігали тільки на 90 день лікування, до того ж його показники залишались вірогідно вищими від динамічних показників у хворих 2, 3 груп ($p < 0,05$).

Вміст у крові інсуліну натще після лікування вірогідно знизився в усіх групах спостереження, однак фактична нормалізація на 30 день лікування показника була зареєстрована після лікування тільки у хворих 2 та 3 груп (зниження відповідно 1,8 та 1,9 раза; $p < 0,05$). На 90 день лікування вміст інсуліну тільки в цих групах відповідав нормі (*табл. 2*), причому зареєстрована вірогідна різниця між 2 та 3 групами на 90 день лікування, оскільки інтенсивність впливу комплексу засобів SAM із В щодо потенціювання дії метформіну була вищою ($p < 0,05$).

На доказ позитивного впливу метформіну в комбінації з SAM із В на процеси компенсації вуглеводного обміну та відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу інсуліну свідчать динаміка змін індексу ІР – HOMA IR, який у хворих на НАСГ 2 та 3 груп нормалізувався на 30 день лікування ($p < 0,05$) (*табл. 2*), з вірогідним зниженням у хворих 2 групи в 1,8 раза, хворих групи 3 – у 2,0 раза ($p < 0,05$), а у хворих 1 групи мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$), але нормативних показників не досяг.

На 90 день лікування встановили вірогідне зниження HOMA IR у хворих 2 групи – у 1,8 раза, 3 – у 2,3 раза, 1 групи – у 1,3 раза ($p < 0,05$), однак стабільної нормалізації показника (через 3 місяці) було досягнуто тільки у хворих 2 та 3 груп (*табл. 2*). Відзначимо, що і на 30, і на 90 день лікування зареєстрована вірогідна різниця між 2 та 3 групами щодо динаміки показника HOMA IR, а це свідчить про вищу ефективність комплексу засобів SAM із В щодо потенціювання дії метформіну ($p < 0,05$).

Отже, 30-денний курс лікування SAM із Вазонат у комбінації з метформіном довів спроможність досягнення стабільної нормалізації показників вуглеводного обміну, оскільки мельдоній разом із метформіном сприяє швидкій компенсації вуглеводного обміну в разі порушення толерантності до вуглеводів, ресенситизації інсулінових рецепторів та усуненню синдрому ІР. Це відбулось, на нашу думку, завдяки також відомим мембранопротекторним ефектам SAM і В.

Аналізуючи показники ліпідного спектра крові (*табл. 3*) в динаміці лікування хворих, яких обстежили, слід вказати на потужні метаболічні, ліпідкоригувальні властивості метформіну та розувастатину у дозі 10 мг (безпечній щодо впливу на печінку) щодо корекції ліпідного дисбалансу у хворих НАСГ із ХХН та ожирінням за відсутності негативного впливу на функціональний стан печінки. Незважаючи на те, що у 1 групі лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат – ессенціалє Н і розувастатин, динамічні показники вмісту ліпідів крові в цих групах були вірогідно вищими від показників після лікування у хворих 2 та 3 груп ($p < 0,05$) (*табл. 3*).

Зокрема, вміст ХС на 30 день лікування у 1 групі знизився на 10,9 % ($p < 0,05$), у 2 та 3 групах – на 23,4 % та 29,1 %, на 90 день лікування в 1 групі – в 1,3 раза ($p < 0,05$), 2 і 3 – в 1,4 та 1,5 раза ($p < 0,05$). Відзначимо, що вміст у крові ХС після лікування у хворих 2, 3 груп не тільки нормалізувався, але й був у межах нормальних показників ще і протягом трьох місяців після лікування ($p > 0,05$).

Важливим, на нашу думку, аспектом фармакологічних властивостей В є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, які, по суті, становлять патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння.

Мельдоній можна пов'язати з класом засобів ліпідкоригувальної дії, оскільки його призначення в комбінації з розувастатином і SAM призвело до оптимізації ліпідного спектра вже через 30 днів лікування. Доказом цього твердження є вірогідне зниження вмісту ТГ у крові на 30 день лікування 1,6 раза у хворих 3 групи та 1,4 раза у хворих 2 групи ($p < 0,05$) (*табл. 3*). На противагу цим даним, у 1 групі зміни вмісту у крові ТГ менш значні: зниження в 1,2 раза ($p < 0,05$). На 90 день лікування показники вмісту у крові ТГ усе ще перевищували показник у контролі в 1 та 2 групах порівняння, однак у хворих 2 та 3 груп показник знизився в 1,8 та 2,1 раза ($p < 0,05$), а у групі 1 – у 1,5 раза ($p < 0,05$), а через 3 місяці після лікування знову підвищився. Це є свідченням, що факт корекції вмісту у крові ТГ – це питання часу, котре можливе тільки при постійному кропіткому призначенні ліпідзнижувальної терапії під контролем ліпідограми, корекції дози препаратів та їхньої оптимальної комбінації.

На 30 день лікування вміст у крові основної фракції проатерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ) у 1 групі знизився на 24,0 % ($p < 0,05$), на 90 день лікування зниження становило 1,2 раза ($p < 0,05$), але нормативного показника

Таблиця 1. Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит і ХХН I–II стадій у динаміці лікування (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 20	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2 ± 1,12	1	35,2 ± 1,03 *	30,9 ± 4,1*	28,9 ± 3,8*	25,2 ± 3,7*/**
		2	35,6 ± 1,08*	24,8 ± 1,01**/#	20,2 ± 0,76**/#	19,1 ± 0,73**/#
		3	35,3 ± 1,16*	20,2 ± 1,05**/#/***	16,9 ± 0,83**/#/***	16,2 ± 0,48**/#/***
АлАТ, мкмоль/год×л	0,38 ± 0,014	1	1,4 ± 0,02*	1,2 ± 0,08*	0,8 ± 0,03*/**	0,7 ± 0,05*/**
		2	1,4 ± 0,02*	0,6 ± 0,02*/**/#	0,5 ± 0,02*/**/#	0,4 ± 0,02**/#
		3	1,4 ± 0,01 *	0,5 ± 0,02 */**/#/***	0,4 ± 0,01 **/#/***	0,4 ± 0,01**/#
γ-ГТ, ммоль/год×л	5,22 ± 0,13	1	6,74 ± 0,13*	6,67 ± 0,19*	6,22 ± 0,17*	6,03 ± 0,14*/**
		2	6,73 ± 0,1*	6,13 ± 0,14**/#	5,58 ± 0,10**/#	5,47 ± 0,12**/#
		3	6,74 ± 0,16*	5,52 ± 0,15**/#/***	5,13 ± 0,11**/#/***	5,12 ± 0,05**/#/***
Жовчні кислоти, ммоль/л	1,27 ± 0,01	1	2,83 ± 0,06*	2,74 ± 0,35*	2,72 ± 0,53*	2,60 ± 0,17*
		2	2,81 ± 0,08*	2,12 ± 0,03*/**/#	1,57 ± 0,05**/#	1,39 ± 0,04**/#
		3	2,82 ± 0,07*	1,94 ± 0,05*/**/#/***	1,36 ± 0,02**/#/***	1,20 ± 0,05**/#/***
Тимолова проба, у. о.	2,82 ± 0,13	1	4,30 ± 0,15*	4,24 ± 0,21*	4,13 ± 0,13*	4,01 ± 0,21*
		2	4,33 ± 0,13*	3,53 ± 0,17*/**/#	3,21 ± 0,07*/**/#	3,09 ± 0,08**/#
		3	4,32 ± 0,12*	3,41 ± 0,10*/**/#	2,90 ± 0,06*/**/#/***	2,76 ± 0,07**/#/***

*: різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); **: різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05);
#: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05);
***: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Таблиця 2. Показники глікемії та гомеостазу інсуліну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХХН I–II стадій у динаміці лікування (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	5,11 ± 0,12	1	5,85 ± 0,16*	5,66 ± 0,14*	5,42 ± 0,10**	5,73 ± 0,14*
		2	5,85 ± 0,18*	5,25 ± 0,10**/#	5,26 ± 0,06**/#	5,29 ± 0,11**/#
		3	5,86 ± 0,15*	5,15 ± 0,05**/#	5,09 ± 0,02**/#/***	5,12 ± 0,08**/#
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,45 ± 0,31	1	9,83 ± 0,22*	8,86 ± 0,32*	8,39 ± 0,28**	8,98 ± 0,39*
		2	9,82 ± 0,25*	7,65 ± 0,21**/#	7,53 ± 0,14**//#	7,54 ± 0,21**/#
		3	9,84 ± 0,21*	7,51 ± 0,17**/#	7,38 ± 0,17**/#	7,46 ± 0,15**/#
Інсулін, мкОД/мл	9,90 ± 2,32	1	22,5 ± 2,38*	19,7 ± 2,03*	17,3 ± 1,22*	19,2 ± 1,62*
		2	22,1 ± 2,40*	12,3 ± 2,15**	12,3 ± 0,61**/#	12,9 ± 0,73**/#
		3	22,3 ± 2,36*	11,5 ± 1,53**/#	9,8 ± 0,53**/#/***	10,0 ± 0,67**/#/***
HOMA IR	1,29 ± 0,13	1	2,96 ± 0,14*	2,58 ± 0,17*	2,25 ± 0,17*/**	2,53 ± 0,18*
		2	2,91 ± 0,12*	1,61 ± 0,03**/#	1,61 ± 0,08**/#	1,68 ± 0,09**/#
		3	2,93 ± 0,13*	1,49 ± 0,02**/#/***	1,27 ± 0,06**/#/***	1,30 ± 0,07**/#/***

*: різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p < 0,05); **: різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05); #: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05); ***: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХХН у динаміці лікування (M ± m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 місяці після лікування
Заг. ХС, ммоль/л	4,72 ± 0,11	1	6,95 ± 0,29 *	6,19 ± 0,22*/**	5,17 ± 0,12 **	5,73 ± 0,13*/**
		2	6,89 ± 0,22 *	5,28 ± 0,20**/#	4,78 ± 0,05 **/#	4,86 ± 0,09**/#
		3	6,93 ± 0,24 *	4,91 ± 0,18**/#	4,52 ± 0,04**/#/***	4,71 ± 0,08**/#
ТГ, ммоль/л	1,47 ± 0,03	1	3,19 ± 0,07 *	2,68 ± 0,11*/**	2,16 ± 0,06*/**	2,45 ± 0,08*/**
		2	3,17 ± 0,05 *	2,31 ± 0,07*/**/#	1,81 ± 0,05*/**/#	1,85 ± 0,05*/**/#
		3	3,19 ± 0,06 *	2,03 ± 0,06*/**/#/***	1,55 ± 0,06**/#/***	1,57 ± 0,04**/#/***
ЛПНЩ, ммоль/л	2,54 ± 0,02	1	4,55 ± 0,03 *	3,87 ± 0,09 */**	3,17 ± 0,04 */**	3,24 ± 0,05*/**
		2	4,57 ± 0,02 *	3,19 ± 0,05*/**/#	2,93 ± 0,02*/**/#	2,89 ± 0,03*/**/#
		3	4,58 ± 0,04 *	2,82 ± 0,04*/**/#/***	2,60 ± 0,03**/#/***	2,55 ± 0,03**/#/***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,05	1	0,72 ± 0,02 *	0,89 ± 0,01*/**	1,05 ± 0,01*/**	1,03 ± 0,02*/**
		2	0,73 ± 0,02 *	1,11 ± 0,01*/**/#	1,24 ± 0,02**/#	1,22 ± 0,02**/#
		3	0,72 ± 0,02 *	1,23 ± 0,01**/#	1,31 ± 0,01**/#/***	1,29 ± 0,01**/#/***
Steato-test, у. о.	0,19 ± 0,02	1	0,45 ± 0,02 *	-	0,40 ± 0,02*	0,39 ± 0,02*
		2	0,46 ± 0,01 *	-	0,31 ± 0,02*/**/#	0,28 ± 0,02*/**/#
		3	0,46 ± 0,02 *	-	0,23 ± 0,01**/#/***	0,21 ± 0,01**/#/***
ГРІ	1,13 ± 0,07	1	2,60 ± 0,07 *	2,49 ± 0,09*	2,33 ± 0,08*	2,30 ± 0,10*
		2	2,61 ± 0,09 *	2,30 ± 0,05*/**	1,94 ± 0,06*/**	1,89 ± 0,08*/**
		3	2,60 ± 0,08 *	2,17 ± 0,06*/**/#	1,71 ± 0,05*/**/#/***	1,62 ± 0,06*/**/#/***

*: різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p < 0,05); **: різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05); #: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05); ***: різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

так і не досяг. У групах 2, 3 на 30 добу показник знизився в 1,4 та 1,6 раза, на 90 добу – відповідно в 1,6 та 1,8 раза ($p < 0,05$) із вірогідною різницею з показниками у групі 1. Таке саме співвідношення спостерігалось при аналізі показників через 3 місяці після лікування: вміст ЛПНЩ у 2 та 3 групах зберігався в межах нормативних, а в 1 групі вірогідно перевищував показник у ПЗО ($p < 0,05$) і становив підвищену загрозу атерогенезу в цього контингенту осіб.

На 30 день лікування вміст у крові основної фракції протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВЩ у 1 групі підвищився у 1,2 раза ($p < 0,05$), на 90 день лікування – в 1,5 раза ($p < 0,05$), не досягнувши нормативного показника. Основна заслуга корекції вмісту ЛПВЩ у крові належить статинам – потужним ліпідкоригувальним середникам. У групах 2, 3 на 30 добу показник також зріс відповідно в 1,5 та 1,7 раза, на 90 добу – відповідно в 1,7 та 1,8 раза ($p < 0,05$), досягнувши нормативних показників, із вірогідною різницею з показниками у групі 1 і між собою. Таке саме співвідношення спостерігалось під час аналізу показників через 3 місяці після лікування ($p < 0,05$), що також становить підвищений ризик атерогенезу у хворих 1 групи.

Аналогічно змінювався ІА, який у хворих 2, 3 груп вірогідно знижувався на 30 день лікування в межах 1,9–2,1 раза ($p < 0,05$), а також при обстеженні на 90 день і через 3 місяці після лікування стабільно досяг нормативних значень. У 1 групі ІА також знижувався під впливом лікування (у 1,6 раза ($p < 0,05$)), однак норми не досяг, а через 3 місяці після лікування повернувся до вихідних показників.

Ультрасонографічне дослідження печінки після лікування хворих на НАСГ 2 групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії (вертикальний розмір правої частки печінки (154 ± 2,2) мм проти (168,5 ± 3,2) мм до лікування), тоді як через 3 місяці після лікування цей параметр уже становив (145 ± 2,1) мм (13,7 %; $p < 0,05$), трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та однорідніші, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального згасання ехосигналу). При цьому ГРІ знизився на 11,9 % ($p < 0,05$), а через 90 днів – на 25,7 % ($p < 0,05$) із прогресуючим зниженням через 3 місяці – у 1,4 раза ($p < 0,05$). У хворих 3 групи розміри печінки вірогідно не відрізнялись від показників у хворих 2 групи ($p > 0,05$) і також планомірно зменшувались у вказані терміни спостереження. При цьому ГРІ знизився у 3 групі на 30 день на 16,5 % ($p < 0,05$), а через 90 днів – на 34,2 % ($p < 0,05$) із прогресуючим зниженням через 3 місяці – у 1,6 раза ($p < 0,05$) і вірогідно відрізнявся від показника у 1 та 2 групах ($p < 0,05$) (*табл. 3*).

Нами також проаналізований інтегральний біохімічний показник, який показує ступінь стеатозу печінки без проведення інвазивних методик – індекс стеатозу печінки за даними Steato-test, який у хворих 2 та 3 груп вірогідно знижувався на 90 день лікування в 1,5 та 2,0 раза ($p < 0,05$), а також при обстеженні через 3 місяці після лікування знизився в 1,6 та 2,2 раза, та у 3 групі досяг нормативних значень (*табл. 3*). У 1 групі індекс стеатозу також знижувався під впливом лікування, але невірогідно ($p > 0,05$) і нормативних значень не досяг.

Висновки

1. S-аденозилметіонін (Агепта) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій справляє потужні мембраностабілізувальні ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Агепта) та мельдонієм (Вазонат) є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів НАСГ і ХХН, оскільки Вазонат вірогідно потенціює дію S-аденозилметіоніну в гострому та віддаленому періодах спостереження.

2. S-аденозилметіонін (Агепта) та мельдоній (Вазонат) справляють позитивні метаболічні ефекти, що потенціюють вплив статинів та інсулінових сенситайзерів (метформіну) з корекцією натщесерцевої та постпрандіальної глікемії, зниженням ступеня ІР, оптимізацією ліпідного спектра крові, зниженням ступеня стеатозу печінки та є засобами запобігання прогресуванню НАСГ, ХХН та атеросклеротичного ураження судин.

Перспектива подальших досліджень полягає у встановленні ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на перебіг хронічної хвороби нирок і неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, функціональний стан ендотелію та інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці та нирках.

Список літератури

[1] Бабак О.Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3(71). – С. 103–109.

[2] Бабак О.Я. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови / О.Я. Бабак, Е.А. Лапшина. // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №2(88). – С. 15–20.

[3] Драпкина О.М. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №3(10). – С. 45–51.

[4] Панькив В.И. Изучение эффективности препарата Вазонат в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа / В.И. Панькив // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №4(76). – С. 80–84.

[5] Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований / И.В. Самородская // Русский медицинский журнал. – 2013. – №36. – С. 1818.

[6] Хухліна О.С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця / О.С. Хухліна, В.Ю. Дрозд // Ліки України. – 2016. – №9(205). – С. 46–52.

[7] Хухліна О.С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування : монографія / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 204 с.

[8] Anstee Q.M. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility / Q.M. Anstee, C.P. Day // J. of Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – Issue 5. – P. 1097–1109.

[9] Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol– and cytochrome P450 2E1-induced liver injury / A. Cederbaum // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – №11. – P. 1366–1376.

[10] Kowdley K.V. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis / K.V. Kowdley // Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 10. – №3. – P. 184–186.

References

[1] Babak, O. Ya., Kolesnikova, A. V., & Sytnyk, K. E. (2013) Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit' risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to

reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterolohiia,* 3(71), 103–109. [in Russian].
[2] Babak, O. Ya., & Lapshyna, K. A. (2016) Lechebnaya taktika u pacientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni s uchetom urovnya citokeratina-18 v plazme krovi [Therapeutic strategy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, considering cytokeratin-18 level determination in blood plasma]. *Suchasna gastroenterolohiia*, 2(88), 15–20. [in Russian].
[3] Drapkina, O. M., & Kostyukevich, M. V. (2011) Metabolicheskij sindrom: problema gepatotoksichnosti pri lechenii statinami [Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins]. *Ateroskleroz i dislipidemii,* 3(10), 45–51. [in Russian].
[4] Pankiv, V. I. (2016) Izuchenie e'ffektivnosti preparata Vazonat v kompleksnom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Studying the Efficacy of Vazonat in Comprehensive Treatment of Patients with Diabetes Mellitus Type 2]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 4(76), 80–84. [in Russian].
[5] Samorodskaya, I. V. (2013) Mel'donij: obzor rezul'tatov issledovanij [Meldonium: review of research results]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 36, 1818. [in Russian].
[6] Khukhlina, O. S., & Drosd, V. Yu. (2016) Optymizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and coronary artery disease]. *Liky Ukrainy*, 9(205), 46–52. [in Ukrainian].
[7] Khukhlina, O. S., & Mandryk, O. Ye. (2014) *Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonichna khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment]*. Chernivtsi. [in Ukrainian].
[8] Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2012) S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J. *of Hepatol.*, 57(5), 1097–1109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
[9] Cederbaum, A. (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol– and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol*, 16(11), 1366–1376. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1366.
[10] Kowdley, K. V. (2014) Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol.,* 10(3), 184–186.

Відомості про авторів:
Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Антонів А. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Воєвідка О. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Кузьмінська О. Б., лікар-гастроентеролог, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, здобувач каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:
Хухлина О. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Антонив А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Воевидка О. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Кузминская О. Б., врач-гастроэнтеролог, ОКУ «Больница скорой медицинской помощи» г. Черновцы, соискатель каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:
Khukhlina O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Antoniv A. A., PhD, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Voievidka O. S., PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Kuzminska O. B., Gastroenterologist, Chernivtsi Emergency Medicine Hospital, Applicant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2017

UDC: 616.62-003.7-089.879

Rational choice of a minimally invasive method of treatment in uncomplicated nephrolithiasis with kidney calculi from 1.0 to 2.5 cm

A. I. Sagalevich[1], O. S. Vozianov[1], R. V. Sergiychuk[1], B. V. Dzhuran[1], V. V. Kogut[1], F. Z. Gaysenyuk[1], V. V. Ozhohin[1], F. V. Korytskyi[2]

[1]Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine,
[2]Kyiv Regional Hospital, Ukraine

Key words: nephrolithiasis, mini percutaneous nephrolithotripsy, extracorporeal shock wave lithotripsy.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 58–62

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121993

E-mail: sagalevich260570@gmail.com

Study purpose – to improve the solitary nephrolithiasis treatment effectiveness by determining the optimal conditions for ESWL or mini PNL application in the treatment of kidney calculi 1.0 to 2.5 cm in size.

Patients and methods. A comparative analysis of the results of minimally invasive methods application for nephrolithiasis treatment was performed in 210 patients treated with mini PNL (the group I) and 190 patients treated with ESWL (the group II). Patients with calculi more than 1.5 cm predominated in the group of mini PNL and with calculi less than 1.5 cm – in the ESWL group. The number of patients with calculi 1.5–2.0 cm in both groups was the same: 24.3 % and 24.2 % (P > 0.05).

Results. It was noted that the calculi destruction effectiveness after 1–4 or more sessions of ESWL took place in 182 patients (95.8 %). At the same time, an increase in the mean density of calculi above 600 HU caused reduction (P < 0.001) of the primary ESWL session efficiency almost twofold. When performing the 221 mPNL, 97.1 % of the patients required one surgical treatment. The number of complications (bleeding, attack of pyelonephritis) in the group II was insignificantly higher in contrast to the group I – 26 (12.3 %) and 45 (14.1 %), respectively (P < 0.05). The stone-free status (up to one month) was noted in 62.6 % of patients after the completion of ESWL sessions that increases the risk of nephrolithiasis recurrence from 37.4 %. In treatment with mPNL, the stone-free status reached 97.1 % (P < 0.001), and in repeated mPNL applying in 2.8 % of cases – 100 %. The mean clinic postoperative treatment periods in the group I were lower in contrast to patients of the group II – 3.0 ± 1.5 and 12.5 ± 3.6, respectively (P < 0.001).

Conclusions. This comparative analysis of features and results of uncomplicated nephrolithiasis with mPNL and ESWL treatment indicates that mPNL is the most preferred method for kidney calculi 1.0 to 2.5 cm and more in size treatment.

Ключові слова: нефролітіаз, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, міні-перкутанна нефролітотрипсія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 58–62

Раціональний вибір малоінвазивного методу лікування при неускладненому нефролітіазі з конкрементами нирки від 1,0 до 2,5 см

А. І. Сагалевич, О. С. Возіанов, Р. В. Сергійчук, Б. В. Джуран, В. В. Когут, Ф. З. Гайсенюк, В. В. Ожогін, А. В. Корицький

Мета роботи – підвищити ефективність лікування солітарного нефролітіазу шляхом визначення оптимальних умов для застосування ЕУХЛ або міні-ПНЛ у лікуванні каменів нирок розмірами 1,0–2,5 см.

Матеріали та методи. Здійснили порівняльний аналіз результатів застосування малоінвазивних методів лікування нефролітіазу у 210 пацієнтів, які лікувалися методом міні-ПНЛ (I група), та 190 хворих, які лікувалися за допомогою ЕУХЛ (II група). У групі міні-ПНЛ переважали пацієнти з конкрементами понад 1,5 см, а у групі ЕУХЛ – із конкрементами розмірами менше ніж 1,5 см. Кількість хворих із конкрементами розмірами 1,5–2,0 см в обох групах однакова: відповідно 24,3 % і 24,2 % (p > 0,05).

Результати. Відзначено, що ефективність руйнування конкрементів після 1–4 і більше сеансів ЕУХЛ була у 182 пацієнтів (95,8 %). При цьому збільшення середньої щільності каменів понад 600 од. HU призвело до зниження (p < 0,001) ефективності первинного сеансу ЕУХЛ практично вдвічі. При виконанні 221 мПНЛ, 97,1 % хворим потрібно було одне хірургічне втручання. Кількість ускладнень (кровотеча, атака пієлонефриту) у II групі хворих була суттєво більшою, ніж у I групі – відповідно 26 (12,3 %) і 45 (14,1 %) (p < 0,05). Статус «stone-free» (до одного місяця) після завершення сеансів ЕУХЛ відзначений у 62,6 % пацієнтів, що збільшує ризик розвитку рецидиву нефролітіазу до 37,4 %. При лікуванні методом мПНЛ статус «stone-free» досягнутий у 97,1 % (p < 0,001), а застосована у 2,8 % випадків повторна мПНЛ – до 100 %. Середні стаціонарні післяопераційні терміни лікування в I групі були нижчі на відміну від пацієнтів II групи – 3,0 ± 1,5 і 12,5 ± 3,6 відповідно (p < 0,001).

Висновки. Наведений порівняльний аналіз особливостей і результатів лікування неускладненого нефролітіазу за допомогою мПНЛ та ЕУХЛ свідчить, що мПНЛ – найкращий метод лікування конкрементів нирок розмірами від 1,0 до 2,5 см і більше.

Ключевые слова: нефролитиаз, мини-перкутанная нефролитотрипсия, экстра-корпоральная ударно-волновая литотрипсия.

Рациональный выбор малоинвазивного метода лечения при неосложненном нефролитиазе с конкрементами почки от 1,0 до 2,5 см

А. И. Сагалевич, А. С. Возианов, Р. В. Сергийчук, Б. В. Джуран, В. В. Когут, Ф. З. Гайсенюк, В. В. Ожогин, А. В. Корицкий

Цель работы – повысить эффективность лечения солитарного нефролитиаза путем определения оптимальных условий для применения ЭУВЛ или мини-ПНЛ в лечении камней почек размерами 1,0–2,5 см.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 58–62

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ результатов применения малоинвазивных методов лечения нефролитиаза у 210 пациентов, которые лечились методом мини-ПНЛ (I группа) и 190 больных, леченных с помощью ЭУВЛ (II группа). В группе мини-ПНЛ преобладали пациенты с конкрементами более 1,5 см, а в группе ЭУВЛ – с конкрементами размерами менее 1,5 см. Количество больных с конкрементами размером 1,5–2,0 см в обеих группах одинаково: соответственно 24,3 % и 24,2 % (p > 0,05).

Результаты. Отмечено, что эффективность разрушения конкрементов после 1–4 и более сеансов ЭУВЛ имела место у 182 пациентов (95,8 %). При этом увеличение средней плотности камней свыше 600 HU привело к снижению (p < 0,001) эффективности первичного сеанса ЭУВЛ практически вдвое. При выполнении 221 мПНЛ 97,1 % больным потребовалось одно оперативное вмешательство. Количество осложнений (кровотечение, атака пиелонефрита) во II группе больных было незначительно больше в отличие от I группы – соответственно 26 (12,3 %) и 45 (14,1 %) (p < 0,05). Статус «stone-free» (до одного месяца) после завершения сеансов ЭУВЛ отмечен у 62,6 % пациентов, что увеличивает риск развития рецидивирования нефролитиаза от 37,4 %. При лечении методом мПНЛ статус «stone-free» достиг 97,1 % (p < 0,001), а при применении в 2,8 % случаев повторных мПНЛ – 100 %. Средние стационарные послеоперационные сроки лечения в I группе были ниже в отличие от пациентов II группы – 3,0 ± 1,5 и 12,5 ± 3,6 соответственно (p < 0,001).

Выводы. Приведенный сравнительный анализ особенностей и результатов лечения неосложненного нефролитиаза с помощью мПНЛ и ЭУВЛ свидетельствует о том, что мПНЛ является наиболее предпочтительным методом лечения конкрементов почек размерами от 1,0 до 2,5 см и более.

Over the past 30–40 years, significant changes have occurred in the treatment of nephrolithiasis, so if in the 70–80s the only active method of nephrolithiasis treatment was an open operation, now such surgeries are very rare (up to 2–3 %), at the very least in leading clinics [1,3–5].

Since the application of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and endourological surgeries are widely used, the treatment of urolithiasis was fundamentally changed. The development of endoscopic technologies resulted in an increase in the number of percutaneous interventions for urolithiasis. Moreover, the technical possibilities of percutaneous nephrolithotripsy (PNL) performing with a tendency to minimize the nephroscopic access size in order to increase the safety of the operation is observed at the method development. The developed methods of mini, ultra-mini and micro-percutaneous nephrolithotripsy (m-PNL, ultramini-PNL, micro-PNL) provide high efficiency of kidney stone disease treatment with minimal risk of complications [5,7,8].

At the same time, the minimal morbidity associated with the new methods application has made it possible to significantly improve the compliance of patients with nephrolithiasis to initiation of therapy in the early stages of disease. And minimally invasive operations can be performed repeatedly in recurrent nephrolithiasis without a significant increase in the risk of renal function impaired or increased technical difficulties that significantly improves the prognosis for these patients [5–7].

PNL is recommended for large calculi (more than 2.0–2.5 cm), as well as for the lower calyx calculi 1.0–2.0 cm in size, if there is a low probability of fragments self-detachment after ESWL, in up-to-date recommendations of the European Association of Urology, 2017. Technological developments and the experience accumulation resulted in an expansion of indications for percutaneous extraction of any density, location and size calculi, as well as the regular displacement of remote disintegration due to the low predictability of the method. That's why, the choice of kidney calculi 1.0 to 2.5 cm in size treatment option remains contentious issue [2,3,4,9].

Patients and methods

We have carried out a retrospective and prospective comparative analysis of 2 basic minimally invasive methods of nephrolithiasis treatment results in 210 patients, who were treated with mPNL (the group I) and 190 patients treated with ESWL (the group II) for the period 2012–2017 in the Clinic of Urology of P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (base No. 1 – Kyiv Regional Hospital, base No. 2 – Kyiv City Hospital No. 6).

mPNL operations were performed for all patients according to the standard procedure with X-ray and ultrasound monitoring, using a mini-nephroscope mini tube from 14 to 21 cm, with an epidural anesthesia. Pneumatic and laser lithotripsy was used as a contact lithotriptor. The ESWL was performed for 190 patients according to the standard procedure with the radiological control and with an intravenous sedation anesthesia.

The purpose of this analysis was to clarify the advantages of this or that method of solitary (single) kidney calculi 1.0 to 2.5 cm in size treatment, so patients with complicated forms of nephrolithiasis haven't been considered. A comparison of results of these two methods of treatment was carried out for such parameters as the number of operations per one patient, duration of the procedure, number of complications, degree of calculi removal from kidneys – the stone-free state. Fever and its duration, postoperative bed-day, postoperative complications development, and need for additional interventions were studied in the postoperative period.

The results were assessed regarding the size, number and location of calculi in the renal cavity system. The size of the calculus has meant its the largest diameter. Patients with coral calculi were not included in the study, since our experience indicates that this contingent of patients requires combined treatment, including the main treatment method – percutaneous surgery (mPNL) and auxiliary methods – ESWL for residual fragments removing and transurethral surgery (ureteroscopy).

Treatment was considered successful, if it was possible to achieve the patient's stone-free state up to 98–100 % or clinically insignificant residual fragments of not more than 2–4 mm in size presence in the kidney without a struvite stone composition and bacteriuria.

Statistical data processing was carried out using the license program package Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA) using Student's t-test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Data were considered reliable by the level of statistical significance of P < 0.05.

Table 1. Initial localization and size of calculi in patients treated with mPNL and ESWL

Characteristic of kidney calculi	mPNL (n = 210)		ESWL (n = 190)	
	abs.	%	abs.	%
Localization				
Pelvis	126	60.0 %	93	48.9 %
Group of calices	84	40.0 %	97	51.1 %
– upper	16	7.6 %	18	9.5 %
– middle	21	10.0 %	25	13.2 %
– lower	47	22.4 %	54	28.4 %
Size				
1.0–1.5 cm	27	12.8 %	112	58.9 %
1.6–2.0 cm	51	24.3 %	46	24.2 %
2.1–2.5 cm	132	62.9 %	32	16.8 %

Table 2. Comparative analysis of complications in mPNL and ESWL groups

Index	Group of patients	
	mPNL (n = 210)	ESWL (n = 190)
Mean drop in hemoglobin		
Hb before operation. g/l	140.1 ± 5.02	141.3 ± 5.56
Hb after operation. g/l	120.9 ± 5.87	139.9 ± 5.97
Max. temperature rise, %		
>38 °C	4.2	2.1
37–38 °C	8.1	12.1
Calculi fragmentation after first operation, %	100.0	44.7*
Implementation of additional minimally invasive interventions, %	4.3	33.7*
Efficiency of fragment elimination for a period of up to one month, %		
1.0–1.5 cm	100	75.3*
1.6–2.0 cm	100	62.3*
2.1–2.5 cm	100	45.8*
Stone–free status for a period of up to one month, %	100	62.6*
Average postoperative terms of stay	3.0 ± 1.5	12.5 ± 3.6[1]

*: Significant differences from the mPNL group (P < 0.05);
[1]: indicates significant difference from the mPNL group (P < 0.001).

Results and discussion

We studied the initial (preoperative) localization and sizes of kidney calculi in the examined patients of both groups, the data are presented in *Table 1*.

The *Table 1* shows that patients with calculi greater than 1.5 cm predominate in the mPNL group, whereas patients with calculi less than 1.5 cm in sizes predominate in the ESWL group. At the same time, the relative number of patients with calculi 1.6–2.0 cm in size in both groups is approximately the same: 24.3 % and 24.2 %, respectively (P > 0.05).

As is known, that effectiveness of ESWL is inversely proportional to the calculus density (we have not carried out ESWL of concrements with a density of more than 1000 HU) and its size [3,5]. This dependence is also noted in our study, where as a result of the ESWL 190 patients underwent 420 procedures, an average 2.21 procedures per one patient.

Thus, when ESWL was performed in 190 patients with various sizes of calculi, the first session was successful for 85 (44.7 %) patients, while 98 (51.5 %) patients required 2 or more sessions, while it was ineffective for 7 (3.7 %) patients even after 4–5 sessions of ESWL. So, with calculi 1.0 to 1.5 cm in sizes the frequency of repeated ESWL was 47.2 %; with calculi 1.6–2.0 cm in size – 62.4 %; with calculi 2.1–2.5 cm – 81.5 %. At the same time, the final result of the calculi destruction effectiveness after 4 or more ESWL sessions took place in 182 patients (95.8 %).

In order to determine dependence of the ESWL procedure effectiveness on kidney calculi, the structural density of solitary kidneys calculi, for which ESWL had been applied, was studied. The average number of ESWL sessions (up to complete fragmentation of the calculus) was 1.33 ± 0.17 sessions for 9 (4.7 %) patients with calcification density of 200–300 HU, 1.42 ± 0.05 sessions for 128 (67.4 %) with calculi density of 301–600 HU, 2.20 ± 0.14 sessions for 41 (21.6 %) with density of 601–800 HU, and 2.55 ± 0.30 for 12 (6.3 ± 1.6 %) with calculi density of 800 HU and more. Thus, it is noted that an increase in the mean calculi density above 600 HU caused reduction (P < 0.001) of the primary ESWL session efficiency almost in twofold.

These data differed among 210 patients treated with 221 mPNL, that was 1.05 operations per patient in average, where 204 (97.1 %) patients required only one surgical intervention, while two operations, in order to achieve the stone-free status, were performed only for 6 (2.8 %) patients.

Undoubtedly, the main existing minimally and non-invasive methods of nephrolithiasis treatment (PNL and ESWL) are confirmed by high efficiency and minimize the need for open surgical treatment. However, residual calculi and the level of complications remain a problematic issue when choosing a particular minimally invasive method and surgical techniques. [3,4,6].

Based on our observations the number of life-threatening complications (bleeding, attack of pyelonephritis) in the group of patients treated with ESWL was slightly higher in contrast to the group of patients after mPNL – 26 (12.3 %) and 45 (14.1 %), (P < 0.05), respectively, see *Table 2.*

Despite the fact that a slight drop in hemoglobin in the mPNL group of patients was greater than in the ESWL group, blood transfusion was necessary in no case of mPNL performing.

However, there were a number of differences in the groups with other complications, both during and after the treatment. Thus, patients of the ESWL group significantly more often needed in additional minimally invasive interventions [5,8] which was noted among the groups studied by us, where regardless the additional stages of ESWL sessions, the number of interventions was 64 (33.7 %) manipulations. This indicator was 4.7 % (10 manipulations) in the mPNL group.

In this case, surgical interventions included hematoma puncture in 1 (0.5 %) patient after ESWL. Complications that required drainage for hematomas or urogematomas were not noted in the group of mPNL. Auxiliary mPNL in connection with ineffectiveness of ESWL (large calculi presence in the lower calices group after 3 or more sessions) was performed in 9 (4.7 %) patients. An auxiliary ESWL was not performed and repeated mPNL was performed in 6 (2.9 %) cases in the group of patients with mPNL. In contrast, the number of repeated sessions reached 230 (an average of 2.21 per patient) in the group of patients with ESWL.

Ureteroscopy was used in 2 (0.95 ± 1.0 %) cases after mPNLs and in 9 (4.7 %) after ESWL with the purpose of fragments separation of the stone pathway, while ESWL of stone pathway was applied directly in the group of patients after ESWL in 23 (12.1 %) cases. Preliminary (preventive)

stent application was performed in 18 (9.5 %) patients of the ESWL group. Patients treated with a preliminary drainage in connection with obstructive pyelonephritis were not studied by us. Consequently, the preliminary (preventive) drainage aids were not performed for the planned patients treated with mPNL.

In the postoperative period for calculi fragments obstruction removing, the ureteral stent was applied for 4 (2.1 %) patients of the ESWL group and for 1 (0.47 %) of the mPNL group (P = 0.34).

As noted above, the frequency of successful calculi destruction also had differences (even after several interventions) and was recorded at 100 % level in the mPNL group and 94.2 % in the ESWL group (P < 0.05).

In this case, it is necessary to take into account that the methods effectiveness is determined not only by the calculus destruction, but also by the elimination of its fragments. In particular, removal of fragments at mPNL occurs directly during its performance, and only fragmentation of the calculus occurs in ESWL performance, and fragments excretion occurs naturally along the urinary tract [5,9].

It is known that with the increase in the size of kidney solitary calculus, the effectiveness of ESWL is significantly reduced as well [4,6]. So we noted that the stone–free status (for up to one month) took place only in 119 patients that was 62.6 %, and the remaining patients required further observation or additional auxiliary procedures, and thus it increases the risk of nephrolithiasis recurrence from 37.4 %. So, with kidney calculi size of 1.0–1.5 cm the effectiveness of fragments elimination (for up to one month) after ESWL was 75.3 %; with calculi size of 1.6–2.0 cm – 62.3 %; with the size of 2.0–2.5 cm – 45.8 %.

According to some authors' opinion, this feature is fundamentally opposite to the results of mPNL [2], even without combined treatment the effect of complete renal cavity system cleansing from the calculus fragments (stone-free status) is the highest. These data are also supported by our observations, where this parameter when mPNL using reached 97.1 % (P < 0.001), and when repeated mPNL was applied in 2.8 % of cases – 100 %.

The next important comparative feature of these methods of treatment was the average stationary postoperative treatment time which was significantly lower in the group of patients with mPNL in contrast to patients treated with ESWL – 3.0 ± 1.5 and 12.5 ± 3.6, respectively, (P < 0.001).

It should be noted that in the first group of patients the mean bed-day, as a rule, was standard, nephrostomy drainage was removed for the next day, and the use of non-drainage and completely non-drainage mPNL in 26 (12.3) cases permitted to reduce the mean bed-day to 3.0 ± 1.5 days, that's why this situation was significantly different in the second group of patients treated with ESWL. Thus, with calculi 1.0–1.5 cm in size the length of the patient's stay on the bed after ESWL was 8.9 days; with calculi 1.6–2.0 cm in size – 15.5; with calculi size of more than 2.1–2.5 cm – 17.1 days.

Conclusions

1. The presented comparative analysis shows that ESWL and mPNL demonstrate high efficiency in the treatment of solitary nephrolithiasis with a calculus 1.0 to 2.5 cm in size. At the same time, following this analysis result, it can be seen that each of the procedures has its advantages and disadvantages. Thus, the level of effectiveness is higher, when using mPNL, and the profile of potential safety is higher in ESWL, as it is less invasive.

2. mPNL is the most successful and safe procedure in the treatment of kidney calculi of 1.0 to 2.5 cm in comparison with ESWL. In turn, ESWL has higher risks of postoperative complications in the form of calculus fragments migration and requires for both preventive and post-operative drainage of the urinary tract. However, these complications are entirely related to the technical features of the method. When using ESWL in nephrolithiasis treatment the determinants of method efficiency and safety, as well as the post-operative rehabilitation period, are the calculus size and density.

However, considering these factors, the use of ESWL in the treatment of kidney calculi 1.0 to 2.5 cm in size should not be completely rejected, and when choosing a minimally invasive method for nephrolithiasis treatment, a balanced approach to the choice of treatment option is necessary in each specific case which requires further study.

References

[1] Chang, W. L., & Murali, S. (2011). Day care percutaneous renal surgery – is this viable? *Med.J. Malaysia*, 57(1), 108–110.

[2] Ganpule, A. P., Bhattu, A. S., & Desai, M. (2015). PCNL in the twenty-first century: role of Microperc, Miniperc, and Ultraminiperc. *World J. Urol*., 33, 235–240. doi: 10.1007/s00345-014-1415-1.

[3] Türk, C., Knoll, T., Petrik, A., Sarica, K., Skolarikos, A., Straub, M., & Seitz, C. (2017). Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology*. Retrieved from http://uroweb.org/wp-content/up–load/22-Urilithiasis.

[4] De la Rosette, J., Assimos, D., Desai, M., Gutierrez, J., Lingeman, J., Scarpa, R., & Tefekli, A. (2011). The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy Global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J. Endourol*., 25(1), 11–17. doi: 10.1089/end.2010.0424.

[5] Kumar, A., Kumar, N., Vasudeva, P., Kumar, R., Jha, S. K., & Singh, H. (2015). A Single Center Experience Comparing Miniperc and Shockwave Lithotripsy for Treatment of Radiopaque 1–2 cm Lower Caliceal Renal Calculi in Children: A Prospective Randomized Study. *Journal of Endourology*, 29(7), 805–809. doi: 10.1089/end.2015.0020.

[6] Michel, M. S., Trojan, L., & Rassweiler, J. J. (2007). Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur. Urol*., 51(4), 899–906. doi: 10.1016/j.eururo.2006.10.020.

[7] Mishra, S., Sharma, R., Garg, C., Kurien, A., Sabnis, R., & Desai, M. (2011). Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int*., 108(6), 896–900. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x.

[8] Ghani, K., Andonian, S., Bultitude, M., Desai, M., Giusti, G., Okhunov, Z., et al. (2016). Percutaneous Nephrolithotomy: Update, Trends, and Future Directions. *Eur Urol*., 70(2), 382–396. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.047.

[9] Abdelhafez, M. F., Amend, B., Bedke, J., Kruck, S., Nagele, U., Stenzl, A., & Schilling, D. (2013) Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large renal stones. *Urology*, 81(2), 241–245. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.030.

Information about authors:

Sagalevich A. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.

Vozianov O. S., MD, Assistant, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.

Sergiychuk R. V., MD, Postgraduate Student, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.

Dzhuran B. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.
Kogut V. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.
Gaysenyuk F. Z., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.
Ozhohin V. V., MD, Post-Graduate student, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.
Korytskyi A. V., MD, Head of the Department of Urology, Kyiv Regional Hospital, Ukraine.

Відомості про авторів:
Сагалевич А. І., д-р мед. наук, доцент каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Возіанов О. С., асистент каф. урології, доцент, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Сергійчук Р. В., аспірант каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Джуран Б. В., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Когут В. В., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Гайсенюк Ф. З., д-р мед. наук, доцент каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Ожогін В. В., аспірант каф. урології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна.
Корицький А. В., зав. відділення урології, Київська обласна лікарня, Україна.

Сведения об авторах:
Сагалевич А. И., д-р мед. наук, доцент каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Возианов А. С., ассистент каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Сергийчук Р. В., аспирант каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Джуран Б. В., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Когут В. В., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Гайсенюк Ф. З., д-р мед. наук, доцент каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Ожогин В. В., аспирант каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Корицкий А. В., зав. отделением урологии, Киевская областная больница, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 28.08.2017
Прийнято до друку / Accepted: 19.10.2017

УДК: 616.24-006-079-073.576.8-085.849.12

Осложнения лучевой терапии рака легких и профилактическая роль позитронно-эмиссионной томографии

О. Ю. Столярова[1], Ю. В. Думанский[2], О. В. Синяченко[2], Е. Д. Егудина[3], А. А. Ханюков[3]

[1]Национальный институт рака, г. Киев, Украина, [2]Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, [3]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро

Своевременная лучевая терапия (ЛТ) стала основой для повышения эффективности комплексного лечения и выживаемости больных раком легких (РЛ). ЛТ сейчас используется у большинства таких пациентов, хотя надежных критериев, которые позволяли бы прогнозировать эффективность радиотерапии, пока не существует. В последнее время рассматривается значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации РЛ и контроля за результатами лечения, а также ради выяснения оптимального формата в процессе планирования ЛТ.

Цель работы – исследовать характер осложнений ЛТ при разных вариантах течения РЛ, выделить факторы риска и оценить роль предварительной ПЭТ с фтордегидроглюкозой для уменьшения числа побочных действий облучения.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 59 лет), среди которых 83 % мужчин и 17 % женщин. Никто из больных по поводу РЛ ранее не прооперирован. У 79 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21 % – периферическая, мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 18 % случаев, а немелкоклеточный – в 82 %, IIIA–IV стадии установлены у 95 % от числа больных. Радикальную ЛТ на первичную опухоль получали 33 % пациентов, паллиативное облучение легких – 53 %, паллиативное на отдаленные метастазы – 14 %. Выделена группа из 25 больных РЛ, которым планирование ЛТ осуществлялось с помощью ПЭТ/КТ (компьютерной томографии). Соотношение верхнедолевой, среднедолевой, средне-верхней, нижнедолевой, средне-нижней и медиастинальной локализации составило 7:6:5:4:2:1, немелкоклеточные формы РЛ отмечались у ¾ от числа больных, а мелкоклеточный – у ¼, соотношение IIIA, IIIB и IV стадий заболевания составило 4:4:3. Использовали циклотрон RDS Eclipse RD фирмы Siemens AG (ФРГ), комбинированный томограф Biograph 64TruePoint ПЕТ/КТ фирмы Siemens AG (ФРГ).

Результаты. Всего количество тех или иных побочных действий ЛТ установлено в 23 % случаев РЛ (у 22 % от числа мужчин и 32 % женщин). Среди основных осложнений ЛТ обнаружены (в убывающем порядке): миелодепрессия, легочная гипертензия, острый лучевой пневмонит, кровохарканье, острая сосудистая недостаточность, лучевой эзофагит, острый коронарный синдром, лучевой фиброз легких, острое нарушение мозгового кровообращения, отек легких, тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет половой диморфизм (лучевой пневмофиброз, эзофагит, острая сосудистая недостаточность, отек легких) и определяется мощностью облучения (развитие миелодепрессии, лучевой эзофагит). Использование метаболического изображения при ПЭТ/КТ позволило конкретизировать область облучения за счет включения в мишень перитуморозной зоны. Это значительно повысило канцероцидное действие ЛТ у всех пациентов и обеспечило более высокую выживаемость больных, позволило избежать случаев острого лучевого пневмонита, эзофагита и фиброза легких.

Выводы. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ отмечается практически у каждого четвертого больного РЛ, связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет гендерные особенности и определяется мощностью облучения. ПЭТ/КТ обеспечивает повышение эффективности лучевого воздействия при уменьшении его влияния на здоровые ткани легкого, а в итоге снижается частота побочных проявлений ЛТ.

Ключевые слова: рак легких, лучевая терапия, позитронно-эмиссионная томография.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 63–68

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121995

E-mail: oncologdopc@gmail.com, synyachenko@ukr.net, elizavetaegudina@gmail.com

Ускладнення променевої терапії раку легенів і профілактична роль позитронно-емісійної томографії

О. Ю. Столярова, Ю. В. Думанський, О. В. Синяченко, Є. Д. Єгудіна, О. О. Ханюков

Своєчасна раціональна променева терапія (ПТ) стала основою для підвищення ефективності комплексного лікування та виживання хворих на рак легенів (РЛ). ПТ зараз використовується в більшості таких пацієнтів, хоча надійних критеріїв, які б дали можливість прогнозувати ефективність радіотерапії, поки немає. Останнім часом розглядається значення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для візуалізації РЛ і контролю за результатами лікування.

Мета роботи – дослідити характер ускладнень ПТ при різних варіантах перебігу РЛ, виділити фактори ризику та оцінити роль попередньої ПЕТ із фтордегідроглюкозою для зменшення кількості побічних дій опромінення.

Матеріали та методи. Під наглядом перебував 1071 хворий на РЛ (24–86 років), серед них 83 % чоловіків і 17 % жінок. Нікого із хворих раніше не оперували з приводу РЛ. У 79 % обстежених відзначена центральна форма РЛ, у 21 % – периферична; дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання виявлений у 18 % випадків, а недрібноклітинний – у 82 %, IIIA–IV стадії встановлені в 95 % хворих. Радикальну ПТ на первинну пухлину отримували 33 % пацієнтів, паліативне опромінення легенів – 53 %, паліативне на віддалені метастази – 14 %. Виділили групу з 25 хворих на РЛ, яким планування ПТ здійснювалося за допомогою ПЕТ/КТ (комп'ютерної томографії). Співвідношення верхньодольової, середньодольової, середньо-верхньої, нижньодольової, середньо-нижньої та медіастинальної локалізації становило 7:6:5:4:2:1, недрібноклітинна форма РЛ відзначалася у ¾ від кількості хворих, а дрібноклітинна – у ¼, співвідношення

Ключові слова: рак легенів, променева терапія, позитронно-емісійна томографія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 63–68

IIIA, IIIB і IV стадій захворювання становило 4:4:3. Використовували циклотрон RDS Eclipse RD фірми Siemens AG (ФРН) комбінований томограф Biograph 64TruePoint ПЕТ/КТ фірми Siemens AG (ФРН).

Результати. Загалом кількість побічних дій ЛТ встановлена у 23 % випадків РЛ. Серед основних ускладнень ЛТ виявлені (в порядку спадання): мієлодепресія, легенева гіпертензія, гострий променевий пневмоніт, кровохаркання, гостра судинна недостатність, променевий езофагіт, гострий коронарний синдром, променевий фіброз легенів, гостре порушення мозкового кровообігу, набряк легенів, тромбоемболія гілок легеневої артерії. Інтегральний характер ускладнень радіохіміотерапії РЛ пов'язаний із проведенням радикальної ЛТ на первинну пухлину та паліативної – на віддалені метастази, має статевий диморфізм (променевий пневмофіброз, езофагіт, гостра судинна недостатність, набряк легенів) і визначається потужністю опромінення (розвиток мієлодепресії, променевий езофагіт). Використання метаболічного зображення при ПЕТ/КТ дало можливість конкретизувати область опромінення шляхом включення в мішень перитуморозної зони. Це значно підвищило канцероцидну дію ПТ у всіх пацієнтів і забезпечило вищу виживаність хворих, дало змогу уникнути випадків гострого променевого пневмоніту, езофагіту та фіброзу легенів.

Висновки. Інтегральний характер ускладнень радіохіміотерапії РЛ відзначається практично в кожного четвертого хворого РЛ, пов'язаний із проведенням радикальної ЛТ на первинну пухлину та паліативної – на віддалені метастази, має гендерні особливості та визначається потужністю опромінення. ПЕТ/КТ забезпечує підвищення ефективності променевого впливу (при зменшенні на здорові тканини легенів), а в підсумку знижується частота побічних проявів.

Key words: cancer of lungs, radiation therapy, positron-emission tomography.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 63–68

Complications of lung cancer radiation therapy and the preventive role of positron-emission tomography

O. Yu. Stoliarova, Yu. V. Dumanskyi, O. V. Syniachenko, Ye. D. Yehudina, O. O. Khaniukov

Timely radiation therapy (RT) has become the basis for increasing the effectiveness of patients with lung cancer (LC) treatment and survival. RT is currently being used for most of such patients, although there are no reliable criteria to predict the effectiveness of radiotherapy at the moment. A large number of serious complications of radiation therapy require its improvement. Recently, the importance of positron emission tomography (PET) for LC visualization and monitoring of treatment results has been considered, as well as for the elucidation of the optimal format in the process of RT planning.

The purpose of study: to investigate the nature of the RT complications in various options of the LC course, to identify the risk factors and to assess the role of the preliminary PET with fluoride-dehydroglucose in order to reduce the number of side effects of irradiation.

Materials and methods. 1071 patients with LC at the ages from 24 to 86 years (mean age 59 years) were observed (83 % of men and 17 % of women). None of the patients with LC has been previously operated. The central form of LC was noted in 79 % of the examined, peripheral – in 21 %, small cell histological variant – in 18 % of cases, and non-small cell – in 82 %, IIIA–IV stages were detected in 95 % of patients' number. 33 % of patients received radical radiation therapy for the primary tumor, 53 % – palliative lung irradiation, 14 % – palliative radiotherapy of distant metastases. A group of 25 LC patients was formed who were RT planned with the help of PET/CT (computed tomography). The ratio of upper lobe, middle lobe, middle upper, lower lobe, middle lower and mediastinal localization was 7:6:5:4:2:1, non-small cell forms of LC were noted in ¾ of the patients' number, and small-cell forms in ¼, the ratio of IIIA, IIIB and IV disease stages was 4:4:3. The cyclotron "Siemens-RDS-Eclipse-RD" (Germany), combined tomograph PET/CT "Biograph-64-TruePoint-Siemens" (Germany) were used.

Results. The side effects of radiation therapy were identified in 23 % of LC cases (22 % men and 32 % women). Among the main complications of LC it has been found (in descending order): myelodepression, pulmonary hypertension, acute radiation pneumonitis, hemoptysis, acute vascular insufficiency, radiation esophagitis, acute coronary syndrome, pulmonary fibrosis, acute cerebrovascular accident, pulmonary edema, thromboembolism of the pulmonary artery branches. The integral nature of the radiotherapy complications is associated with radiotherapy for primary tumor and palliative for distant metastases, has sexual dimorphism (radiation pneumofibrosis, esophagitis, acute vascular insufficiency, pulmonary edema) and is determined by the irradiation power (development of myelodepression, radiation esophagitis). The use of a metabolic image in PET/CT allowed us to specify the area of irradiation by including a peritumorous zone in the target. It has significantly increased the carcinocidal effect of radiation in all patients and ensured a higher survival rate of patients, avoiding cases of acute radiation pneumonitis, esophagitis and pulmonary fibrosis.

Conclusions. The integral nature of the radiochemotherapy complications in LC is observed practically in every fourth patient with LC, it is associated with radical RT for the primary tumor and palliative for distant metastases, has gender specific features and is determined by the irradiation rate. PET/CT provides an increase in the radiation exposure effectiveness with a decrease in its effects on healthy lung tissue, and as the result the incidence of RT side effects is reduced.

Своевременная рациональная лучевая терапия (ЛТ) стала основой для повышения эффективности комплексного лечения и выживаемости больных раком легких (РЛ) [1]. ЛТ сейчас используется у большинства таких пациентов [2–4], хотя надежных критериев, которые позволяли бы прогнозировать эффективность радиотерапии, пока не существует [5,6]. Достаточно большое число случаев серьезных осложнений ЛТ [7–9] требуют совершенствования методологии подходов к радиотерапии данного заболевания [10,11].

В последнее время рассматривается роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации РЛ и контроля за результатами лечения [7], а также ради выяснения оптимального формата в процессе планирования ЛТ [12–14]. При использовании ПЭТ с фтордегидроглюкозой (ПЭТ-^{18}F-ДГ) при определении тактики ЛТ, ложноотрицательные результаты сводятся к минимуму вследствие включения в зону облучения любой подозрительной ткани легких. Этот современный метод исследования в нашей стране

используется относительно недавно, а при РЛ остается неизученным.

Цель работы

Исследовать характер осложнений ЛТ при разных вариантах течения РЛ, выделить факторы риска и оценить роль предварительной ПЭТ-^{18}F-ДГ для уменьшения числа побочных действий облучения.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 59,2 ± 0,31 года), среди которых 82,8 % мужчин и 17,2 % женщин. Никто из больных ранее не был прооперирован по поводу РЛ. Поражение верхних долей легких установлено в 27,0 % случаев, нижних – в 15,3 %, верхней нижней локализации слева – в 18,7 %, средней верхней – в 25,0 %, средней нижней – в 1,4 %, средней доли – в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни имел место у 8,9 % от числа больных, а у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль Панкоста–Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % – периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 17,6 % случаев, а немелкоклеточный – в 82,5 % (аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома в соотношении 3:3:1). IA стадия заболевания установлена у 0,3 % от числа пациентов, IB – у 0,6 %, IIA – у 1,1 %, IIB – у 3,3 %, IIIA – у 35,1 %, IIIB – у 23,7 %, IV – у 36,0 %. Средний показатель дифференциации РЛ составил 1,19 ± 0,038 балла, интегральной стадийности – 5,87 ± 0,032 о. е., индекса тяжести опухолевого процесса (IWT) – 2,85 ± 0,024 о. е., который определяли по формуле: $IWT = \ln[T + N^2 + (SM)^2]$, где ln – десятичный логарифм, T – международный показатель характера первичной опухоли, N – международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, SM – сумма органов с отдаленными метастазами.

При оценке результатов лечения подсчитывали интегральную мощность ЛТ (W) по формуле: W = (a + b + c + d) : n, где «a», «b», «c», «d» – соответственно количество зон облучения в 1, 2, 3 и 4 балла, «n» – общее число зон облучения. Радикальную ЛТ на первичную опухоль (>60 Гр) получали 32,8 % от числа больных РЛ, паллиативное облучение легких – 52,7 %, паллиативное на отдаленные метастазы – 14,6 %.

Была выделена группа из 25 больных РЛ, которым планирование ЛТ осуществлялось с помощью ПЭТ/КТ. Среди этих пациентов было 84,0 % мужчин и 16,0 % женщин. Соотношение верхнедолевой, среднедолевой, средне-верхней, нижнедолевой, средне-нижней и медиастинальной локализации составило 7:6:5:4:2:1, немелкоклеточные формы РЛ отмечались у ¾ от числа больных, а мелкоклеточный – у ¼, соотношение IIA, IIB, IV, IIIA и IIIB стадий заболевания составило 1:2:3:4:4.

Для диагностики РЛ использовали аппараты Siemens MULTIX Compact (ФРГ), Siemens SOMATOM Emotion 6 (ФРГ), «Philips Gygoscan Intera» (Нидерланды), циклотрон RDS Eclipse RD, Siemens AG (ФРГ), комбинированный томограф Biograph 64TruePoint ПЕТ/КТ, Siemens AG (ФРГ).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft» (США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции Кендалла (t), критерии множественной регрессии (R), дисперсии Брауна–Форсайта (BF) и Уилкоксона–Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Мак-Немара–Фишера (c^2), а также достоверность статистических показателей (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

По результатам многофакторного анализа Уилкоксона–Рао, на интегральный характер осложнений радиотерапии оказывали влияние радикальная ЛТ на легкие (WR = 2,39, p = 0,003) и паллиативная ЛТ на метастазы (WR = 1,77, p = 0,039). Всего количество тех или иных осложнений терапевтических мероприятий РЛ установлено в 23,3 % случаев, причем соответственно у 21,9 % от числа мужчин и 31,5 % женщин (c^2 = 8,52, p = 0,004). По данным анализа Брауна–Форсайта подтверждено влияние пола больных на частоту развития осложнений лечения (BF = 3,90, p = 0,001).

Частота отдельных основных выявленных осложнений ЛТ оказалась следующей (в убывающем порядке): миелодепрессия обнаружена в 6,7 % случаев, легочная гипертензия – в 3,3 %, острый лучевой пневмонит – в 3,2 %, кровохарканье – в 2,2 %, острая сосудистая недостаточность и лучевой эзофагит – в 2,0 %, острый коронарный синдром – в 1,9 %, лучевой фиброз легких – в 1,5 %, острое нарушение мозгового кровообращения – в 1,4 %, отек легких – в 0,7 %, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – в 0,5 %. Необходимо отметить, что отек легких имел место только в группе мужчин, а по данным анализа Мак-Немара–Фишера острая сосудистая недостаточность встречалась в 2,4 раза чаще у женщин (c^2 = 3,94, p = 0,047).

Радикальная ЛТ на легкие оказывает достоверное влияние на развитие миелодепрессии (BF = 9,64, p = 0,002), с паллиативной ЛТ на метастазы были связаны появление острого коронарного синдрома (BF = 5,02, p = 0,025) и формирование отека легких (BF = 9,89, p = 0,001). W оказывает влияние на развитие миелодепрессии (BF = 14,49, p < 0,001) и появление лучевого эзофагита (BF = 4,43, p = 0,036), что нашло свое отражение на *рисунке 1*. Необходимо отметить, что W оказывает воздействие на развитие миелодепрессии у женщин (BF = 13,28, p < 0,001), тогда как в группе мужчин – на возникновение лучевого эзофагита (BF = 6,11, p = 0,014).

У мужчин на характер осложнений ЛТ влияли форма РЛ (BF = 6,22, p = 0,013), наличие выпотного плеврита (BF = 3,69, p = 0,048) и показатели IWT (BF = 3,96, p = 0,041), с которыми существует прямая регрессионная связь (R = + 1,99, p = 0,048). Независимо от пола больных имеет место дисперсионное влияние на число осложнений W первичной опухоли легкого (соответственно BF = 4,82, p = 0,029 и BF = 3,81, p = 0,047).

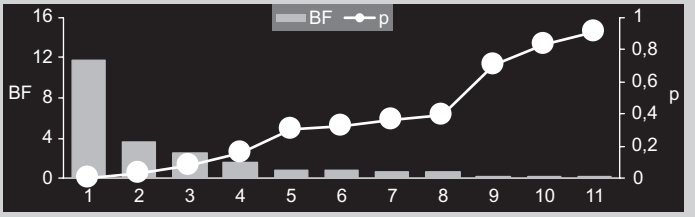


Рис. 1. Характер дисперсионных связей числа осложнений с W ЛТ у больных РЛ.

1: миелодепрессия; **2**: лучевой эзофагит; **3**: острая сосудистая недостаточность; **4**: лучевой пневмофиброз; **5**: отек легких; **6**: нарушение мозгового кровообращения; **7**: острый коронарный синдром; **8**: тромбоэмболия ветвей легочной артерии; **9**: легочная гипертензия; **10**: кровохарканье; **11**: острый лучевой пневмонит.

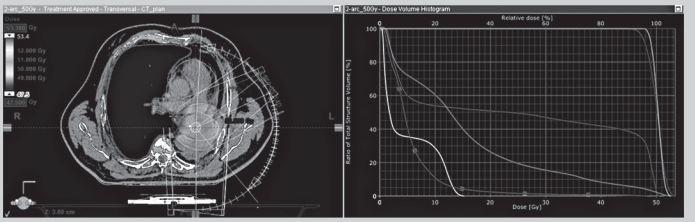


Рис. 2. Планирование рациональной зоны облучения по результатам ПЭТ/КТ.

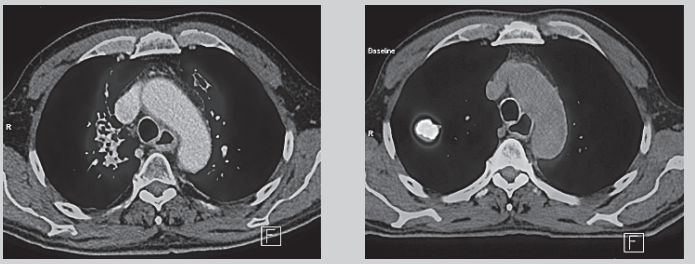


Рис. 3. Сравнение изображений ПЭТ-^{18}F-ДГ, полученных до (слева) и после (справа) ЛТ РЛ.

У больных с костными метастазами поражение плечевой кости и плечевого сустава оказывает действие на развитие острого лучевого пневмонита (соответственно BF = 12,94, p < 0,001 и BF = 7,69, p = 0,006) и острого коронарного синдрома (BF = 8,25, p = 0,005 и BF = 12,60, p = 0,001), метастатические изменения крестца, подвздошной кости и крестцово-подвздошных сочленений – на возникновение миелодепрессии (соответственно BF = 10,78, p = 0,001, BF = 15,59, p < 0,001, BF = 21,56, p < 0,001). Появление лучевого эзофагита дисперсионно зависело от суммарной W (BF = 4,43, p = 0,036), но сказанное касалось только мужчин (BF = 6,11, p = 0,014). Кроме того, развитие лучевого эзофагита зависело от интегрального IWT (BF = 4,89, p = 0,027), наличия плоскоклеточной и крупноклеточной форм карцином (соответственно BF = 4,06, p = 0,044 и BF = 6,61, p = 0,010).

С учетом выполненного анализа данных исследования сделаны заключения, имеющие практическую направленность: 1) показатель W >1,3 балла (>M + SD всех больных) является негативным фактором формирования лучевого эзофагита; 2) доза облучения >79 Гр (>M + SD радикальной ЛТ) относится к факторам риска миелодепрессии. Следует подчеркнуть, что к грозным осложнениям ЛТ РЛ относится развитие так называемого «радиационного легкого» [7,8] (4 % случаев радиационного пневмонита заканчивается летальным исходом [9]). По нашему мнению, решение о проведении больным РЛ ЛТ должно сопровождаться динамическим контролем состояния респираторных функций, поскольку имеется большой риск наслоения на опухолевый процесс пульмональной радиотоксичности.

Использование метаболического изображения при ПЭТ/КТ (*рис. 2*) позволило конкретизировать область облучения за счет включения в мишень перитуморозной зоны. Это значительно повысило канцероцидное действие ЛТ у всех пациентов (c^2 = 9,25, p = 0,002) и обеспечило более высокую выживаемость больных (t = 4,88, p < 0,001). На *рисунке 3* представлено сравнение изображения исходной ПЭТ-^{18}F-ДГ с контрольным исследованием через 8 месяцев после ЛТ. Как видно, в сегменте S_2 правого легкого определялись зона фиброателектаза с метаболической активностью и выраженные постлучевые изменения в парамедиастинальных отделах левого легкого, поскольку облучению подвергались и медиастинальные лимфатические узлы.

По данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта и непараметрического корреляционного Кендалла, существует прямая связь эффективности ПТ при РЛ с использованием ПЕТ-^{18}F-ДГ (BF = 6,22, p = 0,015; t = +0,538, p < 0,001). На наш взгляд, высококонформная радиотерапия должна сочетаться с объективной топометрической подготовкой, которая обычно осуществляется с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии. Необходимость использования этих модальностей объясняется тем, что большинство злокачественных опухолей легких гетерогенны по своей структуре [14]. Впрочем, использование структурных методов не разрешает всех проблем, которые влияют на точность определения объемов-мишеней для уменьшения лучевого воздействия [15]. Требуется использование медицинских технологий, которые позволяли бы получать функциональные изображения, оценивающие процессы метаболизма и перфузию в раковом очаге [16].

Проведение ЛТ после предварительной ПЭТ-^{18}F-ДГ позволяет существенно сократить число осложнений, в частности развитие радиационного эзофагита [17]. Нами установлено: если на фоне изолированной традиционной ЛТ РЛ острый лучевой пневмонит констатируется в 2,9 % случаев, кровохарканье и острая сосудистая недостаточность – в 2,5 %, лучевой эзофагит и острый коронарный синдром – в 2,1 %, лучевой фиброз легких – в 1,7 %, то аналогичная доза облучения после ПЭТ-^{18}F-ДГ не вызывала этих побочных эффектов, а частота миелодепрессии и легочной гипертензии в этих группах больных достоверно не отличалась.

Использование ПЭТ-сканирования является более эффективным в идентификации метастатических узлов или в случаях сочетания их с участками ателектаза, что демонстрирует влияние этого метода по данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта (соответственно BF = 5,03, p = 0,009 и BF = 6,17, p < 0,001). Учитывая тот факт, что РЛ является гетерогенным с точки зрения биологических характеристик и радиорезистентности, важна оценка метаболического состояния опухоли

и использование этого фактора в планировании ЛТ, выявлении резидуальных элементов рака уже после радиотерапии, а также в комплексном применении ПЭТ-^{18}F-ДГ/КТ для оценки эффективности лечения и мониторинга этой категории пациентов.

В заключение отметим, что ЛТ РЛ всегда должна отвечать одному из главных требований – высокому соотношению показателя «эффективность/безопасность» [18]. В этой связи требуется разработка надежных критериев прогнозирования возможных осложнений радиотерапии у такой категории больных [19,20]. Требуется совершенствование индивидуальной медицинской технологии ЛТ РЛ, направленной на уменьшение числа осложнений, а одним из направлений в этом контексте может быть широкое применение ПЭТ/КТ [21].

Выводы

1. Интегральный характер осложнений радиохимиотерапии РЛ отмечается у 23 % от числа больных РЛ, связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной – на отдаленные метастазы, имеет половой диморфизм (лучевой пневмофиброз, эзофагит, острая сосудистая недостаточность, отек легких) и определяется мощностью облучения (развитие миелодепрессии, лучевой эзофагит).

2. ПЭТ/КТ на основании анализа метаболического изображения позволяет прогнозировать характер последующей радиотерапии и подвести энергию излучения к наиболее функционально-активному участку опухоли.

3. ПЭТ-^{18}F-ДГ обеспечивает повышение эффективности лучевого воздействия при уменьшении его влияния на здоровые ткани легкого, а в итоге снижается частота побочных проявлений ЛТ и, как следствие, будет улучшаться качество жизни пациентов.

Перспективы дальнейших исследований. Для возможного прогнозирования осложнений ЛТ РЛ необходимо учитывать характер и мощность облучения, а уменьшение числа побочных действий радиотерапии должно строиться на индивидуальном подходе с учетом данных ПЭТ, которая в комбинации с КТ или магнитно-резонансной томографией показана у всех больных.

Список литературы

[1] A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells / X. Fan, C. Jia, J. Yang et al. // Biosens. Bioelectron. – 2015. – Vol. 71. – №15. – P. 380–386.

[2] Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review / X. Chen, X. Kong, Z. Zhang et al. // Chin. J. Cancer Res. – 2014. – Vol. 26. – №5. – P. 611–621.

[3] Datta N.R. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020 / N.P. Datta, M. Samiei, S. Bodis // Eur. J. Cancer. – 2014. – Vol. 50. – №15. – P. 2735–2743.

[4] Ricardi U. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer / U. Ricardi, S. Badellino, A.R. Filippi // Radiat. Oncol. J. – 2015. – Vol. 33. – №2. – P. 57–65.

[5] Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer / H. Zhang, H. Xia, L. Zhang et al. // Am. J. Surg. – 2015. – Vol. 210. – Issue 3. – P. 526–35.

[6] Wallerek S. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIA / S. Wallerek, J.B. Sørensen // Eur. Respir. Rev. – 2015. – Vol. 24. – №136. – P. 340–355.

[7] A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data / J.H. Oh, J.M. Craft, R. Townsend et al. // J. Proteome Res. – 2011. – Vol. 10. – №3. – P. 1406–1415.

[8] Audiovisual biofeedback breathing guidance for lung cancer patients receiving radiotherapy: a multi-institutional phase II randomised clinical trial / S. Pollock, R. O'Brien, K. Makhija et al. // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 18. – №15. – P. 526–536.

[9] New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy / A.A. Khalil, L. Hoffmann, D.S. Moeller et al. // Acta Oncol. – 2015. – Vol. 54. – №9. – P. 1343–9.

[10] Neal J.W. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials / J.W. Neal, J.F. Gainor, A.T. Shaw // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 12. – №3. – P. 135–146.

[11] Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers / D. Xie, R. Marks, M. Zhang et al. // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10. – №8. – P. 1213–1220.

[12] PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer – Case reports / M.D. Erak, M. Mitrić, B. Djuran et al. // Vojnosanit. Pregl. – 2016. – Vol. 73. – №6. – P. 599–602.

[13] A prospective study comparing functional imaging (¹⁸F-FDG PET) versus anatomical imaging (Contrast Enhanced CT) in dosimetric planning for non-small cell lung cancer / A. Prathipati, R.G. Manthri, D.B.V. Subramanian et al. // Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol. – 2017. – Vol. 5. – №2. – P. 75–84.

[14] European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer / D. De Ruysscher, C. Faivre-Finn, D. Moeller et al. // Radiother. Oncol. – 2017. – Vol. 124. – №1. – P. 1–10.

[15] Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients / G. Riegler, G. Karanikas, I. Rausch et al. // Eur. J. Radiol. – 2017. – Vol. 90. – №5. – P. 20–26.

[16] Survival and central photopenia detected by fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with locoregional non-small cell lung cancer treated with radiotherapy /R. Ashley Cox, T. Akhurst, M. Bressel et al. // Radiother. Oncol. – 2017. – Vol. 124. – №1. – P. 25–30.

[17] Acute radiation oesophagitis associated with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose uptake on positron emission tomography/CT during chemo-radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer / S. Everitt, J. Callahan, E. Obeid et al. // J. Med. Imaging. Radiat. Oncol. – 2017. – Vol. 13. – №6. – P. 202–209.

[18] Chang J.Y. Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer / J.V. Chang // Semin. Radiat. Oncol. – 2015. – Vol. 61. – №5. – P. 682–688.

[19] Kong F.M. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity / F.M. Kong, S. Wang // Semin. Radiat. Oncol. – 2015. – Vol. 25. – №2. – P. 100–109.

[20] Slotman B.J. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? / B.J. Slotman, H. van Tinteren // Transl. Lung Cancer Res. – 2015. – Vol. 4. – №3. – P. 292–294.

[21] A prospective observational study of Gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT during and after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer / S. Siva, J. Callahan, T. Kron et al. // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – №2. –P. 740–750.

References

[1] Fan, X., Jia, C., Yang, J., Li, G., Mao, H., Jin, Q., & Zhao, J. (2015). A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron*, 71(15), 380–386. doi: 10.1016/j.bios.2015.04.080.

[2] Chen, X., Kong, X., Zhang, Z., Chen, W., Chen, J., Li, H., et al. (2014). Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review. *Chin J Cancer Res*, 26(5), 611–621. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.09.04.

[3] Datta, N. R., Samiei, M., & Bodis, S. (2014). Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer*, 50(15), 2735–2743. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.012.

[4] Ricardi, U., Badellino, S., & Filippi, A. R. (2015). Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*, 33(2), 57–65. doi: 10.3857/roj.2015.33.2.57.

[5] Zhang, H., Xia, H., Zhang, L., Zhang, B., Yue, D., & Wang, C. (2015). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg*, 210(3), 526–35. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.

[6] Wallerek, S., & Sørensen, J. B. (2015) Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIA. *Eur Respir Rev*, 24(136), 340–355. doi: 10.1183/16000617.00005814.

[7] Oh, J. H., Craft, J. M. Townsend, R., Deasy, J. O., Bradley, J. D., & El Naqa, I. (2011) A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data. *J Proteome Res*, 10(3), 1406–1415. doi: 10.1021/pr101226q.
[8] Pollock, S., O'Brien, R., & Makhija, K. (2015). Audiovisual biofeedback breathing guidance for lung cancer patients receiving radiotherapy: a multi-institutional phase II randomised clinical trial. *BMC Cancer*, 18(15), 526–536. doi: 10.1186/s12885-015-1483-7.
[9] Khalil, A. A., Hoffmann, L., Moeller, D. S., Farr, K. P., & Knap, M. M. (2015) New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol*, 54(9), 1343–9. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061216.
[10] Neal, J. W., Gainor, J. F., & Shaw, A. T. (2015). Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*, 12(3), 135–146. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.222.
[11] Xie, D., Marks, R., Zhang, M., Jiang, G., Jatoi, A., Garces, Y., et al. (2015). Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol*, 10(8), 1213–1220. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.
[12] Erak, M. D., Mitrić, M., Djuran, B., Tesanović, D., & Vasiljev, S. (2016). PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer – Case reports. *Vojnosanit Pregl*, 73(6), 599–602. doi: 10.2298/VSP140602051E.
[13] Prathipati, A., Manthri, R. G., Subramanian, B. V., Das, P., Jilla, S., Mani, S., et al. (2017). A prospective study comparing functional imaging (¹⁸F-FDG PET) versus anatomical imaging (Contrast Enhanced CT) in dosimetric planning for non-small cell lung cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 5(2), 75–84. doi: 10.22038/aojnmb.2017.8706.
[14] De Ruysscher, D., Faivre-Finn, C., Moeller, D., Nestle, U., Hurkmans, C. W., Le Péchoux, C., et al. (2017). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 124(1), 1–10. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.003.
[15] Riegler, G., Karanikas, G., Rausch, I., Hirtl, A., El-Rabadi, K., Marik, W., et al. (2017). Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. *Eur J Radiol*, 90(5), 20–26. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.023.
[16] Ashley Cox, R., Akhurst, T., Bressel, M., MacManus, M., & Ball, D. (2017). Survival and central photopenia detected by fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with locoregional non-small cell lung cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*, 124(1), 25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.004.
[17] Everitt, S., Callahan, J. Obeid, E., Hicks, R. J., Mac Manus, M., & Ball, D. (2017). Acute radiation oesophagitis associated with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose uptake on positron emission tomography/CT during chemo-radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 61(5), 682–688. doi: 10.1111/1754-9485.12631.
[18] Chang, J. Y. (2015). Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol*, 25(2), 110–116. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.11.002.
[19] Kong, F. M., & Wang, S. (2015). Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol*, 25(2), 100–109. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.12.003.
[20] Slotman, B. J., & van Tinteren, H. (2015) Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res*, 4(3), 292–294. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.04.07.
[21] Siva, S., Callahan, J., Kron, T., Martin, O. A., MacManus, M. P., Ball, D. L., et al. (2014). A prospective observational study of Gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT during and after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer,* 14(2), 740–750. doi: 10.1186/1471-2407-14-740.

Сведения об авторах:
Столярова О. Ю., канд. мед. наук, научный сотрудник, Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев.
Думанский Ю. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, ректор, профессор каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Синяченко О. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Егудина Е. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Ханюков А. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Відомості про авторів:
Столярова О. Ю., канд. мед. наук, науковий співробітник, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ.
Думанський Ю. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, ректор, професор каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, заслужений діяч науки та техніки України.
Синяченко О. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, заслужений діяч науки та техніки України.
Єгудіна Є. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м Дніпро.
Ханюков О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м Дніпро.

Information about the authors:
Stoliarova O. Yu., MD, PhD, Researcher, National Cancer Institute of Health Ministry of Ukraine, Kyiv.
Dumanskyi Yu. V., MD, PhD, DSci, Professor, Corresponding Member of National Ukrainian Academy of Medical Sciences (NAMS of Ukraine), Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Rector, Professor of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.
Syniachenko O. V., MD, PhD, DSci, Professor, Corresponding Member of National Ukrainian Academy of Medical Sciences (NAMS of Ukraine), Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Head of Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.
Yehudina Ye. D., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Khaniukov O. O., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 11.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 09.10.2017

УДК: [616.24-007.272-022.7-036.65-074/-078]:355.292.2(477)

Клініко-лабораторні аспекти діагностики та лікування інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень у пенсіонерів Міністерства оборони України

Н. В. Попенко[1], Ж. В. Собкова[2]

[1]Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна, [2]Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з основних причин смерті у світі. Питання про роль антибактеріальної терапії під час загострення ХОЗЛ тривалий час залишалось не зовсім визначеним. Імовірно, сучасна діагностика, купірування та профілактика загострень виходять на перший план під час ведення хворого на ХОЗЛ

Мета роботи – вивчити роль бактеріальних збудників у виникненні загострення ХОЗЛ, проаналізувати діагностичні та лікувальні заходи у хворих пенсіонерів МОУ для їх оптимізації.

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз 72 історій хвороби пенсіонерів МОУ чоловічої статі, середній вік яких становив 71,1 ± 1,20 року, зі стажем захворювання у середньому 7,85 ± 0,51 року. До контрольної групи ввійшли 20 практично здорових осіб. Для виявлення етіологічної структури інфекційного загострення ХОЗЛ використовували дані бактеріологічного дослідження мокротиння, що включало кількісне виявлення збудника та визначення його чутливості до антибактеріальних препаратів.

Результати. Під час бактеріологічного дослідження отримано 30 штамів патогенних мікроорганізмів. Провідними збудниками інфекційного загострення ХОЗЛ у пенсіонерів МОУ виявилась родина *Streptococcus* (53,3 %): *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S. epidermidis* і представники родини *Staphylococcus* (16,6 %). Серед контингенту хворих виявлено два штами *Ps. Aeruginosa* (6,6 %).

Висновки. Провідними причинами загострень ХОЗЛ у пенсіонерів МОУ були найчастіше переохолодження та ГРВІ – 49,9 %, тільки ГРВІ – 34,3 %, тільки переохолодження – 15,6 %. Рідше – фізичне перенапруження, декомпенсація супутньої патології. Найчастіше спостерігалися I і II типи загострень за Anthonisen, які виявляли в 44,5 % та 43,0 % випадків відповідно, III тип загострення – у 12,5 % випадків. До основних збудників загострення ХОЗЛ зберігають високу активність захищені амінопеніциліни, цефалоспорини III покоління. У хворих першої групи з мікробіологічним дослідженням мокротиння кількість ліжко-днів (7,5 ± 0,36) була вірогідно меншою, ніж у хворих другої групи – 11,3 ± 0,46, та швидше наступала нормалізація клініко-лабораторних показників після лікування.

Ключові слова: ХОЗЛ, інфекційні загострення, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 69–75

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121997

E-mail: nvpopenko@ukr.net, jannasobkova@ukr.net

Клинико-лабораторные аспекты диагностики и лечения инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких у пенсионеров Министерства обороны Украины

Н. В. Попенко, Ж. В. Собкова

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из основных причин смерти в мире. Вопрос о роли антибактериальной терапии во время обострения ХОЗЛ долгое время оставался не совсем определенным. Вероятно, современная диагностика, купирование и профилактика обострений выходят на первый план при ведении больного ХОЗЛ.

Цель работы – изучить роль бактериальных возбудителей в возникновении обострения ХОЗЛ, проанализировать диагностические и лечебные мероприятия у больных пенсионеров МОУ для их оптимизации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 72 историй болезни пенсионеров МОУ мужского пола, средний возраст которых составлял 71,1 ± 1,20 года, со стажем заболевания в среднем 7,85 ± 0,51 года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Для выявления этиологической структуры инфекционного обострения ХОЗЛ использовались данные бактериологического исследования мокроты, которое включало количественное выявление возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Результаты. При бактериологическом исследовании всего было получено 30 штаммов патогенных микроорганизмов. Ведущими возбудителями инфекционного обострения ХОЗЛ у пенсионеров МОУ оказалось семейство *Streptococcus* (53,3 %): *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S. epidermidis* и представители семейства *Staphylococcus* (16,6 %). Среди всего контингента больных было выявлено два штамма *Ps. Aeruginosa* (6,6 %).

Выводы. Ведущими причинами обострений ХОЗЛ у пенсионеров МОУ были чаще всего переохлаждения и ОРВИ – 49,9 %, только ОРВИ – 34,3 %, только переохлаждение – 15,6 %. Реже – физическое перенапряжение, декомпенсация сопутствующей патологии. Наиболее часто наблюдались I и II типы обострений по Anthonisen, которые встречались в 44,5 % и 43,0 % случаев соответственно, III тип обострения встречался в 12,5 % случаев. К основным возбудителям обострения ХОЗЛ сохраняют высокую активность защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения. У больных первой группы с микробиологическим исследованием мокроты количество койко-дней (7,5 ± 0,36) было достоверно меньше, чем у больных второй группы (11,3 ± 0,46), и быстрее наступала нормализация клинико-лабораторных показателей после лечения.

Ключевые слова: ХОЗЛ, инфекционные обострения, диагностика и лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 69–75

Key words:
COPD, disease exacerbation, diagnosis, treatment.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 69–75

Clinical and laboratory aspects of diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease infectious exacerbations in seniors of the Ministry of Defense of Ukraine

N. V. Popenko, Ja. V. Sobkova

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of death in the world. The question of antibiotic therapy role during the COPD exacerbation remained for a long time not absolutely certain. It is likely that modern diagnostics, cupping and prevention of exacerbations come to the fore in patient with COPD care.

Objective – to examine the role of bacterial pathogens in COPD exacerbation development, to analyze diagnostic and therapeutic measures in Ministry of Defense of Ukraine (MDU) retired patients for the purpose of their optimization.

Materials and methods. A retrospective analysis was carried out of 72 stories of MDU retired men diseases, whose average age was (71.1 ± 1.20) years with an average length of disease (7.85 ± 0.51) years. The control group consisted of 20 practically healthy persons. To reveal the etiological structure of the COPD infectious exacerbation, the data of bacteriological sputum examination were used, which included the quantitative detection of the pathogen and its sensitivity to antibacterial drugs.

Results. A total of 30 strains of pathogens were obtained. The leading pathogen of COPD infectious exacerbation of MDU retired men turned out the *Streptococcus* family (53.3 %), such as *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S. epedermidis* and representatives of the *Staphylococcus* family (16.6 %). Two strains of *Ps. Aeruginosa* (6.6 %) were found among the entire patients contingent.

Conclusions. The leading causes of COPD exacerbations in pensioners of MDU mostly were hypothermia and acute viral respiratory infections – 49.9 %. Only acute viral respiratory infections were in 34.3 % of cases, only hypothermia – in 15.6 %. Physical overstrain and decompensation of concomitant pathology were less often. The most common the types I and II of exacerbations by Anthonisen were observed, which occurred in 44.5 % and 43.0 % of cases, respectively, the III type of exacerbations was found in 12.5 % of cases. The protected aminopenicillins and the III generation cephalosporins have remained high activity against the main pathogens of COPD exacerbation. In patients of the first group with microbiological sputum examination the number of days spent in the hospital (7.5 ± 0.36) was significantly less than in patients of the second group (11.3 ± 0.46) and the normalization of clinical and laboratory parameters after treatment was faster.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) сьогодні – одна з найсерйозніших медико-соціальних проблем як у нашій країні, так і в усьому світі. Її актуальність зумовлена насамперед надзвичайно високими показниками поширеності, інвалідизації та смертності від цього захворювання, в основі яких лежить недостатня увага до питань профілактики (боротьби з тютюнопалінням), невчасна діагностика та відсутність адекватного лікування [1]. За даними найбільшого метааналізу Global burden of COPD, поширеність ХОЗЛ у загальній популяції в дорослих становить майже 7 %, при цьому в 80–95 % випадків захворювання залишається не діагностованим, окрім найтяжчих випадків [2,3]. З іншого боку, приблизно у 35–50 % випадків діагноз ХОЗЛ встановлюють помилково, зазвичай у пацієнтів, які насправді мають іншу патологію респіраторного тракту або серцево-судинної системи [4,5].

За останні 5 років у всьому світі істотно збільшилась захворюваність на ХОЗЛ: у чоловіків – на 25 %, у жінок – на 61 %, особливо в популяції тих, хто старший за 40 років [6]. Зростає частота тяжкого перебігу цього захворювання, стійкої втрати працездатності та смертності. У структурі смертності ХОЗЛ посідає четверте місце у світі й становить майже 2,8 млн осіб [7,8]. За прогнозами фахівців, до 2020 року ХОЗЛ посідатиме 3 місце у структурі причин смертності [6,9].

ХОЗЛ – одне з найобтяжливіших захворювань із погляду інвалідизації та економічних витрат. Україна представлена як одна з країн із найвищим рівнем смертності внаслідок патології дихальних шляхів серед чоловіків [10]. За останні десятиріччя показник смертності від усіх хвороб знизився на 22 %, а від серцево-судинних – на 23 %, від ХОЗЛ підвищився на 28 % [11].

У європейських країнах загострення ХОЗЛ – одна з найчастіших причин звернень пацієнтів по медичну допомогу. Доведено: чим частіше виникає загострення ХОЗЛ, тим нижчою є виживаність таких пацієнтів. Підтвердженням цього є той факт, що у майже 28 % хворих, які виписалися зі стаціонара з приводу лікування загострення ХОЗЛ, протягом наступних двох тижнів повторюється загострення, а 17 % із них потребують повторного лікування в умовах стаціонара. Цьому сприяють незворотні зміни в дихальних шляхах, паренхімі легень і дихальних м'язах, що характерні для перебігу ХОЗЛ [12].

Смертність після загострень ХОЗЛ не нижча, ніж після інфаркту міокарда. Так, госпітальна летальність при загострені ХОЗЛ становить у середньому 8–11 %, при інфаркті міокарда – 89,4 %; смертність протягом першого року після госпіталізації – 22–43 % та 25–38 % відповідно. Виживаність хворих на ХОЗЛ за 5-річний період спостереження – тільки 20 %, якщо в них діагностувались 3–4 загострення на рік. У пацієнтів, які не мали загострень, виживаність була 90 % і більшою; у тих, хто мав загострення 1–2 рази на рік, виживаність становила 60–70 % [13,18].

Питання про роль антибактеріальної терапії під час загострення ХОЗЛ тривалий час залишалось не зовсім визначеним. Імовірно, сучасна діагностика, купірування та профілактика загострень виходять на перший план під час ведення хворого на ХОЗЛ [21].

Мета роботи

Вивчити роль бактеріальних збудників у виникненні загострення хронічного обструктивного захворювання легень і проаналізувати діагностичні та лікувальні заходи у хворих пенсіонерів МОУ для їх оптимізації.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 72 історій хвороби пенсіонерів МОУ чоловічої статі віком від 43 до 88 років (середній вік – 71,1 ± 1,20 року) зі стажем захворювання від 2 до 18 років (у середньому – 7,85 ± 0,51 року). Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» м. Києва в періоди 2006–2008, 2011–2015 рр. із діагнозом: ХОЗЛ, інфекційне загострення.

Для досягнення поставленої мети оцінювали:

– ступінь тяжкості ХОЗЛ;

– анамнез життя пацієнтів (перенесені захворювання, наявність супутньої патології);

– результати лабораторних та інструментальних методів дослідження;

– базисне та етіотропне лікування.

Діагноз і стадія ХОЗЛ встановлювались згідно з критеріями та рекомендаціями наказу МОЗ № 555 від 27 червня 2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень». Для отримання вірогідних статистичних даних усі хворі з інфекційним загостренням ХОЗЛ були поділені на 3 групи залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ.

Критеріями включення в дослідження пацієнтів була наявність інфекційного загострення ХОЗЛ, що визначена на основі даних клініки, рентгенівського дослідження ОГК, функції зовнішнього дихання, з оцінюванням показників після проби з бронходилятаторами (рівень $ОФВ_1$, ФЖЄЛ і співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ) за міжнародними стандартами якості та рекомендаціями вітчизняних вчених [15,16]. Супутня патологія виявлялась і була підтверджена на ЕКГ, Ехо-КГ, ФГДС, дослідженням УЗД нирок і консультацією спеціалістів.

Критеріями виключення історій хвороби з розбору була наявність клініко-рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату у плевральну порожнину під час госпіталізації.

Для виявлення етіологічної структури інфекційного загострення ХОЗЛ використовували дані бактеріологічного дослідження мокротиння, котре включало кількісне виявлення збудника та його чутливість до антибактеріальних препаратів (Наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р.).

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на ХОЗЛ досліджували за допомогою комп'ютерного спірографічного комплексу «Spirolab» MIR S/N 103047. Використовували такі показники ФЗД, як форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), $ОФВ_1$, співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ.

ХОЗЛ I ст. діагностовано у 18 хворих віком від 43 до 86 років, середній вік – 70,11 ± 2,76 року, середня тривалість захворювання – 4,8 ± 0,7 року; ХОЗЛ II ст. встановлено 24 хворим від 48 до 83 років, середній вік – 70,04 ± 1,94 року, стаж захворювання – 5,91 ± 0,65 року; ХОЗЛ III ст. встановлено 19 пацієнтам віком від 58 до 83 років, середній вік яких становив 74,36 ± 1,72 року, середня тривалість захворювання – 10,68 ± 0,82 року; ХОЗЛ IV ст. спостерігали в 11 хворих від 45 до 88 років, середній вік – 69,36 ± 3,89 року, середня тривалість захворювання – 12,09 ± 0,88 року (*табл. 1*). Контрольна група – 20 практично здорових осіб. Порівнювальні групи максимально ідентичні за віковою, статевою структурою та соціальною належністю.

У 60 % хворих фіксували підвищення температури тіла, що в середньому становила (37,8 ± 0,08) °С. Загальну слабкість і кашель із виділенням слизово-гнійного мокротиння спостерігали в усіх хворих. Найбільший лейкоцитоз спостерігали у хворих другої (11,0 ± 1,02) х 10^9/л) і четвертої груп (12,4 ± 0,55) х 10^9/л).

Усі 72 випадки загострення розподілились по типах за Anthonisen [14] таким чином: найчастіше спостерігався 1 тип загострення, що становив 32 випадки (44,5 %); 2 тип був у 31 (43,0 %) хворого; рідше спостерігали 3 тип – 9 випадків (12,5 %) (*табл. 2*). При I ступені захво-

Таблиця 1. Характеристика основних клінічних симптомів ХОЗЛ у хворих пенсіонерів МОУ

Показник, одиниці вимірювання	1 група ХОЗЛ I ст. (n = 18)	2 група ХОЗЛ II ст. (n = 24)	3 група ХОЗЛ III ст. (n = 19)	4 група ХОЗЛ IV ст. (n = 11)
Середній вік, роки	70 ± 2,76	70 ± 1,94	74 ± 1,71	69 ± 3,89
Середній ліжко-день, доба	10,4 ± 0,69	10,0 ± 0,81	10,21 ± 0,54	9,09 ± 1,20
Стаж захворювання, роки	4,8 ± 0,72	5,9 ± 0,65	10,7 ± 0,82	12,1 ± 0,88
Стаж паління, роки	31,3 ± 4,64	34,4 ± 3,05	39,4 ± 3,71	37,5 ± 2,5
$ОФВ_1$, %	85,6 ± 1,57*	56,6 ± 1,95	40,22 ± 1,49	25,26 ± 0,70*
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ, %	64,7 ± 1,33	60,0 ± 2,1	55,11 ± 2,24	38,27 ± 2,33
ІМТ, кг/м^2	25,5 ± 0,74	26,4 ± 0,89	25,0 ± 1,32	25,0 ± 1,60
Лейкоцити, х10^9/л	10,8 ± 0,71	12,1 ± 0,82	9,51 ± 0,78	13,4 ± 1,24
ШОЕ, мм/год	19,6 ± 0,97	19,4 ± 1,21	20,5 ± 1,28	19,4 ± 0,77

*: $p < 0,05$.

Таблиця 2. Поділ хворих за типами загострень по Anthonisen

Типи загострень по Anthonisen / Стадія тяжкості перебігу ХОЗЛ	1 тип, n = 32	2 тип, n = 31	3 тип, n = 9
ХОЗЛ I N = 18 (25,0 %)	5 (27,8 %)	9 (50,0 %)	4 (22,2 %)
ХОЗЛ II N = 24 (33,3 %)	11 (45,8 %)	12 (50 %)	1 (4,5 %)
ХОЗЛ III N = 19 (26,4 %)	11 (27,9 %)	6 (31,6 %)	2 (10,5 %)
ХОЗЛ IV N = 11 (15,3 %)	5 (44,5 %)	4 (36,4 %)	2 (18 %)

рювання переважає 2 тип загострення, починаючи з II ступеня істотно зростає частка 1 типу.

Статистичне опрацювання матеріалів дослідження здійснили з використанням програм Excel-2007, Statistica 10.0. Вірогідність відмінностей середніх величин для незв'язаних вибірок оцінювали за критеріями Стьюдента та Манна–Уітні, для зв'язаних – за відповідними критеріями Стьюдента та Вілкоксона, взаємозв'язок між ознаками – за коефіцієнтами лінійної кореляції Пірсона (r). Статистичну значущість різниці між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Відповідно до сучасних поглядів загострення ХОЗЛ є головною рушійною силою прогресування цього захворювання. Саме воно є основною причиною смертності та інвалідності при ХОЗЛ. Загострення ХОЗЛ тісно пов'язані з погіршенням якості життя хворих і виникненням у них багатьох функціональних порушень. Значуща частота загострень супроводжується прискореним падінням функції легень і підвищеним ризиком госпіталізації. Згідно з наявними в науковій літературі відомостями, частота загострень у хворих із ХОЗЛ може істотно коливатись залежно від ступеня бронхообструкції. Так, частота загострень у хворих із середньотяжким перебігом ХОЗЛ становить 2,7, а в пацієнтів із тяжким перебігом – 3,4 випадку на рік [16]. ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями, які дуже погіршують прогноз. Можливо, що ознаки ХОЗЛ, такі як системне запалення, беруть участь у розвитку інших захворювань, і це демонструє зв'язок між ХОЗЛ та іншою супутньою патологією. Такі ризики супутньої патології можуть збільшуватись наслідками ХОЗЛ, наприклад, зменшенням фізичної активності. Незалежно від того, чи пов'язані ХОЗЛ і супутні захворювання між собою, ведення пацієнтів із ХОЗЛ має включати ідентифікацію та лікування цих супутніх захворювань. Важливо, що супутні захворювання з симптомами, котрі часто асоціюються з ХОЗЛ, можуть бути недооцінені, наприклад, серцева недостатність і рак легень (задишка) або депресія (втомлюваність і зниження фізичної активності) [17].

Причини, які, за даними історій хвороби, могли призвести до виникнення загострення, розділились так: пацієнти з ХОЗЛ найчастіше пов'язували розвиток захворювання з гострими респіраторними вірусними захворюваннями – 34,72 %, переохолодженням – 15,27 %, фізичним перенавантаженням і роботою в несприятливих умовах – 5,5 %, декомпенсацією супутньої патології – 5,5 %. Майже в 40 % випадків не вдалось визначити причину загострення.

Загальна кількість супутньої патології, а саме захворювань серцево-судинної системи серед усіх хворих на ХОЗЛ пенсіонерів МОУ становила 65,27 %. Найчастіше серед супутньої патології у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ незалежно від ступеня тяжкості виявляли ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу, хронічне легеневе серце, що подовжувало перебування на лікарняному ліжку пенсіонерів МОУ до 12,03 ± 0,6 доби. З однаковою частотою поширені серед хворих на ХОЗЛ I–IV ступеня тяжкості хронічна хвороба нирок (26,38 %), захворювання органів травлення (27,77 %), ендокринної системи: цукровий діабет, дифузний токсичний зоб (22,22 %) – що суттєво не вплинули на термін перебування на лікарняному ліжку (9,09 ± 1,20 доби). У більшості випадків хворі на ХОЗЛ незалежно від ступеня тяжкості мали поєднану патологію: захворювання серцево-судинної та ендокринної систем, захворювання серцево-судинної системи та нирок.

У зв'язку з тим, що тільки у 24 хворих пенсіонерів МОУ з інфекційним загостренням ХОЗЛ проведено мікробіологічне дослідження мокроти та виявлення чутливості патогенної флори до антибактеріальних препаратів, хворі на ХОЗЛ були поділені на дві групи (*табл. 3*).

У хворих першої групи з мікробіологічним дослідженням мокротиння кількість ліжко-днів (7,5 ± 0,36) була вірогідно меншою, ніж у хворих другої групи (11,3 ± 0,46). Не спостерігали вірогідних відмінностей підвищення температури тіла, лейкоцитозу, підвищення ШОЕ у хворих 1 та 2 груп. Скарги на загальну слабкість і кашель із виділенням слизово-гнійного мокротиння траплялись з однаковою частотою в обох групах. Вірогідно швидше наставала нормалізація клініко-лабораторних показників після лікування в пацієнтів із мікробіологічним дослідженням, ніж у хворих пенсіонерів МОУ без мікробіологічного дослідження мокротиння, як-от: лейкоцитозу, температури та ШОЕ (*табл. 3*).

Хворі з першим типом загострення за Anthonisen висували скарги на посилення задишки, збільшення об'єму та ступеня гнійного характеру мокротиння. Пацієнти з другим типом загострення мали дві кардинальні ознаки, причому одна з них – це виділення гнійного мокротиння.

Хворі з третім типом загострення висували скарги на кашель із виділенням слизово-гнійного мокротиння та мали як мінімум одну з додаткових ознак:

‡0 – перенесене впродовж попередніх 5 днів гостре респіраторне захворювання;

Таблиця 3. Клініко-лабораторні показники інфекційного загострення ХОЗЛ

Показник, одиниці вимірювання	1 група з мікробіологічним дослідженням мокротиння, n = 24		2 група без мікробіологічного дослідження мокротиння, n = 48	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ліжко-день, доба	7,5 ± 0,36*		11,3 ± 0,46*	
Температура, °С	37,7 ± 0,1	36,7 ± 0,02	37,8 ± 0,1	36,8 ± 0,02
Лейкоцити, × 10^9/л	10,7 ± 0,48	7,65 ± 0,37	11,7 ± 0,63	8,3 ± 0,25
ШОЕ, мм/год	19,1 ± 0,99**	8,04 ± 0,47*	19,9 ± 0,59	9,88 ± 0,25*
Гнійність мокротиння, %	100 %	0 %	100 %	0 %
Загальна слабкість, %	95,8 %**	16,7 %	91,7 %**	14,6 %

*: $p < 0,05$ у 1 групі порівняно з 2 групою; **: $p < 0,05$ всередині 1 та 2 груп до та після лікування.

‡1 – наявність лихоманки без іншої явної причини;

‡2 – посилення свистячого дихання або кашлю;

‡3 –збільшення частоти дихання або частоти серцевих скорочень на 20 % порівняно з початковими показниками.

У переважної кількості хворих незалежно від типу загострення за Anthonisen температура тіла коливалась у межах 37–38 °С. Усі хворі висували скарги на виникнення загальної слабкості різного ступеня вираженості. У пацієнтів із першим типом загострення частіше ($p < 0,05$) спостерігали тяжку задишку порівняно з хворими з другим і третім типами загострення (*табл. 4*).

Гнійний характер мокротиння вірогідно був виразніший при першому (59,4 %) типі загострення порівняно з третім (22,2 %). Кашель мав достатню вираженість у всіх хворих незалежно від ступеня загострення. У всіх випадках відзначалось збільшення кількості лейкоцитів крові та підвищення рівня ШОЕ.

Після курсу антибіотикотерапії ми отримали регрес клініко-лабораторних показників: зменшення рівня лейкоцитів крові, зниження температури тіла, нормалізація ШОЕ у хворих із першим (8,5 ± 0,4) мм/год, другим (9,2 ± 0,4) мм/год, третім (10,0 ± 0,9) мм/год типами загострення (*табл. 5*). Зниження рівня слабкості, задишки від тяжкої до незначної відбулись в усіх групах хворих. У всіх хворих на ХОЗЛ спостерігали зникнення гнійного мокротиння або його перехід у слизове під впливом антибактеріальної терапії: у першій – (84,4 ± 13,1) %, другій (74,2 ± 16,0) %, третій (55,6 ± 38,2) % групах хворих.

Серед усіх загострень ХОЗЛ майже 80 % можна розглядати як такі, що найімовірніше пов'язані з інфекцією трахеобронхіального дерева. За даними наукової літератури, приблизно 50–60 % випадків інфекційних загострень ХОЗЛ викликається бактеріальними, а 30–40 % – вірусними збудниками. Крім того, чимала кількість таких пацієнтів мають вірусно-бактеріальну природу загострень цього захворювання [17].

Проаналізували дані результатів бактеріального дослідження мокротиння з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ, в результаті чого виявлено, що тільки 24 (33 %) пацієнтам це обстеження проводилось, а в 48 (67 %) хворих мокротиння не забиралось. Під час бактеріологічного дослідження всього отримано 30 штамів патогенних мікроорганізмів. Серед визначених збудників загострення ХОЗЛ переважала родина *Streptococcus* – виділено 16 штамів (53,3 %): *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S. epidermidis*. У 5 (16,6 %) випадках виявлені представники родини *Staphylococcus*: *S. aureus* і *S. saprophyticus*. На долю *E. coli* (6,7 %), *Ps. Aeruginosa* (6,7 %), представників родини *Neisseria* (6,7 %) припало по 2 випадки відповідно. Також виділено по 1 штаму *Acinetobacter spp*. (3,3 %), *Citrobacter freundii* (3,3 %) та *H. Influensae* (3,3 %).

У результаті дослідження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів виявлено, що більшість патогенів чутливі до ß-лактамних антибіотиків,а як-от: до амоксициліну-клавуланату (95,8 ± 8,5) % та цефалоспоринів III покоління (95,8 ± 8,5) %. Вірогідно менша чутливість визначалась до еритроміцину (75,0 ± 18,3) % порівняно з захищеними амінопеніцилінами та цефалоспоринами III покоління (*табл. 6*).

Таблиця 4. Клінічна характеристика хворих до лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 тип, n = 32	2 тип, n = 31	3 тип, n = 9
Температура тіла <37 °С, % хворих	40,6 ± 17,7	35,5 ± 17,6	44,4 ± 38,2
Температура тіла >37 °С ≤38 °С, % хворих	59,4 ± 17,7	64,5 ± 17,6	55,6 ± 38,2
Слабкість, % хворих			
незначна	21,9 ± 14,9	32,3 ± 17,1	22,2 ± 31,9
помірна	46,9 ± 18,0	48,4 ± 18,3	66,7 ± 36,2
значна	31,2 ± 16,7	19,3 ± 14,5	11,1 ± 24,1
Задишка, % хворих			
відсутня			100
незначна		19,4 ± 14,5	
середня	43,7 ± 17,9	58,1 ± 18,1	
тяжка	56,3 ± 17,9*	22,5 ± 15,3*	
Кашель, % хворих	100	100	100
Мокротиння, % хворих			
слизово-гнійне	40,6 ± 17,7	64,5 ± 17,6	77,8 ± 31,9
гнійне	59,4 ± 17,7*	34,5 ± 17,6	22,2 ± 31,9**
Лейкоцити крові, $\times 10^9$/л	11,7 ± 0,8	10,7 ± 0,5	11,8 ± 1,3
ШОЕ, мм/год	21,1 ± 1,2*	18,6 ± 0,6*	19,8 ± 0,9

*: $p_1 < 0,05$ у 1 групі хворих ВСС порівняно з 2 групою;
**: $p_2 < 0,05$ у 1 групі хворих ВСС порівняно з 3 групою.

Таблиця 5. Клінічна характеристика хворих після лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 тип, n = 32	2 тип, n = 31	3 тип, n = 9
Температура тіла <37 °С, % хворих	100 %	100 %	100 %
Слабкість, % хворих			
відсутня	21,9 ± 14,9	35,0 ± 17,5	44,5 ± 38,2
незначна	53,1 ± 18,0	48,4 ± 18,3	22,2 ± 31,9
помірна	25 ± 15,6	16,1 ± 13,5	33,3 ± 36,2
Задишка, % хворих			
відсутня	18,8 ± 14,1	25,8 ± 16,0	100
незначна	28,1 ± 16,2	41,9 ± 18,1	
середня	40,6 ± 17,7	32,3 ± 17,2	
важка	12,5 ± 11,9		
Кашель, % хворих	100	100	100
Мокротиння, % хворих			
відсутнє	15,6 ± 13,1	25,8 ± 16,0	44,4 ± 38,2
слизове	84,4 ± 13,1	74,2 ± 16,0	55,6 ± 38,2
Лейкоцити крові, $\times 10^9$/л	7,9 ± 0,34*	8,1 ± 0,3	8,7 ± 0,48*
ШОЕ, мм/год	8,5 ± 0,45	9,2 ± 0,4	10,0 ± 0,9

*: $p < 0,05$ в 1 групі хворих порівняно з 3 групою.

Таблиця 6. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів

Антибіотик	N = 24	
	Абс.	%
Ампіцилін	20	83,3 ± 15,7
Амоксицилін-Клавуланат	23	95,8 ± 8,5*
Еритроміцин	18	75,0 ± 18,3*
Цефотаксим	23	95,8 ± 8,5
Цефтріаксон	23	95,8 ± 8,5

*: $p < 0,05$ у амоксициліну-клавуланату порівняно з еритроміцином.

Основною терапією хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ є антибактеріальні препарати, які призначають з урахуванням їхньої фармакодинаміки та фармакокінетики, а також доказів клінічної та бактеріологічної ефективності, що отримані в рандомізованих, контрольованих дослідженнях [19]. Більшість лікарів у світі використовують ці лікарські засоби при будь-яко-

Таблиця 7. Ефективність антибактеріальної терапії у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ без бактеріологічного дослідження мокротиння

Антибіотик	Температура °С до лікування	Температура °С на 3–4 день	Температура °С після лікування	Лейкоцити $\times 10^9$/л до лікування	Лейкоцити $\times 10^9$/л після лікування	ОФВ$_1$ до лікування	ОФВ$_1$ після лікування	Ліжко-дні
Цефтріаксон	37,7 ± 0,12	36,8 ± 0,03	36,8 ± 0,02	11,7 ± 0,6	8,3 ± 0,3	54,4 ± 3,3	59,3 ± 3,3	11,2 ± 0,5
Амоксицилін-Клавуланат	37,6 ± 0,17	36,8 ± 0,07	36,7 ± 0,04	11,1 ± 0,07	8,6 ± 0,5	80,1 ± 3,2	84,2 ± 4,0	11,4 ± 0,7
Фторхінолони	37,7 ± 0,12	36,7 ± 0,03	36,6 ± 0,02	11,3 ± 0.62	8,3 ± 0,3	57,6 ± 3,2	62,5 ± 3,2	11,2 ± 0,4
Макроліди	37,6 ± 0,12	36,7 ± 0,03	38,7 ± 0,02	11,2 ± 0,71	8,4 ± 0,2	57,9 ± 3,1	62,5 ± 3,3	11,1 ± 0,5

*: p < 0,05 у хворих до та після лікування.

му загострені ХОЗЛ [20,21]. Такий принцип, на жаль, сприяє тому, що антибактеріальні препарати у понад 50 % випадків використовуються нераціонально, що призводить до зростання резистентності бактеріальних збудників, підвищення частоти побічних і токсичних реакцій, подовження терміну лікування, а також збільшення його вартості [19]. Результат лікування при загострені ХОЗЛ залежить від своєчасного призначення антибактеріальної терапії: чим раніше призначена, тим швидше відбувається розрішення загострення [21].

У результаті дослідження ефективності емпіричної терапії у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ, яким не виконували бактеріологічне дослідження мокротиння, виявилось, що незалежно від призначеного препарату в усіх хворих спостерігали регрес клініко-лабораторної симптоматики. Уже на третій день лікування хворі відзначали покращення самопочуття, вірогідне зниження температури тіла та вираженості інтоксикаційного синдрому (*табл. 7*).

Зниження рівня лейкоцитів до норми та покращення показників зовнішнього дихання відбулось у середньому на 11 день лікування.

Висновки

1. За даними ретроспективного аналізу, провідними причинами загострень ХОЗЛ у пенсіонерів МОУ найчастіше були переохолодження та ГРВІ – 49,9 % від загальної кількості досліджуваного контингенту, тільки ГРВІ – 34,3 %, тільки переохолодження – 15,6 %. Рідше – фізичне перенапруження, декомпенсація супутньої патології.

2. Найчастіше серед обстежених хворих спостерігали I і II типи загострень за Anthonisen, які траплялись у 44,5 % та 43,0 % випадків відповідно, III тип загострення – в 12,5 % випадків. При I та II ступенях захворювання переважаючим є 2 тип загострення, починаючи з III ступеня істотно зростає частка 1 типу.

3. Провідними збудниками інфекційного загострення ХОЗЛ у пенсіонерів МОУ є родина *Streptococcus* (53,3 %): *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S.epidermidis* та представники родини *Staphylococcus* (16,6 %). Серед усього контингенту хворих виявили два штами *Ps. Aeruginosa* (6,6 %).

4. До основних збудників загострення ХОЗЛ зберігають високу активність захищені амінопеніциліни, цефалоспорини III покоління.

5. У хворих першої групи з мікробіологічним дослідженням мокротиння кількість ліжко-днів (7,5 ± 0,36) була вірогідно меншою, ніж у хворих другої групи – (11,3 ± 0,46) і швидше наставала нормалізація клініко-лабораторних показників після лікування.

Список літератури

[1] Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 6.

[2] Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A.S. Buist et al. // The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. – 2006. – Vol. 28. – P. 523 – 532.

[3] Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities / C. Talamo, M.M. de Oca, R. Halbert, et al. // Chest. – 2007. – Vol. 131(1). – P. 6067.

[4] Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over / D.G. Tinkelman, D.B. Price, R.J. Nordyke, R.J. Halbert // The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma. – 2006. – Vol. 43(1). – P. 7580.

[5] High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease / J.B. Soriano, F. Rigo, D. Guerrero, et al. // Chest. – 2010. – Vol. 137(2). – P. 333340.

[6] Конопльова Л.Ф. Хронічне легеневе серце / Л.Ф. Конопльова, Ю.В. Руденко // Внутрішня медицина : підручник : у 3 т. – К. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 158–178.

[7] Свинтицкий А.С. Смертельная угроза – хроническая обструктивная болезнь легких / А.С. Свинтицкий // Участковый врач. – 2012. – №7. – С. 12–13.

[8] Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – №3. – С. 5–8.

[9] Бабанов С.А. ХОБЛ. История болезни / С.А. Бабанов, О.М. Аверина // Consilium medicum Ukraina. – 2012. – Т. 14. – №3. – С. 70–73.

[10] Дзюблик Я.Д. Бронхиальная астма и ХОЗЛ в свете новых рекомендаций / Я.Д. Дзюблик // Здоровье Украины. – 2014. – №2. – С. 4.

[11] Островський М.М. Сибрі Бризхалер – нові можливості та шляхи покращання контролю симптомів та загострень ХОЗЛ / М.М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – №2. – С. 32–33.

[12] Ячник А.І. Терапія тяжкого загострення ХОЗЛ / А.І. Ячник // Здоров'я України. – 2011. – №4. – С. 32.

[13] Мостовой Ю.М. Выбор антибактериального препарата при обострении ХОЗЛ в амбулаторных условиях на основании фармакоэкономического анализа / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №3. – С. 18–19.

[14] Antibiotic therapy in exacerbations of COPD / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren, et al. // Ann Intern Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.

[15] Юдина Л.В. Инфекционное обострение ХОЗЛ: Какой антибиотик предпочесть? / Л.В. Юдина // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №1. – С. 66–68.

[16] Перцева Т.О. Основи та досвід антибактеріальної терапії інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень на амбулаторно-поліклінічному етапі / Т.О. Перцева, Т.И. Конопкіна, О.В. Плєханова // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – №4. – С. 20–23.

[17] Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин // Здоровье Украины. – 2010. – №3. – С. 40–41.

[18] Chronic obstructive pulmonari disease: current burden and fufure prijections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.

[19] Особенности антимикробной терапии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева, и др. // Пульмонология. – 2016. – Т. 25. – №5. – С. 618–622.

[20] Елдере Дж.В. Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекционных обострений ХОЗЛ / Дж.В. Елдре // Здоров'я України. – 2010. – лютий. – С. 9.

[21] Exacerbations of COPD / I.D. Pavord, P.W. Jones, P.R. Burgel, K.F. Rabe // Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 21–30.

References

[1] Feshchenko, Yu. I. (2011). Khronicheskoe obstruktivnoe zabolevanie legkih – aktual'naya mediko-social'naya problema [Chronic Obstructive Pulmonary Disease – a Topical Medical and Social Problem]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 2, 6. [in Ukrainian].

[2] Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S., & Mannino, D. M. (2006) Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J.* 2006, 28, 523–532. doi: 10.1183/09031936.06.00124605.
[3] Talamo, C., de Oca, M. M., Halbert, R., Perez-Padilla, R., Jardim, J. R., Muino, A., et al. (2007) Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest*, 131(1), 6067. doi: 10.1378/chest.06-1149.
[4] Tinkelman, D. G., Price, D. B., Nordyke, R. J., & Halbert, R. J. (2006) Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma*, 43(1), 7580. doi: 10.1080/02770900500448738.
[5] Soriano, J. B., Rigo, F., Guerrero, D., Yanez, A., Forteza, J. F., Frontera, G., et al. (2010) High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest*, 137(2), 333340. doi: 10.1378/chest.09-1264.
[6] Konoplova, L. F., & Rudenko, Yu. V. (2009) Khronichne leheneve sertse [Chronic Pulmonary Heart] *Vnutrishnia medytsyna*, (Vol. 2), (P. 158–178). Kyiv: Medytsyna [in Ukrainian].
[7] Svintickij, A. S. (2012). Smertel'naya ugroza – khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh [Mortal Threat – Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Uchastkovyi vrach*, 7, 12–13. [in Russian].
[8] Chuchalin, A. G. (2009). Bolezni organov dykhaniya i tabakokurenie [Respiratory diseases and tobacco smoking]. *Terapevticheskij arkhiv*, 81(3), 5–8. [in Russian].
[9] Babanov, S. A. & Averina, O. M. (2012). KHOBL. Istoriya bolezni [COPD. Medical History]. *Consilium medicum Ukraina*, 14(3), 70–73. [in Ukrainian].
[10] Dzyublik, Ya. D. (2014). Bronkhial'naya astma i HOZL v svete novykh rekomendacij [Bronchial asthma and COPD in the light of new recommendations]. *Zdorov'e Ukrainy,* 2, 4. [in Ukrainian].
[11] Ostrovskyi, M. M. (2014). Sybri Bryzkhaler – novi mozhlyvosti ta shliakhy pokrashchennia kontroliu symptomiv ta zahostren KhOZL [Sybri Bryzhaler – new opportunities and ways to improve symptoms and exacerbations of COPD]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 2, 32–33. [in Ukrainian].
[12] Yachnyk, A. I. (2011). Terapiia tiazhkoho zahostrennia KhOZL [Treatment of Severe Exacerbation of COPD]. *Zdorovia Ukrainy*, 4, 32. [in Ukrainian].
[13] Mostovoj, Yu. M. (2011). Vybor antibakterial'nogo preparata pri obostrenii KHOZL v ambulatornykh usloviyakh na osnovanii farmakoe'konomicheskogo analiza [Choice of Antibiotics for Exacerbation of COPD in Outpatient Conditions on the Basis of Pharmacoeconomic Analysis]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 3, 18–19. [in Ukrainian].
[14] Anthonisen, N. R., Manfreda, J., Warren, C. P., Hershfield, E. S., Harding, G. K., & Nelson, N. A. (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Ann Intern Med*, 106, 196–204.
[15] Yudina, L. V. (2011). Infekcionnoe obostrenie KHOZL: Kakoj antibiotik predpochest'? [Infectious Exacerbation of COPD: Which Antibiotic is Preferred?]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 1, 66–68. [in Ukrainian].
[16] Pertseva, T. O., Konopkina, L. I., & Plechanova, O. V. (2006). Osnovy ta dosvid antybakterialnoi terapii infektsiinykh zahostren khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen na ambulatorno-poliklinichnomu etapi [Rationale and experience of out<patient therapy of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4, 20–23. [in Ukrainian].
[17] Chuchalin, A. G. (2010). Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh [Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Zdorov'ya Ukrainy*, 3, 40–41. [in Ukrainian].
[18] Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., et al. (2006). Chronic obstructive pulmonari disease: current burden and fufure prijections. *Eur. Respir. J.*, 27, 397–412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
[19] Demko, I. V., Sobko, E. A., Solov'eva, I. A., Ishchenko, O. P., Kraposhina, A. Yu., Gordeeva, N. V., et al. (2016). Osobennosti antimikrobnoj terapii u bol'nykh khronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu lyogkikh [Special consideration of antibacterial therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya,* 25(5), 618–622. [in Russian].
[20] Eldere, J. V. (2010). Antibiotikorezistentnost' osnovnykh vozbuditelej infekcionnykh obostrenij KHOZL [Antibiotic resistance of the main pathogens of infectious exacerbations of COPD]. *Zdorov'ya Ukrainy*, 9. [in Russian].
[21] Pavord, I. D., Jones, P. W., Burgel, P. R., & Rabe, K. F. (2016) Exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.*, 11, 21–30.

Відомості про авторів:
Попенко Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ.
Собкова Ж. В., лікар-бактеріолог вищої кат. мікробіологічного відділення Клініки лабораторної діагностики, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військово-клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

ORCID: 0000-0002-7751-9148

Сведения об авторах:
Попенко Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. военной терапии, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев.
Собкова Ж. В., врач-бактериолог высшей категории микробиологического отделения Клиники лабораторной диагностики, Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», г. Киев, Украина.

Information about authors:
Popenko N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.
Sobkova Ja. V., MD, Doctor-bacteriologist of Highest Category, Microbiological Department, Clinic for Laboratory Diagnostics, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.07.2017
Після доопрацювання / Revised: 05.10.2017
Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2017

УДК: 618.179-089-036.8:613.88:616-055.2

Качество жизни и сексуальная функция у женщин, оперированных на органах репродуктивной системы

О. С. Лашкул

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина

Ключевые слова: качество жизни, сексуальное здоровье, FTS, гистерэктомия, лапароскопия, придатки матки, послеоперационный период.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 76–81

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121999

E-mail: OSLashkul79@gmail.com

Цель работы – изучение влияния плановых гинекологических операций на интегральные характеристики физического, психологического, эмоционального, социального и сексуального функционирования женщин.

Материалы и методы. Качество жизни и сексуальная функция исследованы у 165 пациенток, перенесших плановые гинекологические операции. В зависимости от типа оперативного лечения пациентки разделены на 6 групп: 1 – 20 пациенток (вагинальная гистерэктомия без протокола быстрого хирургического восстановления (FTS), 2 – 23 пациентки (абдоминальная гистерэктомия без FTS), 3 группа – 54 пациентки (лапароскопические операции на придатках матки без FTS), 4 группа – 21 больная (вагинальная гистерэктомия с FTS), 5 группа – 20 пациенток (абдоминальная гистерэктомия с FTS), 6 группа – 27 пациенток (лапароскопические операции на придатках матки с FTS). Для оценки качества жизни использовали короткую версию опросника SF-36. Опросник разработан в Институте здоровья США (автор – J. E. Ware) и содержит 36 пунктов. Они сгруппированы так, что отражают 8 различных сфер, связанных со здоровьем. Результаты по каждой шкале представлены в виде балльной оценки (от 1 до 100): более высокая оценка соответствует лучшему качеству жизни. Для оценки сексуальной функции проведено анкетирование с использованием индекса женской сексуальной функции (FSFI). Опросник включает 19 пунктов, позволяющих оценить особенности желания, возбуждения, люмбрикацию, оргазм, достижение сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. Минимальный балл – 2, максимальный – 36. Этапы анкетирования: до операции и через три месяца.

Результаты. У больных до и после лапароскопических операций на придатках матки без FTS и с FTS средние значения индекса женской сексуальной функции были достоверно выше после операции и приближались к максимальному значению 36. Итак, путем анкетирования до и через 3 месяца установлено, что показатели, характеризующие качество жизни (физическая и жизненная активность, социальное и ролевое функционирование, эмоциональное и психическое здоровье) у пациенток всех групп значительно улучшились. Существенный вклад в суммарный показатель физического компонента здоровья внес показатель интенсивность боли (BP), который во всех группах увеличивался в 2–3 раза по сравнению с соответствующими дооперационными значениями. При сравнении однотипных операций с FTS и без FTS установлено, что через 3 месяца после вагинальных гистерэктомий и операций на придатках матки суммарный показатель физического компонента здоровья достоверно выше в группах с FTS. В группе больных, которым выполняли абдоминальную гистерэктомию, суммарный показатель физического компонента здоровья достоверно не изменялся, а суммарный показатель психологического компонента здоровья возрастал существенно у больных, которым применили мультимодальный подход ведения послеоперационного периода. Сексуальная функция у женщин через 3 месяца после абдоминальной гистерэктомии (FTS) и лапароскопических операций на придатках матки с FTS и без FTS повышались достоверно. Не найдено достоверных отличий показателя FSFI у женщин после вагинальных гистерэктомий. Этот факт можно объяснить возрастом пациенток, которые находились в менопаузе.

Выводы. У пациенток всех групп через три месяца после оперативного вмешательства показатели физического и психического компонентов здоровья улучшались. У пациенток, оперированных с использованием мультимодальной стратегии FTS, через три месяца после операции наиболее существенное повышение физического компонента здоровья установлено в группе влагалищной гистерэктомии. Существенных различий в сексуальной функции женщин не выявлено в отдаленный послеоперационный период после вагинальных гистерэктомий. После абдоминальных гистерэктомий с FTS наблюдали достоверное улучшение индекса женской сексуальной функции на 27,2 %. После операций на придатках матки без FTS и с FTS индекс женской сексуальной функции повышался в среднем соответственно на 11,6 и 12,8 %.

Ключові слова: якість життя, сексуальне здоров'я, FTS, гістеректомія, лапароскопія, придатки матки, післяопераційний період.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 76–81

Якість життя та сексуальна функція в жінок, яких оперовано на органах репродуктивної системи

О. С. Лашкул

Мета роботи – вивчення впливу планових гінекологічних операцій на інтегральні характеристики фізичного, психологічного, емоційного, соціального та сексуального функціонування жінок.

Матеріали та методи. Якість життя та сексуальна функція досліджені у 165 пацієнток, які перенесли планові гінекологічні операції. Залежно від типу оперативного лікування пацієнток поділили на 6 груп: 1 – 20 пацієнток (вагінальна гістеректомія без FTS), 2 – 23 пацієнтки (абдомінальна гістеректомія без FTS), 3 група – 54 пацієнтки (лапароскопічні операції на придатках матки без FTS), 4 – 21 хвора (вагінальна гістеректомія з FTS), 5 група – 20 пацієнток (абдомінальна гістеректомія з FTS) 6 група – 27 пацієнток (лапароскопічні операції на придатках матки з FTS). Для оцінювання якості життя використовували коротку версію опитувальника SF-36. Опитувальник розроблений в Інституті здоров'я США (автор – J. E. Ware) та містить 36 пунктів. Вони згруповані так, що відбивають 8 різних сфер, що пов'язані зі здоров'ям. Результати за кожною шкалою наведені у вигляді бальної оцінки (від 1 до 100): вища оцінка відповідає кращій якості життя. Для оцінювання сексуальної функції здійснили анкетування з використанням індексу жіночої

сексуальної функції (FSFI). Опитувальник включає 19 пунктів, що дають можливість оцінити особливості бажання, збудження, люмбрикації, оргазм, досягнення сексуального задоволення, наявність диспареунії. Мінімальний бал – 2, максимальний – 36. Етапи анкетування: до операції та через три місяці.

Результати. У хворих до та після лапароскопічних операцій на придатках матки без FTS і з FTS середні значення індексу жіночої сексуальної функції були вірогідно вищими після операції та наближалися до максимального значення 36. Отже, шляхом анкетування до та через 3 місяці встановлено: показники, що характеризують якість життя (фізична та життєва активність, соціальне та рольове функціонування, емоційне та психічне здоров'я) в пацієнток усіх груп, істотно поліпшились, тобто кінцевий результат оперативних втручань досягнутий. Істотний внесок у сумарний показник фізичного компонента здоров'я зроблений показником інтенсивність болю (BP), який в усіх групах збільшувався у 2–3 рази порівняно з відповідними доопераційними значеннями. Порівнюючи однотипні операції з FTS і без FTS, встановили, що через 3 місяці після вагінальних гістеректомій та операцій на придатках матки сумарний показник фізичного компонента здоров'я був вірогідно вищим у групах із FTS. У групі хворих, яким виконували абдомінальну гістеректомію, сумарний показник фізичного компонента здоров'я вірогідно не змінювався, тоді як сумарний показник психологічного компонента здоров'я зростав істотно у хворих, яким застосували мультимодальний підхід ведення післяопераційного періоду. Сексуальна функція в жінок через 3 місяці після абдомінальної гістеректомії (FTS) і лапароскопічних операцій на придатках матки з FTS і без FTS зростала вірогідно. Не знайдено вірогідних відмінностей показника FSFI в жінок, яким виконані вагінальні гістеректомії. Цей факт можна пояснити віком пацієнток, які перебували в менопаузі.

Висновки. У пацієнток усіх груп через три місяці після оперативного втручання показники фізичного та психічного компонентів здоров'я поліпшувались. У пацієнток, які оперовані з використанням мультимодальної стратегії FTS, через три місяці після операції найістотніше підвищення фізичного компонента здоров'я встановлено у групі вагінальної гістеректомії. Значущих відмінностей у сексуальної функції жінок не виявлено у віддалений післяопераційний період після вагінальних гістеректомій. Після абдомінальної гістеректомії з FTS спостерігали вірогідне поліпшення індексу жіночої сексуальної функції на 27,2 %. Після операцій на придатках матки без FTS і з FTS індекс жіночої сексуальної функції підвищувався в середньому відповідно на 11,6 та 12,8 %.

Quality of life and sexual function of women operated on reproductive system organs

O. S. Lashkul

Key words: dise quality, sexual health, FTS, hysterectomy, laparoscopy, uterine appan dages, postoperative period..

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 76–81

Aim – to study the effect of planned gynecological operations on the integral characteristics of physical, psychological, emotional, social and sexual functioning of women.

Materials and methods. Quality of life and sexual function were studied in 165 patients who underwent planned gynecological operations. Depending on the type of surgical treatment patients were divided into 6 groups: the 1st group – 20 patients (vaginal hysterectomy without FTS), the 2nd group – 23 patients (abdominal hysterectomy without FTS), the 3rd group – 54 patients (laparoscopic operations on the uterine appendages without FTS), the 4th group – 21 patients (vaginal hysterectomy with FTS), the 5th group – 20 patients (abdominal hysterectomy with FTS), the 6th group – 27 patients (laparoscopic operations on the uterine appendages with FTS). To assess the quality of life a short version of the SF-36 questionnaire was used. The questionnaire was developed at the US Institute of Health, author J. E. Ware, and contains 36 items. They are grouped so that they reflect 8 different aspects related to health. The results for each scale are presented in a point scale (from 1 to 100), where a higher score corresponds to a better quality of life. To assess the sexual function a questionnaire was conducted using the female sexual function index (FSFI). The questionnaire includes 19 items that provide of characteristics of desire, excitement, lubrication, orgasm, getting sexual satisfaction and dyspareunia presence assessment. The minimum score is 2, the maximum is 36. Stages of the questionnaire: before the operation and three months after the operation.

Results. In patients before and after laparoscopic surgery on uterine appendages without FTS and with FTS, the mean values of the female sexual function index were significantly higher after surgery and reached the maximum value of 36.

So, by questionnaire before and after 3 months it has been found that the indicators characterizing the quality of life (physical and vital activity, social and role functioning, emotional and mental health) in patients of all groups significantly improved, so the final result of surgical interventions was achieved. A significant contribution to the health physical component overall index was made by the index of pain intensity (BP), which in all groups increased by 2–3 times in comparison with the corresponding preoperative values. When comparing the similar operations with FTS and without FTS, it has been revealed that 3 months after vaginal hysterectomies and operations on the uterine appendages the health physical component total index was significantly higher in groups with FTS. In the group of patients who underwent abdominal hysterectomy, the physical component of health total score did not change significantly, whereas the psychological component of health total index increased significantly in patients who had been treated with a multimodal approach for maintaining the postoperative period. Sexual function in women 3 months after abdominal hysterectomy (FTS) and laparoscopic operations on the uterine appendages with FTS and without FTS increased significantly. There were no significant differences in FSFI in women who underwent vaginal hysterectomy. This fact can be explained by the age of patients who were in menopause.

Conclusions. Indicators of physical and mental health components improved in patients of all groups three months after surgery. In patients operated by using the multimodal FTS strategy the most significant increase of health physical component was identified in the group of vaginal hysterectomy three months after the operation. There were no significant differences in the sexual function of women in the long-term postoperative period after vaginal hysterectomies. After abdominal hysterectomy with FTS a significant improvement of the female sexual function index was observed by 27.2 %. After operations on the uterine appendages without FTS and with FTS the index of female sexual function increased on average by 11.6 % and 12.8 %, respectively.

Развитие современной медицины направлено на улучшение качества жизни при острых и хронических болезнях. В последние годы широко внедряются малоинвазивные методики оперативного лечения [1,2].

Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больной, основанная на ее субъективном восприятии. Повышение качества жизни является конечной целью хирургического лечения. Заболевания, связанные с нарушениями в сексуальной сфере женщины, снижают качество жизни. Женская сексуальная дисфункция как состояние, возникающее после операций на органах половой сферы, не получает должного внимания. Работ, касающихся оценки качества жизни и сексуальной функции после оперативного лечения на органах репродуктивной системы с применением Fast Track Surgery (FTS) – мультимодальной программы, которая способствует сокращению сроков реабилитации, снижению затрат на лечение, в современной научной литературе мало [3,4].

Цель работы

Изучить влияния плановых гинекологических операций на интегральные характеристики физического, психологического, эмоционального, социального и сексуального функционирования женщин.

Материалы и методы исследования

Качество жизни и сексуальная функция исследованы у 165 пациенток, перенесших плановые гинекологические операции. В зависимости от типа оперативного лечения пациентки разделены на 6 групп: 1 группа – 20 пациенток (вагинальная гистерэктомия без FTS), 2 группа – 23 пациентки (абдоминальная гистерэктомия без FTS), 3 группа – 54 пациентки (лапароскопические операции на придатках матки без FTS), 4 группа – 21 больная (вагинальная с FTS), 5 группа – 20 пациенток (абдоминальная гистерэктомия с FTS) 6 группа – 27 пациенток (лапароскопические операции на придатках матки с FTS). В *таблице 1* приведен возраст пациенток.

Для оценки качества жизни использовали короткую версию вопросника SF-36. Вопросник разработан в Институте здоровья США (автор J. E. Ware) и содержит 36 пунктов. Они сгруппированы таким образом, что отражают 8 различных сфер, связанных со здоровьем. Результаты по каждой шкале представлены в виде балльной оценки (от 1 до 100): более высокая оценка соответствует лучшему качеству жизни [6]. Для оценки сексуальной функции проведено анкетирование с использованием индекса женской сексуальной функции (FSFI). Вопросник включает 19 пунктов, позволяющих оценить особенности желания, возбуждения, люмбрикацию, оргазм, достижение сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. Минимальный балл – 2, максимальный – 36 [5,6]. Этапы анкетирования: до операции и через три месяца. Результаты обработаны с использованием пакета статистического анализа программы Microsoft Excel 2013. Достоверность различий – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до операции.

Результаты и их обсуждение

В *таблице 2* приведены дооперационные и через 3 месяца показатели физического компонента здоровья у пациенток 1, 2 и 3 групп, оперированных без FTS.

Показатели физического и ролевого функционирования, интенсивность боли, общее состояние здоровья и суммарный показатель физического компонента здоровья достоверно возросли. Наиболее значимо снизилась интенсивность боли.

Таблица 1. Средний возраст пациенток

Показатель	Вагинальная гистерэктомия без FTS	Вагинальная гистерэктомия с FTS	p
Возраст, лет	55,79 ± 2,63	56,05 ± 2,84	>0,05
	Лапароскопическая операция на придатках матки без FTS	Лапароскопическая операция на придатках матки с FTS	
Возраст, лет	30,91 ± 0,90	29,23 ± 1,55	>0,05
	Абдоминальная гистерэктомия без FTS	Абдоминальная гистерэктомия с FTS	
Возраст, лет	47,59 ± 2,14	43,84 ± 2,58	>0,05

Таблица 2. Показатели физического компонента здоровья в группах без FTS

Показатели	Этап	Средние значения (в баллах)		
		1 группа (n = 20)	2 группа (n = 23)	3 группа (n = 54)
PF (физическое функционирование)	До операции	54,2 ± 5,6	58,6 ± 4,3	85,6 ± 1,1
	Через 3 мес.	85,3 ± 5,3*	76,8 ± 3,0*	95,9 ± 0,5*
RP (ролевое функционирование)	До операции	19,7 ± 6,5	15,9 ± 4,2	46,2 ± 3,5
	Через 3 мес.	96,0 ± 2,1*	65,9 ± 4,2*	89,6 ± 1,8*
BP (интенсивность боли)	До операции	48,1 ± 4,8	27,1 ± 2,6	44,1 ± 1,9
	Через 3 мес.	97,8 ± 0,7 *	76,6 ± 4,8*	96,2 ± 1,1*
GH (общее состояние здоровья)	До операции	38,8 ± 3,8	30,1 ± 4,1	50,3 ± 1,9
	Через 3 мес.	77,2 ± 2,9*	50,3 ± 3,7*	80,3 ± 1,4*
PCS (суммарный показатель физического компонента здоровья)	До операции	38,4 ± 2,1	34,9 ± 1,3	43,1 ± 0,7
	Через 3 мес.	54,5 ± 1,3*	48,1 ± 1,6*	55,6 ± 0,4*

*: достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с показателями до операции.

В *таблице 3* приведены дооперационные и через 3 месяца показатели психологического компонента здоровья у пациенток 1, 2 и 3 групп, оперированных без FTS.

Показатели жизненной активности, социального и ролевого функционирования психического здоровья и суммарный показатель психологического компонента здоровья достоверно возросли.

В *таблице 4* приведены дооперационные и через 3 месяца показатели физического компонента здоровья у пациенток 4, 5 и 6 групп, оперированных с FTS.

Показатели физического и ролевого функционирования, интенсивность боли, общее состояние здоровья и суммарный показатель физического компонента здоровья достоверно возросли. Наиболее значимо снизилась интенсивность боли.

В *таблице 5* приведены дооперационные и через 3 месяца показатели физического компонента здоровья у пациенток 4, 5 и 6 групп, оперированных с FTS.

Показатели жизненной активности, социального и ролевого функционирования психического здоровья и суммарный показатель психологического компонента здоровья достоверно возросли.

В *таблицах 6–8* приведены результаты сравнительной оценки суммарных показателей физического и психологического компонентов по типам операций с FTS и без FTS.

Физический компонент здоровья достоверно повышался через 3 месяца после операции на 13,5 %. Психологический компонент здоровья достоверно не изменялся.

Физический компонент здоровья достоверно не изменялся через 3 месяца после операции. Психологический компонент здоровья достоверно повышался на 26,1 %.

После операций на придатках матки у больных,

Таблица 3. Показатели психологического здоровья в группах без FTS

Показатели	Этап	Средние значения (в баллах)		
		1 группа (n = 20)	2 группа (n = 23)	3 группа (n = 54)
VT (жизненная активность)	До операции	27,3 ± 2,8	25,2 ± 2,3	28,7 ± 1,3
	Через 3 мес.	75,3 ± 2,9*	48,2 ± 2,0*	66,1 ± 1,6*
SF (социальное функционирование)	До операции	40,0 ± 3,1	46,4 ± 3,7	63,3 ± 1,5
	Через 3 мес.	94,6 ± 2,1*	83,7 ± 2,8*	96,3 ± 0,9*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	До операции	31,6 ± 6,0	22,7 ± 3,4	55,3 ± 4,9
	Через 3 мес.	98,2 ± 1,8*	57,6 ± 4,5*	91,8 ± 2,2*
MH (психическое здоровье)	До операции	28,8 ± 3,1	32,4 ± 2,1	47,8 ± 1,4
	Через 3 мес.	74,9 ± 2,4*	55,5 ± 2,2*	80,1 ± 1,3*
MCS (суммарный психологический компонент здоровья)	До операции	28,7 ± 2,1	29,6 ± 0,9	35,8 ± 0,7
	Через 3 мес.	53,6 ± 0,8*	41,7 ± 1,0*	55,5 ± 0,6*

Таблица 4. Показатели физического компонента здоровья в группах с FTS

Показатели	Этап	Средние значения (в баллах)		
		4 группа (n = 21)	5 группа (n = 20)	6 группа (n = 27)
PF (физическое функционирование)	До операции	42,2 ± 5,2	66,3 ± 4,4	85,2 ± 1,3
	Через 3 мес.	93,8 ± 2,4*	83,7 ± 3,9*	97,9 ± 0,6*
RP (ролевое функционирование)	До операции	8,7 ± 3,3	44,4 ± 6,3	61,5 ± 3,2
	Через 3 мес.	98,7 ± 1,2*	77,6 ± 6,9*	99,1 ± 0,1*
BP (интенсивность боли)	До операции	43,2 ± 2,6	31,5 ± 2,8	40,5 ± 2,1
	Через 3 мес.	80,3 ± 2,4*	84,5 ± 2,9*	99,4 ± 0,6*
GH (общее состояние здоровья)	До операции	31,8 ± 2,8	34,6 ± 3,5	35,3 ± 1,6
	Через 3 мес.	80,3 ± 2,4*	74,3 ± 2,1*	84,3 ± 2,1*
PCS (суммарный показатель физического компонента здоровья)	До операции	34,4 ± 1,2	38,9 ± 1,5	42,9 ± 0,6
	Через 3 мес.	61,9 ± 0,6*	49,9 ± 1,5*	57,4 ± 0,3*

Таблица 5. Показатели психологического здоровья в группах с FTS

Показатели	Этап	Средние значения (в баллах)		
		4 группа	5 группа	6 группа
VT (жизненная активность)	До операции	20,2 ± 1,1	18,4 ± 1,5	21,5 ± 1,6
	Через 3 мес.	81,5 ± 2,3*	60,1 ± 2,3*	65,4 ± 1,4*
SF (социальное функционирование)	До операции	25,1 ± 2,2	47,8 ± 4,2	54,6 ± 1,4
	Через 3 мес.	95,1 ± 1,5*	89,3 ± 2,8*	98,6 ± 0,8*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	До операции	13,3 ± 4,5	45,6 ± 6,3	84,6 ± 3,3
	Через 3 мес.	98,3 ± 1,7*	89,5 ± 4,4*	99,8 ± 0,1*
MH (психическое здоровье)	До операции	29,6 ± 1,3	32,4 ± 1,8	44,0 ± 1,6
	Через 3 мес.	80,0 ± 2,0*	78,9 ± 2,1*	80,5 ± 1,2*
MCS (суммарный психологический компонент здоровья)	До операции	25,8 ± 0,7	30,1 ± 1,1	36,6 ± 0,6
	Через 3 мес.	51,7 ± 0,7*	52,6 ± 0,9*	54,1 ± 0,8*

Таблица 6. Суммарные показатели физического и психологического компонентов здоровья после вагинальных гистерэктомий

Показатель	Этап	Вагинальная гистерэктомия		p
		без FTS (n = 20)	с FTS (n = 21)	
PCS (суммарный физический компонент здоровья)	До операции	38,4 ± 2,1	34,4 ± 1,2	>0,05
	3 месяца	54,5 ± 1,2	61,9 ± 0,6	<0,001
MCS (суммарный психологический компонент здоровья)	До операции	28,7 ± 2,1	25,8 ± 0,7	>0,05
	3 месяца	53,6 ± 0,8	51,7 ± 0,7	>0,05

Таблица 7. Суммарные показатели физического и психологического компонентов здоровья после гистерэктомии

Показатель	Этап	Гистерэктомия		p
		без FTS (n = 23)	с FTS (n = 20)	
PCS (суммарный физический компонент здоровья)	До операции	34,9 ± 1,3	38,9 ± 1,5	>0,05
	3 месяца	48,1 ± 1,6	49,9 ± 1,5	>0,05
MCS (суммарный психологический компонент здоровья)	До операции	29,6 ± 0,9	30,1 ± 1,1	>0,05
	3 месяца	41,7 ± 1,0	52,6 ± 0,9	<0,001

Таблица 8. Суммарные показатели физического и психологического компонентов здоровья после операций на придатках матки

Показатель	Этап	Операции на придатках матки		p
		без FTS (n = 54)	с FTS (n = 27)	
PCS (суммарный физический компонент здоровья)	До операции	43,1 ± 0,7	42,9 ± 0,6	>0,05
	3 месяца	55,6 ± 0,4	57,4 ± 0,3	<0,05
MCS (суммарный психологический компонент здоровья)	До операции	35,8 ± 0,7	36,6 ± 0,6	>0,05
	3 месяца	55,5 ± 0,6	54,1 ± 0,8	>0,05

Таблица 9. Индекс женской сексуальной функции после вагинальной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой без FTS и с FTS

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с лапароскопической поддержкой без FTS, n = 19			Вагинальная гистерэктомия с лапароскопической поддержкой с FTS, n = 20		
FSFI	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
	9,35 ± 2,21	11,16 ± 2,54	>0,05	9,24 ± 2,23	11,59 ± 2,83	>0,05

Таблица 10. Индекс женской сексуальной функции после гистерэктомии без FTS и с FTS

Показатель	Гистерэктомия без FTS, n = 22			Гистерэктомия с FTS, n = 19		
FSFI	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
	16,02 ± 2,03	20,09 ± 2,65	>0,05	19,27 ± 2,21	24,52 ± 2,59	<0,01

Таблица 11. Индекс женской сексуальной функции после лапароскопических операций на придатках матки без FTS и с FTS

Показатель	Лапароскопические операции на придатках матки без FTS, n = 53			Лапароскопические операции на придатках матки с FTS, n = 26		
FSFI	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
	29,44 ± 0,41	34,19 ± 2,54	<0,001	25,20 ± 1,16	32,29 ± 1,20	<0,01

оперированных лапароскопически с FTS, на 10,2 % возрастал суммарный показатель физического компонента здоровья.

В *таблицах 9–11* приведены значения индекса женской сексуальной функции (FSFI) до операции и спустя 3 месяца после операции.

У больных до и после вагинальной гистерэктомии без FTS и с FTS средние значения индекса женской сексуальной функции были низкими и достоверно не изменялись.

У больных до и после гистерэктомии без FTS средние значения индекса женской сексуальной функции были низкими и достоверно не изменялись.

У больных до и после гистерэктомии с FTS средние значения индекса женской сексуальной функции достоверно увеличились на 27,2 %.

У больных до и после лапароскопических операций на придатках матки без FTS и с FTS средние значения индекса женской сексуальной функции были достоверно выше после операции и приближались к максимальному значению 36.

Итак, путем анкетирования до и через 3 месяца установлено, что показатели, характеризующие качество жизни (физическая и жизненная активность, социальное и ролевое функционирование, эмоциональное и психическое здоровье), у пациенток всех групп существенно улучшились, то есть конечный результат оперативных вмешательств достигнут. Существенный вклад в суммарный показатель физического компонента здоровья внесен показателем интенсивность боли (BP), который во всех группах увеличивался в 2–3 раза по сравнению с соответствующими дооперационными значениями. При сравнении однотипных операций с FTS и без FTS установлено, что через 3 месяца после вагинальных гистерэктомий и операций на придатках матки суммарный показатель физического компонента здоровья был достоверно выше в группах с FTS. В группе больных, которым выполняли абдоминальную гистерэктомию, суммарный показатель физического компонента здоровья достоверно не изменялся, а суммарный показатель психологического компонента здоровья возрастал существенно у больных, которым применили мультимодальный подход ведения послеоперационного периода.

Сексуальная функция у женщин через 3 месяца после абдоминальной гистерэктомии (FTS) и лапароскопических операций на придатках матки с FTS и без FTS возрастала достоверно. Не найдено достоверных отличий показателя FSFI у женщин после вагинальных гистерэктомий. Этот факт можно объяснить возрастом пациенток, которые находились в менопаузе.

Выводы

1. У пациенток всех групп через три месяца после оперативного вмешательства показатели физического и психического компонентов здоровья улучшались.

2. У пациенток, оперированных с использованием мультимодальной стратегии FTS, через три месяца после операции наиболее существенное повышение физического компонента здоровья установлено в группе влагалищной гистерэктомии.

3. Существенных различий в сексуальной функции женщин не выявлено в послеоперационном периоде после влагалищных гистерэктомий.

4. После абдоминальной гистерэктомии с FTS наблюдали достоверное улучшение индекса женской сексуальной функции на 27,2 %.

5. После операций на придатках матки без FTS и с FTS индекс женской сексуальной функции повышался в среднем соответственно на 11,6 и 12,8 %.

Перспективы дальнейших исследований. Оценка влияния новых методов ведения послеоперационного периода в отдаленный период (6, 12, и 24 месяца) на качество жизни и сексуальную функцию.

Список литературы

[1] Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part I /G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick et al. // Gynecologic Oncology. – 2016. – Vol. 140. – Issue 2. – P. 313–322.

[2] Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II / G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick et al. // Gynecologic Oncology. – 2016. – Vol. 140. – Issue 2. – P. 323–332.

[3] Quality of life after Uphold vaginal support system surgery for apical pelvic organ prolapse – A prospective multicenter study / P. Rahkola-Soisalo, D. Altman, C. Falconer, et al. // European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2017. – Vol. 208. – №1. – P. 86–90.

[4] The impact reconstructive surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence on female sexual dysfunction: a review / M.L. Dawson, R.C. Rinko, N.M. Shah, K.E. Whitmore // JSM Sexual Med. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 1006–1014.

[5] Sexual function and vaginal surgery / C. Coroleuca, C.A. Ionescu, M. Dimitriu, et al. // Gineco.eu. – 2017. – Vol. 13. – №47. – P. 5–8.

[6] SF-36 preoperative interest of improvement of quality of life after laparoscopic management of minimal endometriosis / L. Valentin, M. Canis, J.L. Pouly, et al. // Journal of Gynecology Obstetrics and Reproduction. – 2017. – Vol. 46. – Issue 2. – P. 137–142.

References

[1] Nelson, G., Altman, A. D., Nick, A., Meyer, L. A., Ramirez, P. T., Achtari, C., et al. (2016) Guidelines for pre– and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations. Part I. *Gynecologic Oncology*, 140(2), 313–322. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.015.

[2] Nelson, G., Altman, A. D, Nick, A., Meyer, L. A., Ramirez, P. T., Achtari, C. et.al. (2016) Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II. *Gynecologic Oncology*, 140(2), 323–332. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.019.

[3] Rahkola-Soisalo, P., Altman, D., Falconer, C., Morcos, E., Rudnicki, M., & Mikkola, T. S. (2017) Quality of life after Uphold vaginal support system surgery for apical pelvic organ prolapse. A prospective multicenter study. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 208(1), 86–90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.011.

[4] Dawson, M. L., Rinko, R. C., Shah, N. M., & Whitmore, K. E. (2017) The impact reconstructive surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence on female sexual dysfunction: a review. *JSM Sexual Med*. 2(1), 1006–1014.

[5] Coroleuca, C., Ionescu, C. A., Dimitriu, M., Popescu, I., & Catalin, A. (2017) Sexual function and vaginal surgery. *Gineco.eu*, 13(47), 5–8.

[6] Valentin, L., Canis, M., Pouly, J. L., Lasnier, C., Jaffeux, P., Ausblet-Cuvelier, P., & Bourdel, N. (2017) SF-36 preoperative interest of improvement of quality of life after laparoscopic management of minimal endometriosis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Reproduction,* 46(2), 137–142. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.12.004.

Сведения об авторе:
Лашкул О. С., аспирант каф. акушерства и гинекологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», врач отделения гинекологии, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

Відомості про автора:
Лашкул О. С., аспірант каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», лікар відділення гінекології КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

Information about author:
Lashkul O. S., MD, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Establishment "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", Gynecologist, Department of Gynecology, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.
Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare

Надійшла до редакції / Received: 01.12.2017
Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017
Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

UDC: 616-053.31-06:612.017.1

Immunity peculiarities of neonates in case of perinatal pathology

O. S. Godovanets, A. B. Mihalchan, O. I. Godovanets, V. V. Bezruk, T. O. Bezruk

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Key words: newborns, perinatology, hypoxia, immune system.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 82–85

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122001

E-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

The immune system as one of the regulating systems of the body determined peculiarities of child adaptation after birth stipulating physiology of adaptation or perinatal pathology formation.

Objective: to study peculiarities of immunological indices in case of neonates' perinatal pathology to detect their role in pathogenesis and formation of diseases severity.

Materials and methods. The group of term infants with clinical signs of perinatal pathology (173 individuals) was examined. They were divided into two groups: group A included those with diagnosed severe forms of diseases (121 individuals), and group B included 52 infants with general moderate severity of perinatal pathology. The group of comparison included 82 newborns without substantial adaptive deviations after birth. IL1b and IL6 levels were examined by means of immunofluorescence method "Clonospectr" using the reagents produced by "ProCon". Absolute and relative amount of $CD2^+$-associated T and NK-lymphocytes, $CD14^+$-associated monocytes, $CD15^+$-associated neutrophils, $CD19^+$-associated B-lymphocytes and $CD54^+$-associated ICAM-1 cells were determined by means of immunofluorescence method "Status" using the set of monoclonal and polyclonal antibodies produced by "Sorbent". The data obtained were statistically processed with the application of applied programs package used for medical-biological studies Statgraphics Centurion XVI.I [2011] on the personal computer Pentium MMX CPU.

Results. The results obtained were indicative of considerable changes in the immune system indices in newborns under conditions of birth stress and hypoxia. It has been found that a term newborn has a special different from that of adults biologically mediated state of immune system, that can determine both the development of physiological adaptation and under certain circumstances excessive reactions of systemic inflammation, autoimmune processes and destruction of tissues. One of the evidences of immune system components participation in perinatal pathology pathogenesis is detected correlation between immune disorders severity and clinical manifestation of diseases, as well as immune indices normalization in a long-term organism adaptation formation.

Conclusions. Based on the data obtained it has been concluded that immune system status determination is reasonable for diagnostics of disadaptation syndrome severity in early neonatal period.

Ключові слова: новонароджені, перинатальна патологія, гіпоксія, імунна система.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 82–85

Особливості імунітету в новонароджених при перинатальній патології

О. С. Годованець, А. Б. Мігалчан, О. І. Годованець, В. В. Безрук, Т. О. Безрук

Імунна система як одна з регулюючих систем організму визначає особливості адаптації дитини після народження, зумовлюючи фізіологію адаптації або формування перинатальної патології.

Мета роботи – вивчити особливості імунологічних показників у новонароджених при перинатальній патології для визначення їхньої ролі в патогенезі та формуванні ступеня тяжкості захворювань.

Матеріали та методи. Обстежили групу доношених новонароджених дітей, які мали клінічні ознаки перинатальної патології (173 особи). До підгрупи А ввійшли діти, в яких діагностовані тяжкі форми захворювань (121 особа), до підгрупи В – 52 дитини, які мали загальний стан середньої важкості за умов перинатальної патології. Групу порівняння становили 82 новонароджені, які не мали суттєвих відхилень адаптації після народження. Дослідження рівня IL1b та IL6 виконали методом імунофлуоресценції «Клоноспектр» із використанням реактивів ООО «ProCon». Визначення абсолютної та відносної кількості $CD2^+$-асоційованих Т та NK-лімфоцитів, $CD14^+$-асоційованих моноцитів, $CD15^+$-асоційованих нейтрофілів, $CD19^+$-асоційованих В-лімфоцитів і $CD54^+$-асоційованих клітин ICAM-1 здійснено методом імунофлуоресценції «Статус» із застосуванням «Набору моноклональних і поліклональних антитіл» ООО «Сорбент». Статистичне опрацювання даних здійснили з застосуванням пакета прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень Statgraphics Centurion XVI.I [2011] на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU.

Результати. Результати, що отримали, засвідчили наявність суттєвих змін показників імунної системи в новонароджених за умов пологового стресу та гіпоксії. Відзначено: доношена новонароджена дитина має особливий, що відрізняється від дорослих, біологічно зумовлений стан імунної системи, котра може визначати як розвиток фізіологічної адаптації, так і, за певних обставин, надмірні реакції системного запалення, автоімунних процесів і деструкції тканин. Одним із доказів участі ланок імунної системи в механізмах розвитку перинатальної патології є виявлений нами кореляційний зв'язок між тяжкістю імунологічних розладів і клінічною картиною захворювань, а також нормалізація імунних показників при формуванні довготривалої адаптації організму.

Висновки. На підставі даних зробили висновок щодо доцільності визначення стану імунної системи для діагностики ступеня тяжкості дизадаптаційних синдромів у ранньому неонатальному періоді.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная патология, гипоксия, иммунная система.

Особенности иммунитета у новорожденных при перинатальной патологии

А. С. Годованец, А. Б. Мигалчан, О. И. Годованец, В. В. Безрук, Т. А. Безрук

Иммунная система как одна из регулирующих систем организма определяет особенности адаптации ребенка после рождения, вызывая физиологию адаптации или формирование перинатальной патологии.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 82–85

Цель работы – изучить особенности иммунологических показателей у новорожденных при перинатальной патологии для определения их роли в патогенезе и формировании степени тяжести заболеваний.

Материалы и методы. Обследована группа доношенных новорожденных детей, которые имели клинические признаки перинатальной патологии (173 человека). В подгруппу А вошли дети, у которых диагностирована тяжелая форма заболевания (121 человек), в подгруппу В – 52 ребенка, которые имели общее состояние средней тяжести в условиях перинатальной патологии. Группу сравнения составили 82 новорожденных, не имеющие существенных отклонений адаптации после рождения. Исследование уровня IL1b и IL6 проведено методом иммунофлуоресценции «Клоноспектр» с использованием реактивов ООО «ProCon». Определение абсолютного и относительного количества $CD2^+$– ассоциированных Т и NK-лимфоцитов, $CD14^+$-ассоциированных моноцитов, $CD15^+$-ассоциированных нейтрофилов, $CD19^+$-ассоциированных В-лимфоцитов и $CD54^+$-ассоциированных клеток ИСАМ-1 осуществлено методом иммунофлуоресценции «Статус» с применением «Набора моноклональных и поликлональных антител» ООО «Сорбент». Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ для проведения медико-биологических исследований Statgraphics Centurion XVI.I [2011] на персональном компьютере Pentium MMX CPU.

Результаты. Полученные результаты показали наличие существенных изменений показателей иммунной системы у новорожденных в условиях родового стресса и гипоксии. Отмечено, что доношенный новорожденный ребенок имеет особое, в отличии от взрослых, биологически обусловленное состояние иммунной системы, что может определять как развитие физиологической адаптации, так, и при определенных обстоятельствах, чрезмерные реакции системного воспаления, аутоиммунные процессы и деструкцию тканей. Одним из доказательств участия звеньев иммунной системы в механизмах развития перинатальной патологии является обнаруженная нами корреляционная связь между тяжестью иммунологических расстройств и клинической картиной заболеваний, а также нормализация иммунных показателей при формировании долговременной адаптации организма.

Выводы. На основе полученных данных сделан вывод о целесообразности определения состояния иммунной системы для диагностики степени тяжести дизадаптационных синдромов в раннем неонатальном периоде.

Introduction

Lymphocytes multiplication and differentiation are considered to be the functions of immune system that is associated with mediators of intercellular communication production and contact connection with adhesion molecules participation. Immune response mediators are able to penetrate through undamaged blood-brain barrier and change functional activity of "hypothalamus-pituitary-adrenal cortex" system due to direct influence on the processes of sanogenesis and pathogenesis in a child's organism in conditions of birth oxidative stress (OS) [2,4–6].

Immune system as one of the regulating systems of the body stipulates short-term and long-term adaptation after birth formation. Imbalance of immune system components in conditions of birth stress and hypoxia causes system of organs functional disorders development and perinatal pathology formation.

Objective

To study peculiarities of immunological indices in case of neonates' perinatal pathology to detect their role in pathogenesis and formation of diseases severity.

Materials and methods

The group of term infants with clinical signs of perinatal pathology (173 individuals) was examined. They were divided into two groups: group A included infants with diagnosed severe forms of diseases (121 individuals), and group B included 52 infants with general moderate severity in conditions of perinatal pathology. The group of comparison included 82 newborns without substantial adaptive deviations after birth.

IL1b and IL6 levels were examined by means of immunofluorescence method "Clonospectr" using the reagents produced by "ProCon". Absolute and relative amount of $CD2^+$-associated T- and NK-lymphocytes, $CD14^+$-associated monocytes, $CD15^+$-associated neutrophils, $CD19^+$-associated B-lymphocytes and $CD54^+$-associated ICAM-1 cells were determined by means of immunofluorescence method "Status" using the set of monoclonal and polyclonal antibodies produced by "Sorbent".

The data obtained were statistically processed with the application of applied programs package used for medical-biological studies "Statgraphics Centurion XVI.I" [2011] on the personal computer Pentium MMX CPU.

Results and discussion

The results of the conducted clinical-statistical investigation detected that severity of condition of newborns from group A at birth was caused by: severe asphyxia in 24 cases (19.0 %), moderate asphyxia with further deterioration of the condition – in 52 cases (41.3 %), hemolytic disease of newborns – in 22 cases (17.5 %), manifestation of intrauterine infection – in 14 cases (11.1 %), inborn pneumonia – in 2 cases (1.6 %), Pierre Robin syndrome – in 2 cases (1.6 %). Adaptive disorders among infants of group B during the first week of life were caused by: neonatal encephalopathy – in 42 cases (80.9 %), CNS traumatic damage – in 5 cases (9.5 %), hemolytic disease of newborns – in 4 cases (7.8 %) and manifestation of intrauterine infection – in 1 case (1.9 %).

An average assessment of group A newborns at the first minute of life was 5.0 ± 0.21 point, at the fifth minute – 5.9 ± 0.23 with probable difference as compared to babies from the control group (7.1 ± 0.03 and 7.7 ± 0.09 point respectively), $P < 0.05$. The assessment of newborns from group B at the first minute of life was 7.1 ± 0.08 point, at the fifth minute – 7.8 ± 0.11 that was significantly higher than those of infants from group A, but did not differ from the control group.

The results of the studies were indicative of the fact that considerable differences in the level of proinflammatory cytokines IL1b and IL6 were manifested in newborns of the groups compared according to the severity of their condition which indicates a certain difference of cytokine reaction. Thus, in case of physiological course of early neonatal period in infants the level of IL1b was 16.9 ± 1.54 pcg/ml, IL6 level – 1.1 ± 0.08 pcg/ml, with moderate pathology – 27.9 ± 1.48 pcg/ml and 4.3 ± 0.25 pcg/ml respectively; with severe condition – 21.2 ± 0.39 pcg/ml and 2.2 ± 0.10 pcg/ml respectively ($P < 0.05$).

One of the most important functions of the cytokine system is insurance of coordinated activity of immune, endocrine and nervous systems in a complex response of the body to stressful situation. Cytokine effect is implemented through their interrelation with specific cells membrane receptors [3,7].

It should be noted that according to scientific literature evidence [1,4], in spite of cytokine activation, moderate changes of their level in newborns are not associated with realization of hypoxia, inflammation, endotoxicosis or multiple-organ failure clinical signs. Support of systemic homeostasis in these cases is provided by a complex of mechanisms of reverse connection (proliferation and differentiation of lymphocytes) and increased level of anti-inflammatory cytokines in the blood serum.

The indices of immune system cells receptor activity depending on the severity of newborns condition demonstrated that considerable deviations from the norm in infants was characteristic of a relative amount of $CD2^+$-associated T- and NK-lymphocytes – the indices increased according to pathology severity increasing. Relative amount of $CD14^+$-associated monocytes in children was characterized by a tendency to increase in case of moderate condition and reduction of the index in case of its increase. Relative amount of $CD15^+$-associated neutrophils increased in newborns with moderate disorders of their general condition with probable increase of the index in case of severe pathology. Relative amount of $CD19^+$-associated B-lymphocytes is characterized by certain reduction of the index in newborns with moderate pathology and significant increase in severe pathology. Moreover, considerable differences in a relative amount of $CD54^+$ cells (ICAM-1) were observed in newborns according to their general condition degree of severity. If there were any clinical signs of moderate pathology a significant increase in $CD54^+$ index was found, the severity of condition against the background of perinatal pathology was associated with its significant low level as to children from the group of comparison.

Correlation dependence between the presented indices of the immune system demonstrated the greatest number of correlation links in early neonatal period in infants with satisfactory condition. The adaptation processes intensity in moderate perinatal pathology was associated with changes of correlation coefficients and their vector. In case of severe pathology strong correlation disappeared, the new ones were formed with negative values provoked by immune imbalance, decreased regulatory capacity of the immune system and general adaptation processes of the organism.

Conclusions

1. An increasing level of IL1b and IL6 cytokines is determined in term neonates which characterizes the activation of anti-inflammatory mechanisms in the body in conditions of birth stress.

2. Severity of perinatal pathology in infants as compared to the control is associated with an increased level of IL1b and IL6 in case of moderate severity and decreased level of the indices in case of severe condition of a neonate which in this case is indicative of insufficient organism compensatory mechanisms in severe forms of perinatal pathology.

Prospects of further studies are connected with investigation of issues concerning metabolic correction to normalize mechanisms of organism adaptation in perinatal pathology.

References

[1] Field, C. J. (2005) The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr,* 135(1), 1–4.

[2] Hanson, L. A., Korotkova, M., Lundin, S., Håversen, L., Silfverdal, S. A., Mattsby-Baltzer, I., et al. (2003) The transfer of immunity from mother to child. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 987(1), 199–206. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06049.x.

[3] Daminova, M. A., Safina, A. I., & Khamzina, G. A. (2013) Novoe v klassifikacii i diagnostike ostrogo povrezhdenijya pochek u novorozhdennyh [New in the classification and diagnosis of acute kidney injury (AKI) newborn]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*, 6(6), 62–70. [in Russian].

[4] Shunko, E. E., Omelchenko, L. V., Putkaradze, R. V., & Laksha, O. T. (2014) Osoblyvosti imunnoi systemy u novonarodzhenykh v krytychnomu stani, vplyv na stan zdorovia v rannomu dytynstvi [Features of the immune system in newborns in critical condition, the impact on health in early childhood]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*, 23(3), 395–407. [in Ukrainian].

[5] Tonni, G., Leoncini, S., Signorini, C., Ciccoli, L., & De Felice, C. (2014) Pathology of perinatal brain damage: background andoxidative stress markers. *Arch Gynecol Obstet*, 290(1), 13–20. doi: 10.1007/s00404-014-3208-6.

[6] Aversa, S., Pellegrino, S., Barberi, I., Reiter, R. J., & Gitto, E. (2012) Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(3), 207–221. doi: 10.3109/14767058.2011.573827.

[7] Perrone, S., Tataranno, M. L., Negro, S., Longini, M., Marzocchi, B., Proietti, F., et al. (2010) Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev*, 86(4), 241–4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.03.008.

Information about authors:

Godovanets O. S., MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

ResearcherID: B-1224-2017.

Mihalchan A. B., MD, Assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Godovanets O. I., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Surgical and Pediatric Stomatology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Bezruk V. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Researcher ID: B-8621-2017.

Bezruk T. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Researcher ID: c-9965-2017.

Відомості про авторів:
Годованець О. С., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.
Мігалчан А. Б., асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.
Годованець О. І., д-р мед. наук, доцент каф. хірургічної та дитячої стоматології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.
Безрук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.
Researcher ID: B-8621-2017.
Безрук Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.
Researcher ID: c-9965-2017.

Сведения об авторах:
Годованец А. С., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.
Мигалчан А. Б., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.
Годованец О. И., д-р мед. наук, доцент каф. хирургической и детской стоматологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.
Безрук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.
Безрук Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2017
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 12.10.2017

UDC: 616-002.5-085.281.9:577.112.82]-053.2

Levels of E, A, M, G immunoglobulins in children with newly diagnosed tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy

O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk, O. S. Lytvynenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: immunoglobulins, children, tuberculosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 86–90

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122003

E-mail: raxnatovskaya@gmail.com

Tuberculosis in children is a chronic inflammatory process in which immunological mechanisms occupy one of the leading positions in pathogenesis. Therefore, the immune status indicators study among children makes it possible to determine the disease activity, predict its course for the purpose of revealed violations early correction and determine the effectiveness of the treatment. One of the immunological indicators of tuberculosis is immunoglobulins level.

The aim of the work – to investigate IgE, A, M, G levels in children's blood serum with newly diagnosed tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy for further development of rationally directed immunocorrective therapy.

Materials and methods. The study of IgE, A, M, G levels in blood serum was performed in 28 children with newly diagnosed tuberculosis aged 1 to 16 years (average age was 9.2 ± 1.1 years old). The levels of IgE, IgA, IgM and IgG in the blood serum were studied using the method of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay on the equipment of the Sirio S immunoenzyme reader with the use of reagent kits "Granum" LLC (Kharkiv, Ukraine). The results of the study were processed by modern methods of analysis on a personal computer using statistical software package Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., AXXR712 D833214FAN5).

Results. Children with newly diagnosed tuberculosis at the beginning of the intensive phase of antimycobacterial therapy had a significant increase in IgE and A levels in 2.1 and 1.2 times respectively. With an increase in the prevalence of a specific process and the appearance of destruction, there is a significant increase in the IgG level in 1.2 times. Direct correlations between IgE and IgA, IgA and IgM, IgM and IgG in the disseminated process, and IgA, IgM levels in the local process have been found. A reliable correlation between the decrease in the BCG post-vaccination sign size and the increase in IgE content has been revealed, that may be a prognostic factor in the post-vaccination immunity evaluation. Cellular component of immune system activation is determined in the children, as evidenced by a significant increase in albumins level in 1.5 times against the background of the specific inflammatory process low activity (α_1- and α_2-globulins levels were within the age norm). There is a significant worsening of dysproteinemia (a decrease in albumin levels by 9 % and an increase in β— and γ-globulins levels in 1.3 times) and specific inflammatory process activity (an increase in α_1-globulin level in 1.3 times) with the increase in the specific process prevalence and destruction development. It has been established that the decrease in the albumin level is associated with growth in the IgE, A and G levels; growth in the β-globulin level is associated with growth in the IgA and G levels, and with IgE, M, and G – in γ-globulins. It has been found that IgA, M and G, and the protein fractions parameters – albumins, β- and γ-globulins are significant and highly informative for the immune changes diagnosis in children with newly diagnosed tuberculosis.

Conclusions. In children with newly diagnosed pulmonary tuberculosis at the beginning of an intensive phase of antimycobacterial therapy with increase in the specific process prevalence and destruction development, significant changes in the levels of immunoglobulins and protein fractions are observed. Data resulting from the study suggest that the humoral component of immune system is also activated on the background of the cellular component of immune system activation with patient's state aggravation, which is an unfavorable prognosis for patients' recovery.

Ключові слова: імуноглобуліни, діти, туберкульоз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 86–90

Рівні імуноглобулінів E, A, M, G у дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз, на початку антимікобактеріальної терапії

О. М. Разнатовська, Ю. В. Мирончук, О. С. Литвиненко

Туберкульоз у дітей – це хронічний запальний процес, у якому імунологічні механізми посідають одне з провідних місць у патогенезі. Отже, вивчення показників імунного статусу в дітей дає можливість визначити активність захворювання, спрогнозувати його перебіг для ранньої корекції виявлених порушень, визначити ефективність лікування. Одними з імунологічних показників при туберкульозі є імуноглобуліни.

Мета роботи – дослідити рівні IgE, A, M, G у сироватці крові дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз, на початку антимікобактеріальної терапії для дальшої розробки раціонально спрямованої імунокоригувальної терапії.

Матеріали та методи. Вивчили рівні показників IgE, A, M, G у сироватці крові у 28 дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз, віком від 1 до 16 років (середній вік 9,2 ± 1,1 року). Рівні показників IgE, IgA, IgM та IgG у сироватці крові вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням наборів реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків). Результати дослідження опрацьовані сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати. У дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз, на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії визначається вірогідне зростання рівнів IgE та A у 2,1 та 1,2 раза, відповідно. При наростанні поширення специфічного процесу та появі деструкцій спостерігається вірогідне зростання рівня IgG у 1,2 раза. При поширеному

процесі встановлені прямі кореляційні зв'язки рівнів IgE та IgA, IgA та IgM, IgM та IgG, а при обмеженому – між IgA та IgM. Встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між зменшенням розміру післявакцинального знака БЦЖ і наростанням вмісту IgE, що може бути прогностичним фактором в оцінюванні післявакцинального імунітету. У дітей визначається активація клітинної ланки імунної системи, про що свідчило вірогідне підвищення у 1,5 раза рівня альбумінів на тлі низької активності специфічного запального процесу (рівні α_1- та α_2-глобулінів перебували в межах вікової норми). При цьому при наростанні поширеності специфічного процесу та появі деструкцій спостерігалось вірогідне наростання диспротеїнемії (зниження рівня альбуміну на 9 % і зростання рівнів β- та γ-глобулінів у 1,3 раза) та активності запального специфічного процесу (зростання рівня α_1-глобуліну в 1,3 раза). Встановили, що зниження рівня альбумінів пов'язано зі зростанням рівнів IgE, A та G, зростання рівнів β-глобулінів – зі зростанням рівнів IgA та G, а γ-глобулінів – IgE, M, G. Виявили, що діагностично значущими та високоінформативними для діагностики змін імунітету є IgA, M і G, а серед показників білкових фракцій – альбуміни, β- та γ-глобуліни.

Висновки. У дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії при наростанні поширеності специфічного процесу та появі деструкцій спостерігаються вірогідні зміни рівнів імуноглобулінів і білкових фракцій. Дані, що одержали, свідчать: на тлі активації клітинної ланки імунної системи з погіршенням стану відбувається активація гуморальної ланки, а це є несприятливий прогноз для одужання пацієнтів.

Уровни иммуноглобулинов E, A, M, G у детей, больных впервые диагностированным туберкулезом, в начале антимикобактериальной терапии

Ключевые слова: иммуноглобулины, дети, туберкулез.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 86–90

Е. Н. Разнатовская, Ю. В. Мирончук, Е. С. Литвиненко

Туберкулез у детей – это хронический воспалительный процесс, в котором иммунологические механизмы занимают одно из ведущих мест в патогенезе. Поэтому изучение показателей иммунного статуса у детей дает возможность определить активность заболевания, спрогнозировать его течение с целью ранней коррекции выявленных нарушений, определить эффективность проводимого лечения. Одними из иммунологических показателей при туберкулезе являются иммуноглобулины.

Цель работы – исследовать уровни IgE, A, M, G в сыворотке крови детей, больных впервые диагностированным туберкулезом, в начале антимикобактериальной терапии для дальнейшей разработки рационально направленной иммунокорригирующей терапии.

Материалы и методы. Изучение уровней показателей IgE, A, M, G в сыворотке крови проведено у 28 детей, больных впервые диагностированным туберкулезом, в возрасте от 1 до 16 лет (средний возраст 9,2 ± 1,1 года). Уровни показателей IgE, IgA, IgM и IgG в сыворотке крови изучали методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением наборов реактивов ООО НПЛ «Гранум» (г. Харьков, Украина). Результаты исследования обработаны современными методами анализа с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результаты. У детей, больных впервые диагностированным туберкулезом, в начале интенсивной фазы антимикобактериальной терапии определяется достоверное повышение уровней IgE и A в 2,1 и 1,2 раза соответственно. При нарастании распространенности специфического процесса и появлении деструкции наблюдается достоверный рост уровня IgG в 1,2 раза. При распространенном процессе установлены прямые корреляционные связи уровней IgE и IgA, IgA и IgM, IgM и IgG, а при ограниченном – между IgA и IgM. Установлена достоверная корреляционная связь между уменьшением размера поствакцинального знака БЦЖ и нарастанием содержания IgE, что может быть прогностическим фактором в оценке поствакцинального иммунитета. У детей определяется активация клеточного звена иммунной системы, о чем свидетельствовало достоверное повышение в 1,5 раза уровня альбуминов на фоне низкой активности специфического воспалительного процесса (уровни α_1- и α_2-глобулинов находились в пределах возрастной нормы). При этом при нарастании распространенности специфического процесса и появлении деструкции наблюдается достоверное нарастание диспротеинемии (снижение уровня альбумина на 9 % и ростом уровней β- и γ-глобулинов в 1,3 раза) и активности воспалительного специфического процесса (повышение уровня α_1-глобулина в 1,3 раза). Установлено, что снижение уровня альбумина связано с повышением уровней IgE, A и G, рост уровня β-глобулинов связан с ростом уровней IgA и G, а γ-глобулинов – IgE, M и G. Установлено, что диагностически значимыми и высокоинформативными для диагностики изменений иммунитета являются IgA, M и G, а среди показателей белковых фракций – альбумины, β- и γ-глобулины.

Выводы. У детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, в начале интенсивной фазы антимикобактериальной терапии при нарастании распространенности специфического процесса и появления деструкции наблюдаются достоверные изменения уровней иммуноглобулинов и белковых фракций. Полученные данные свидетельствуют: на фоне активации клеточного звена иммунной системы с утяжелением состояния происходит активация гуморального звена, что является неблагоприятным прогнозом для выздоровления пациентов.

Tuberculosis in children is a chronic inflammatory process in which immunological mechanisms occupy one of the leading positions in pathogenesis. Therefore, the immune status indicators study among children makes it possible to determine the disease activity, predict its course for the purpose of revealed violations early correction and determine the effectiveness of the treatment [1,2].

One of the immunological parameters for tuberculosis is immunoglobulins level [3]. Immunoglobulins (Ig) are plasma proteins that are synthesized by B-lymphocytes and provide specific immunological protection of an organism, and are indicators of humoral immunity. Due to the ability of IgE to bind to membranes receptors on mast cells and basophils, the release of allergy mediators occurs. Two fractions of IgA

are excreted in a human body: serum and secretory. Serum IgA provides local immunity, and secretory participates in providing protection of mucous membranes (respiratory, urogenital tract and digestive tract) from microorganisms, including mycobacterium tuberculosis (MBT). The decrease in IgA level indicates a lack of humoral local immunity, and in the absence of appropriate treatment it leads to the immune system depletion, which causes infectious process inhibition, etc. Increase in IgA level is observed in infectious diseases, both in acute and chronic exacerbation processes [4]. Under the influence of IgM the compliment system is activated in response to an acute infectious process, providing primary immunity. Serum IgG provides long-term humoral immunity to infectious agents. In chronic infectious and autoimmune diseases an increase in the serum IgG level is detected and its deficiency contributes to the weakening of a body resistance to infectious diseases.

Purpose

To investigate IgE, A, M, G levels in children's blood serum with newly diagnosed tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy for further development of rationally directed immunocorrective therapy.

Table 1. Blood serum levels of total IgE, A, M, G among children with NDTB at the beginning of IF AMBT (M ± m)

Groups	Number of persons	Ig blood serum levels			
		IgE (MU/ml)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)
Comparison group	30	55.8 ± 4.8	1.24 ± 0.1	1.28 ± 0.11	8.21 ± 0.64
Basic group	28	121.0 ± 30.9*	1.59 ± 0.1*	1.14 ± 0.03	8.74 ± 0.3

*: the difference in the content of Ig certain type in comparison with the healthy children indicator (P < 0.05).

Table 2. IgE, A, M, G blood serum levels in children with NDTB depending on tuberculosis prevalence (M ± m)

Prevalence of tuberculosis	Ig blood serum levels			
	IgE (MU/ml)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)
Local (n = 13)	105.5 ± 25.3	1.52 ± 0,1	1.18 ± 0.05	7.77 ± 0.2
Disseminated (n = 15)	134.5 ± 53.2	1.64 ± 0,1	1.10 ± 0.04	9.59 ± 0.4*

*: the difference in the content of Ig certain type in the processes (P < 0.05).

Table 3. Concentration of blood serum protein fractions in children with NDTB at the beginning of IF AMBT (M ± m)

Indicator, %	Comparison group (n = 30)	Main group (n = 28)
Albumens	40.93 ± 0.7	61.91 ± 1.7*
α_1-globulins	3.68 ± 0.2	3.79 ± 0.3
α_2-globulins	8.05 ± 0.1	8.43 ± 1.3
β-globulins	7.36 ± 0.2	11.43 ± 0.7*
γ-globulins	11.42 ± 0.7	15.64 ± 1.0*

*: the indicator difference in comparison with the group indicators of healthy children (P < 0.05).

Table 4. Blood serum concentration of protein fractions in children with NDTB depending on tuberculosis prevalence of (M ± m)

Indicators, %	Comparison group (n = 13)	Main group (n = 15)
Albumens	66.7 ± 1.4	57.8 ± 2.4*
α_1-globulins	3.2 ± 0.3	4.3 ± 0.4*
α_2-globulins	6.8 ± 0.5	9.8 ± 2.4
β-globulins	9.7 ± 0.6	12.9 ± 1.2*
γ-globulins	13.5 ± 1.3	17.5 ± 1.2*

*: the difference between the groups (P < 0.05).

Materials and methods

The study of IgE, A, M, G levels in blood serum was performed in 28 children with NDTB aged 1 to 16 years (average age was 9.2 ± 1.1 years old) who were on inpatient treatment in a children's unit of the clinical base of Phthisiology and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical University at Communal Institution "Zaporizhzhia Regional Antituberculous Clinical Dispensary" and constituted the main group. There were 16 (57.1 %) girls and 12 (42.9 %) boys. The comparison group included 30 healthy children aged 1 to 16 (average age was 8.9 ± 1.0 years old). The comparison group were comparable to age and gender.

The levels of IgE, IgA, IgM and IgG in the blood serum were studied using the method of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay on the equipment of the Sirio S immuno-enzyme reader with the use of reagent kits "Granum" LLC (Kharkiv, Ukraine). Units of measurement: IgE (MU/ml), IgA, M, G (g/l). The analysis of blood serum protein fractions parameters was carried out using rheum sampling electrophoresis method with distribution on acetate-cellulose film on the fraction. The levels of albumins and globulins (α_1, α_2, β, γ), (%) were determined [5].

All indicators were evaluated at the beginning of the intensive phase (IF) of antimycobacterial therapy (AMBT). Parents of all sick children signed a patient's written informed consent to participate in the study.

The diagnostic significance of indicators assessment was carried out using the diagnostic utility coefficient (DUC) calculation according to A. M. Zemskova formula [6]: DUC $(d_1^2 + d_2^2)/(M_2–M_1)$, where d_1 is the mean average deviation of a healthy person's parameters; d_2 is the mean square deviation of children with NDTB parameters; M_1 and M_2 are the average means, respectively. The coefficient which had a value of 1, was considered highly informative, in the range from 1.1 to 10 was medium-informative, exceeding 10 was low informative.

The results of the study were processed by modern methods of analysis on a personal computer using statistical software package Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., AXXR712 D833214FAN5). The distribution of quantitative characteristics normality was analyzed using the Shapiro–Wild's test. The descriptive statistics for quantitative variables distributed under the normal distribution law included the mean (M), standard deviation (σ). The confidence interval for the mean with confidence probability of 0.95 was built. The reliability of compared values differences was determined by the Student's t-criterion. All tests were bi-directional. The difference for P < 0.05 was considered statistically significant. Correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient (r).

Results and discussion

On hospital admission 5 (17.8 %) children with NDTB were diagnosed with extrapulmonary forms of tuberculosis, 3 (10.7 %) of them had tuberculosis of the intracranial lymph glands and 2 (7.1 %) had specific pleurisy. 23 patients (82.2 %) were diagnosed with pulmonary forms: 5 (17.8 %)

Table 5. Correlation between Ig content levels and protein fractions parameters among children with NDTB

Indicators of protein fractions	Ig indicators							
	IgE		IgA		IgM		IgG	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Albumens	-0.386	<0.05	-0.486	<0.01	-0.355	>0.05	-0.619	<0.001
α_1-globulins	0.08	>0.05	0.336	>0.05	-0.167	>0.05	0.318	>0.05
α_2-globulins	-0.107	>0.05	0.246	>0.05	0.08	>0.05	0.098	>0.05
β-globulins	0.200	>0.05	0.524	<0.01	0.284	>0.05	0.481	<0.01
γ-globulins	0.384	<0.05	0.233	>0.05	0.399	<0.05	0.393	<0.05

had pleurisy, 5 (17.8 %) had primary tuberculosis complex, 11 (39.5 %) had infiltrative form and 2 (7.1 %) – disseminated. Bacterial secretion and destructive process in the lungs were registered in 7 children (25 %). Local forms of tuberculosis without a destructive process in the lungs were diagnosed in children with an average age of 5.4 ± 1.5, and disseminated tuberculosis including a destructive process presence were diagnosed among two times older children with an average age of 12.5 ± 1.1.

During blood serum Ig E, A, M, G total levels investigation in children with NDTB at the beginning of the IF AMBT (*Table 1*), reliable changes have been found only in the IgE and A. Thus, the level of IgE was within normal range in 13 patients (46.5 %), and it was elevated in 15 (53.5 %). The average IgE level exceeded the age norm by 2.1 times (P < 0.05). IgA levels were high only in 2 (7.1 %) and the level of all the other 26 children (92.9 %) indicators were within the normal range. The mean IgA level exceeded the age-matched norm in 1.2 times (P < 0.05). IgM levels in all 100 % cases were within the age range. IgG level was decreased in 1 patient (7.1 %), and the average level of its content did not exceed the norm. Furthermore the direct correlation of IgE and IgA levels (r = 0.309; P < 0.05), IgA and IgM (r = 0.341; P < 0.05) have been found.

When analyzing the changed levels of Ig depending on tuberculosis prevalence, (*Table 2*), the following features have been established. At normal average values the level of IgG content reliably depended on tuberculosis severity, namely its prevalence and destructive process presence. Thus, its level growth in 1.2 times (P < 0.05) was determined when disseminated process in comparison with the local without destructions. The IgE level increase in 1.2 times was also diagnosed in children with a disseminated process. The levels of IgA and IgM did not depend on the prevalence and destructive process presence.

The direct correlation of IgE and IgA levels (r = 0.365; P < 0.025), IgA and IgM (r = 0.382; P < 0.025), IgM and IgG (r = 0.448; P < 0.01) have been detected in the disseminated process. Direct correlation bonds have been detected only between IgA and IgM levels (r = 0.448; P < 0.01).

DUCs were calculated for all Ig parameters in the local process without destructions. It has been found that the DUCs for IgA, M, and G values were up to 1.0 (0.05; -0.08 and 0.94 respectively), indicating their high informativeness for diagnosis. IgE informational content was average, since its CG was 14.9. When studying the correlation of Ig levels with the dimensions of BCG post-vaccination signs among vaccinated children with NDTB a direct correlation between the decrease in the sign size and the IgE level increase (r = 0.670; P < 0.001) has been established.

So far as the γ-globulin fraction contains immunoglobulins IgG, IgA, IgM, IgE, the analysis of protein fraction indicators (*Table 3*) has been performed. It has been established that children with VDTB at the beginning of IF AMBT had an increase in the albumin level in 1.5 times in comparison with healthy children (P < 0.05). Furthermore, a high level of albumin was diagnosed in 26 children (92.8 %) of the main group. In contrast, an increase in the proteins globulin fraction levels was determined by increasing the β- and γ-globulins levels in 1.5 and 1.3 times (P < 0.05) respectively, which was recorded in 19 patients (67.8 %). The levels of α_1- and α_2-globulins were within the age norm, indicating specific inflammatory process low activity in children at the beginning of treatment. The level of α_2-globulins has been determined in 14 children (50 %).

Analysis of protein fractions altered levels depending on the prevalence of tuberculosis (*Table 4*) has showed the following results. Children with a common specific process had an increase in dysproteinemia, which was manifested by a decrease in albumin levels by 9 % (P < 0.05) and an increase in the levels of β- and γ-globulins in 1.3 times (P < 0.05). In this context, an increase in the inflammatory specific process activity was determined, indicating an increase in the level of α_1-globulin in 1.3 times (P < 0.05).

DUC was also calculated for all protein fractions parameters. It has been established that DUC for albumin indicators, β- and γ-globulin values were up to 1.0 (0.16, 0.13 and 0.37 respectively), indicating their high informativeness for diagnosis. The informativeness of the α_1- and α_2-globulin indices was average, since their DUC were 1.11 and 4.49 respectively.

The investigation of correlation between levels of Ig content and protein fractions parameters (*Table 5*) made it possible to establish that children with NDTB at the beginning of IF AMBT had a decrease in albumin levels which was associated with an increase in IgE, A, and G levels. The growth in β-globulin levels was associated with an increase in levels of IgA and G, and γ-globulins IgE, M and G.

Conclusions

1. Children with NDTB, at the beginning of the IF AMBT had a significant increase in IgE and A levels in 2.1 and 1.2 times, respectively. With an increase in the specific process prevalence and destruction appearance there was a significant increase in the IgG level in 1.2 times. Direct correlation of IgE and IgA, IgA and IgM, IgM and IgG in the disseminated process, and IgA, IgM levels in the local process has been established.

2. A reliable correlation between the decrease in the BCG post-vaccination sign size and the increase in IgE content has been found which can be a prognostic factor in the evaluation of post-vaccination immunity.

3. The activation of immune system cellular component is determined among the children as evidenced by a significant increase in albumins level in 1.5 times against the background of specific inflammatory process low activity (levels of α_1- and α_2-globulins were within the age range). There is a significant increase in dysproteinemia (a decrease in albumin levels by 9 % and an increase in β- and γ-globulins levels in 1.3 times) and specific inflammatory process activity (an increase in α_1-globulin levels in 1.3 times) with the increase in the specific process prevalence and destruction appearance.

4. It has been established that the decrease in the albumin level is associated with the growth in IgE, A and G levels; the growth in β-globulin levels is associated with the growth in IgA and G levels, and with IgE, M and G – in γ-globulins.

5. It has been found that IgA, M and G and the protein fractions parameters – albumins, β- and γ-globulins are significant and highly informative for the immune changes diagnosis among children with NDTB.

Prospects for further researches. The revealed changes are the basis for the development of rationally directed immunocorrective therapy among children with NDTB, and it will contribute to improvement of treatment effectiveness.

References

[1] Belogortseva, O. I. (2014). Epidemiolohichna sytuatsiia shchodo tuberkulozu u ditei v Ukraini ta shliakhy udoskonalennia nadannia protytuberkuloznoi dopomohy ditiam [The epidemiological situation of tuberculosis in children in Ukraine and ways to improve TB care to children]. *Sovremennaya pediatriya*, 5, 22–26. [in Ukrainian].

[2] Bilogortseva, O. I., Pobedonna, G. P., Rekalova, O. M., Dotsenko, Ya. I., Koposova, I. V., & Firsova, A. P. (2015). Osoblyvosti stanu imunitetu u ditei, khvorykh na vpershe diahnostovanyi tuberkuloz [Peculiarities of immune status in children with newly diagnosed tuberculosis]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 3, 20–24. [in Ukrainian].

[3] Ckvitinidze, S., Ahvlediani, L., Khukhunaishvilli, R., Koridze, M., & Nagervadze, M. (2012). Uroven' immunoglobulinov IgM, IgG i IgA pri tuberkuleze legkih [The level of immunoglobulins IgM, IgG and IgA for pulmonary tuberculosis]. *Allergologiya i immunologiya*, 13(3), 249–251. [in Russian].

[4] Vivchar, I. S., & Zaletskiy, N. P. (2013). Korrelyacionnye svyazi pokazatelej immunnogo i citokinovogo statusa u detej i podrostkov, bol'nykh tuberkulezom legkikh [Correlation of indicators immune and cytokine status in children and adolescents with pulmonary tuberculosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 6. Retrieved from: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11059 (data obrashhenija: 03.09.2017). [in Russian].

[5] Moroz, I. A. (2001). Opredelenie belkov syvorotki krovi u bol'nykh tuberkulezom. [Determination of serum proteins in patients with tuberculosis]. *Laboratornaya diagnostika tuberkuleza,* 150–169. [in Russian].

[6] Kozhakhmetova, D. K., Maukayeva, S. B., Nuralinova, G. I., Tusupova, K. N., Kuanysheva, S. G., & Kudaybergenova, N. K. (2014). Ocenka diagnosticheskoj znachimosti immunologicheskikh testov pri khronicheskom subkompensirovannom brucelleze [Evaluation of significance of immunological tests at chronic subcompensative brucellosis]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 6, 43–44. [in Russian].

Information about authors:
Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Mironchuk Yu. V., MD, Teacher Trainee, Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Lytvynenko O. S., Assistant, Department of Pharmacology and Medical Formulation; Category I Specialist, Educational Medical-Laboratory Centre, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Мирончук Ю. В., викладач-стажист каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Литвиненко О. С., асистент каф. фармакології і медичної рецептури, спеціаліст І категорії Навчального медико-лабораторного центру, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Мирончук Ю. В., преподаватель-стажер каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Литвиненко Е. С., ассистент каф. фармакологии и медицинской рецептуры, специалист I категории Учебного медико-лабораторного центра, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 26.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2017

UDC: 616-053.31-056.253:612.6 ''450*1''

Physical growth and development characteristics of low-birth-weight infants

T. Ye. Shumna, T. O. Levchuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Purpose. The analysis of low-birth-weight infants' physical growth and development indices (weight of body, length of body, head circumference) on standard curves for timely diagnosis and correction of their health changes.

Materials and methods. The retrospective analysis of 1389 children's development case histories (form № 112) was carried out. Physical growth and development indices (weight of body, length of body, head circumference) were estimated in 41 children who were born with a body weight between 1500–2499 grams and in 17 healthy children who at birth weighted 2500 and over. Four groups were formed: the I group – 10 premature children (32.9 ± 0.6 weeks of gestation) with body weight of 1500–1999 g (1775 ± 48.77 g); the II group – 14 premature children (34.43 ± 0.39 weeks of gestation) with birth weight of 2000–2499 g (2205.71 ± 37.71 g); the III group – 17 full-term newborn (38.00 ± 0.23 weeks of gestation) with intrauterine growth retardation with body weight of 2320.59 ± 42.99 g; the IV comparison group – 17 healthy children (39.00 ± 0.27 weeks of gestation) with birth weight of 3347.14 ± 84.12 g. For physical development of premature children assessment we used Fenton growth chart for preterm infants. Physical development assessment of full-term infants was carried out according to the World Health Organization recommendations.

Results. Children with intrauterine growth retardation made up a risk group for the physical disorders development (weight deficit or overweight). Dynamics of physical development indicators (monthly weight and length of body growth) in premature infants with birth weight of 1500–1999 g is similar to the ones of full-term healthy babies. The physical development of children born with a weight of more than 2000 g and children with intrauterine growth retardation was characterized by the same growth rate of body weight and length indicators within the first year of life.

Conclusions. In neonatologists, pediatricians and family doctors practice for valid assessment of children physical development born preterm with low birth weight, it is necessary to use the Fenton growth chart for preterm infants up to the age of 40 weeks in some cases up to 50 weeks.

Key words: physical growth, body weight and measures, children.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 91–96

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122118

E-mail: tshumnaya72@gmail.com

Характеристика фізичного розвитку дітей першого року життя, які народжені з малою масою тіла

Т. Є. Шумна, Т. О. Левчук

Мета роботи – аналіз показників фізичного розвитку (маси тіла, довжини тіла, обводу голови) на першому році життя дітей, які народжені з малою масою тіла, для своєчасної діагностики та корекції змін стану їхнього здоров'я.

Матеріали та методи. Здійснений ретроспективний аналіз 1389 історій розвитку дітей (форма 112) та оцінені показники фізичного розвитку на першому році життя в 41 дитини, які народились із масою тіла 1500–2499 г, і 17 здорових дітей, які при народженні мали масу тіла 2500 г і більше. Сформували 4 групи: I – 10 дітей, які народжені передчасно на 32,9 ± 0,6 тижня гестації з масою 1500–1499 г (1775 ± 48,77 г); II група – 14 дітей, які передчасно народжені на 34,43 ± 0,39 тижня гестаційного віку, з масою 2000–2499 г (2205,71 ± 37,71 г); III – 17 доношених дітей, які народжені на 38,00 ± 0,23 тижня гестації з затримкою внутрішньоутробного розвитку та масою до 2320,59 ± 42,99 г; IV група порівняння – 17 доношених здорових дітей, які народжені на 39 ± 0,27 тижня гестації з масою 3347,14 ± 84,12 г. Для оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених дітей ми використовували діаграми Фентона для недоношених дітей. Оцінювали фізичний розвиток доношених дітей відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я згідно з клінічним протоколом медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008 р. № 149).

Результати. Діти з затримкою внутрішньоутробного розвитку становили групу ризику щодо розвитку порушень фізичного розвитку (дефіциту маси або надмірної маси тіла). Динаміка показників фізичного розвитку (щомісячної прибавки маси та довжини тіла) дітей, які народжені передчасно з масою 1500–1999 г, подібна до показників доношених здорових дітей. Фізичний розвиток дітей, які народжені з масою понад 2000 г, і дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку характеризувався однаковими темпами зростання показників маси та довжини тіла на першому році життя.

Висновки. У практиці неонатологів, педіатрів і лікарів сімейної медицини для коректного оцінювання фізичного розвитку дітей, які народжені передчасно з малою масою тіла, треба використовувати діаграми Фентона до досягнення скорегованого віку 40–50 тижнів.

Ключові слова: фізичний розвиток, маса тіла, довжина тіла, обвід голови, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 91–96

Характеристика физического развития детей первого года жизни, родившихся с низкой массой тела

Т. Е. Шумная, Т. О. Левчук

Цель работы – анализ показателей физического развития (массы тела, длины тела, окружности головы) на первом году жизни детей, родившихся с низкой массой тела, для своевременной диагностики и коррекции изменений состояния их здоровья.

Ключевые слова: физическое развитие, масса тела, длина тела, окружность головы, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 91–96

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировали 1389 историй развития детей (форма 112) и оценили показатели физического развития на первом году жизни у 41 ребенка, которые родились с массой тела 1500–2499 г, и у 17 здоровых детей, родившихся с массой тела 2500 г и более. Сформировали 4 группы: I – 10 преждевременно родившихся детей на 32,9 ± 0,6 недели гестации с массой 1500–1999 г (1775 ± 48,77 г); II группа – 14 преждевременно родившихся детей на 34,43 ± 0,39 недели с массой (2000–2499 г) 2205,71 ± 37,71 г; III группа – 17 доношенных детей, родившихся на 38,00 ± 0,23 недели гестации с задержкой внутриутробного развития и массой 2320,59 ± 42,99 г; IV группа сравнения – 17 доношенных здоровых детей, родившихся на 39 ± 0,27 недели гестации с массой 3347,14 ± 84,12 г. Для оценки физического развития преждевременно рожденных детей мы использовали диаграммы Фентона для недоношенных детей. Оценка физического развития доношенных детей проводилась согласно рекомендациям Всемирной организации охраны здоровья и клиническому протоколу медицинского наблюдения за здоровым ребенком до 3 лет (приказ Министерства здравоохранения Украины от 20. 03. 2008 г. № 149).

Результаты. Дети с задержкой внутриутробного развития составили группу риска по развитию нарушений физического развития (дефицита массы или чрезмерной массы тела). Динамика показателей физического развития (ежемесячная прибавка массы и длины тела) преждевременно родившихся детей с массой 1500–1999 г подобна показателям доношенных здоровых детей. Физическое развитие детей, родившихся с массой более 2000 г, и детей с задержкой внутриутробного развития характеризовалось одинаковыми темпами увеличения показателей массы и длины тела на первом году жизни.

Выводы. В практике неонатологов, педиатров и врачей семейной медицины для корректной оценки физического развития детей, родившихся преждевременно с низкой массой тела, необходимо использовать диаграммы Фентона до достижения скорректированного возраста 40–50 недель.

Introduction

Child welfare from birth remains one of the urgent pediatrics problems and the most important element of socio-economic and socio-cultural development of any country [1,2]. Special monitoring needs to be given to children born with low body weight, because even after the neonatal period morbidity rates are 2–10 times higher than the rates of children born with normal birth weight [2]. Newborn child with low body weight is a baby born with weight less than 2500 grams, regardless of gestational age at birth [3]. About 10 % of children are born with body weight below 2500 grams, and 50 % of these children were born prematurely, in other words a childbirth happens earlier than 37 weeks and 28.7 % is with intrauterine growth retardation or with low weight in relation to gestational age [4]. This category of children morbidity exceeds 3 times the morbidity of newborns with body weight at birth more than 2500 grams. Also, every third child who has such problems faces decrease in physical development in future [5]. That is why to assess physical development of such children, it is recommended to use Fenton growth chart for preterm infants [6]. It contains more accurate indicators of physical development of children up to 30 weeks and over 36 weeks of gestation and better reflects the growth rate of premature infants. And only after 10 weeks of postnatal age physical development of a child can be assessed by schedules of body length and weight in accordance to age, regulated in Ukraine by the Ministry of Health Care Order № 149 dated 20/03/2008 [7]. The influence of the physical development dynamics of children born with low body weight on their further development and morbidity is absolutely proved [8]. The level of physical development in childhood is one of the objective indicators of health condition, because it is a dynamic process of growth and biological maturation of child in a particular period of life. A deviation from the norm of physical development may be the first sign of a disease or functional impairment. The most reliable indicator of child physical development is measurement of body weight and length as well as of head circumference. Fenton growth chart for premature infants are used to evaluate the physical development of premature babies. To assess the physical development of normal infants the recommendations of the World Health Organization are used [6,7]. Thus, the correct measurement of body weight, body length and head circumference with a mark of specified indexes on standard curves allows to perform appropriate monitoring and to detect child insufficient or excessive growth timely.

Purpose

The analysis of low-birth-weight infants' physical growth and development indices (weight of body, length of body, head circumference) on standard curves for timely diagnosis and correction of their health change

Materials and methods

The retrospective analysis of 1389 children's development case histories (form № 112) was carried out. Physical growth and development indices (weight of body, length of body, head circumference) in 58 children (28 boys and 30 girls) were studied: n 41 children who were born with a body weight between 1500–2499 grams and 17 healthy children who at birth weighted 2500 and over. Four groups were formed: the I group – 10 premature children (32.9 ± 0.6 weeks of gestation) with body weight of 1500–1999 g (1775 ± 48.77 g); the II group – 14 premature children (34.43 ± 0.39 weeks of gestation) with birth weight of 2000–2499 g (2205.71 ± 37.71 g); the III group – 17 full-term newborn (38.00 ± 0.23 weeks of gestation) with intrauterine growth retardation with body weight of 2320.59 ± 42.99 g; the IV comparison group – 17 healthy children (39.00 ± 0.27 weeks of gestation) with birth weight of 3347.14 ± 84.12 g. For physical development of premature children assessment we used Fenton growth chart for preterm infants. Weight and length of body, head circumference in children born premature were determined [6]. Physical development assessment of full-term infants was carried out according to the World Health Organization recommendations. We studied weight, body length and head circumference in infants every month [7].

Statistical processing of data was carried out using conventional variational statistical methods using a licensed software package Statistica for Windows 6.1.RU, serial number AXXR712D833214SAN5. We checked the distribution of quantities using the Shapiro–Wilk test. We used parametric statistical methods for normal distribution: the mean (M) and standard deviation (SD) or standard error of mean (m), the Student's t-test; nonparametric statistical methods: the «2 × 2 Table», the χ^2 criterion, the Mann–Whitney U-test. Differences $P < 0.05$ were considered statistically significant [9].

Results and discussion

Also indexes of premature children physical development were evaluated according to the Fenton growth chart for preterm infants [6]. Assessment in accordance with the Fenton growth chart has been carried out up to the postconceptual children's age of 50 weeks. Children of the first group have been assessed by the Fenton growth chart up to three months of calendar age, children of the second group have been assessed up to two months of calendar age.

Thus, after born, 100 % of children of the I group at birth had normal weight according to gestation period. In the II group it has been observed that 85.71 % of children had normal weight, 7.14 % had accelerated growth and 7.14 % had physical developmental impairment. Also, we made an assessment of children physical growth using the World Health Organization (WHO) recommendations for medical supervision of a healthy child under the age of 3 years (Weight at Age, Girls and Weight at Age, Boys) [7]. Thus, 100 % of the I observation group children had extremely low body weight at birth (the mass of body below 3 standard deviations); 92.86 % of the II group children had low weight (the mass of body below 2 standard deviations) and 7.14 % had normal weight. Mass normalization among children of the I group took place at 8 months and among children of the II group took place at 4 months (*Table 1, 2*).

Among children of the III group 52.94 % had lack of weight at birth, 11.77 % had extremely low birth weight, 35.29 % had normal weight at birth. 88.24 % of the III group children had body weight within the age norm at 12 months, about 6 % had lack of weight and 5.88 % made up a risk group for excess weight development (*Table 3*).

Table 1. Comparative characteristics of physical growth of children born with body weight between 1500–1999 grams

Age (month)	Fenton growth chart for preterm infants			The recommendations for healthy child		
	Delay postnatal growth	Norm	Accelerated growth	Norm	Low growth	Very low growth
0	0 %*	100 %*	0 %	0 %*	0 %	100 %*
1	0 %*	90 %*	10 %	0 %*	71.42 %*	28.57 %
2	0 %*	100 %	0 %	71.43 %	14.29 %	14.29 %
3	0 %*	100 %	0 %	75 %	8.33 %	16.67 %
4	–**	–**	–**	87.5 %	12.5 %	0 %
5	–**	–**	–**	80 %	20 %	0 %
6	–**	–**	–**	80 %	20 %	0 %
7	–**	–**	–**	80 %	20 %	0 %
8	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
9	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
10	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
11	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
12	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %

*: comparison of children physical growth method of evaluation ($P < 0.05$);
**: assessment in accordance with the Fenton growth chart had been carried out up to the postconceptual children's age of 50 weeks.

Table 2. Comparative characteristics of physical growth of children born with body weight between 2000–2499 grams

Age (month)	Fenton growth chart for preterm infants			The recommendations for healthy child		
	Delay postnatal growth	Norm	Accelerated growth	Norm	Low growth	Very low growth
0	7.14 %*	85.71 %*	7.14 %	7.14 %*	92.86 %*	0 %
1	0 %*	100 %*	0 %	72.73 %*	27.27 %*	0 %
2	0 %	100 %	0 %	100 %	0 %	0 %
3	–**	–**	–**	90 %*	10 %	0 %
4	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
5	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
6	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
7	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
8	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
9	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
10	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
11	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %
12	–**	–**	–**	100 %	0 %	0 %

*: comparison of method of evaluation of physical growth of children ($P < 0.05$);
**: assessments in accordance with the Fenton growth chart had been carried out up to the postconceptual children's age of 50 weeks.

Table 3. Physical growth of small-for-gestation age infants

Age (month)	The recommendations for healthy child				
	Norm	Low growth	Very low growth	Possible excessive growth	Excessive growth
0	35.29 %	52.94 %	11.77 %	0 %	0 %
1	35.29 %	58.82 %	5.88 %	0 %	0 %
2	52.94 %	42.18 %	5.88 %	0 %	0 %
3	58.82 %	35.29 %	5.88 %	0 %	0 %
4	76.47 %	17.66 %	5.88 %	0 %	0 %
5	94.11 %	0 %	5.88 %	0 %	0 %
6	82.35 %	11.77 %	0 %	0 %	0 %
7	82.35 %	0 %	5.88 %	11.77 %	0 %
8	82.35 %	0 %	5.88 %	11.77 %	0 %
9	88.24 %	0 %	0 %	5.88 %	5.88 %
10	94.11 %	0 %	0 %	5.88 %	0 %
11	88.24 %	0 %	5.88 %	5.88 %	0 %
12	88.24 %	0 %	5.88 %	5.88 %	0 %

Table 4. Mean (M) of weight gain (g), standard error (±m)

Age (month)	Groups			
	I	II	III	IV
1	1164.28 ± 84.09^{3*,4*}	1200.0 ± 79.48^{3*,4*}	950.67 ± 96.32^{1*,2*,4*}	1065.71 ± 97.51^{1*,2*,3*}
2	1014.0 ± 241.30^{2*,3*,4*}	1050.0 ± 113.07^{1*,4*}	1038.28 ± 103.40^{1*,4*}	933.3 ± 44.95^{1*,2*,3*}
3	1055.00 ± 261.44^{2*,3*,4*}	650.0 ± 230.05^{1*,3*,4*}	790.83 ± 53.11^{1*,2*}	755.83 ± 55.15^{1*,2*}
4	770.00 ± 271.85^{3*,4*}	850.0 ± 113.03^{1*,4*}	891.82 ± 92.66^{1*,4*}	583.33 ± 64.35^{2*,3*}
5	670.0 ± 50.66^{2*,3*,4*}	500.0 ± 61.01^{1*,4*}	516.0 ± 173.51^{1*,4*}	538.89 ± 42.31^{1*,2*,3*}
6	325.0 ± 275.00^{*,3*,4*}	600.0 ± 86.02^{1*,4*}	775.45 ± 95.48^{1*,4*}	555.56 ± 65.32^{1*,2*,3*}
7	320.0 ± 53.54^{2*,4*}	500.0 ± 114.54^{1*,3*,4*}	410.11 ± 114.30^{2*}	445.46 ± 71.49 ^{1*,2*}
8	393.33 ± 38.44^{2*,3*}	300.0 ± 96.69^{1*,3*,4*}	576.67 ± 95.32^{1*,2*,4*}	375.03 ± 68.79 ^{2*,3*}
9	436.32 ± 75.06^{2*,3*}	200.0 ± 69.72^{3*,4*}	254.44 ± 155.74^{2*,4*}	462.50 ± 88.01^{2*,3*}
10	310.06 ± 75.03^{3*}	400.0 ± 119.02^{4*}	448.0 ± 311.05^{1*,2*,4*}	292.87 ± 85.56^{2*,3*}
11	490.98 ± 168.55^{2*,3*}	200.1 ± 76.32^{1*,4*}	168.2 ± 67.07^{1*,4*}	510.0 ± 176.35^{2*,3*}
12	310.87 ± 98.78^{3*,4*}	350.0 ± 150.0^{3*,4*}	293.33 ± 44.85^{1*,2*}	250.0 ± 104.08^{1*,2*}

$^{1*, 2*, 3*, 4*}$: comparison of the 1st, 2nd, 3rd, 4th groups of children (P < 0.05).

Table 5. Mean (M) of weight (g), standard error (± m)

Age (month)	Groups			
	I	II	III	IV
0	1775.0 ± 48.77^{2*,3*,4*}	2205.71 ± 37.71^{1*,3*,4*}	2320.58 ± 42.99^{1*,2*,4*}	3347.14 ± 84.00^{1*,2*,3*}
1	2964.28 ± 97.51^{2*,3*,4*}	3316.15 ± 62.41^{1*,3*,4*}	3296.66 ± 108.5^{1*,2*,4*}	4485.71 ± 127.03^{1*,2*,3*}
2	4655.72 ± 225.77^{2*,3*,4*}	4430.0 ± 156.92^{1*,3*,4*}	4176.66 ± 158.71^{1*,2*,4*}	5412.50 ± 171.01^{1*,2*,3*}
3	4960.67 ± 225.77^{4*}	5313.64,0 ± 202.94^{4*}	5090.66 ± 167.82^{4*}	6230.00 ± 178.48^{1*,2*,3*}
4	5601.67 ± 220.76^{2*,3*,4*}	5947.27 ± 128.23^{4*}	5738.18 ± 213.80^{4*}	6729.16 ± 210.56^{1*,2*,3*}
5	6366.67 ± 425.57^{4*}	6385.71 ± 145.86^{4*}	6479.16 ± 352.34^{4*}	7215.00 ± 216.28^{1*,2*,3*}
6	6608.33 ± 162.49^{2*,3*,4*}	7022.73 ± 219.23^{1*,4*}	7096.92 ± 301.53^{1*,4*}	7769.23 ± 194.68^{1*,2*,3*}
7	6916.0 ± 141.73^{2*,3*,4*}	7722.22 ± 180.11^{1*,4*}	7742.72 ± 308.89^{1*,4*}	8265.38 ± 197,61^{1*,2*,3*}
8	7585.0 ± 385.78^{2*,3*,4*}	7925.0 ± 180.77^{4*}	7895.45 ± 339.21^{4*}	8675.00 ± 226.59^{1*,2*,3*}
9	7896.67 ± 187.33^{2*,3*,4*}	8188.89 ± 202.38^{3*,4*}	8543.00 ± 348.66^{2*}	8880.00 ± 285.89^{1*,2*}
10	8203.33 ± 249.69^{2*,3*,4*}	8450.1 ± 273.52^{1*,3*,4*}	8858 .57 ± 506.08^{1*,2*}	9465.00 ± 275.68^{1*,2*}
11	8210.0 ± 178.45^{2*,3*,4*}	8607.14 ± 150.00^{1*,4*}	8475.00 ± 418.22^{1*,4*}	9720.00 ± 396.73^{1*,2*,3*}
12	8840.0 ± 471.81^{2*,3*,4*}	9215.0 ± 156.36^{1*,4*}	9376.25 ± 400.54^{1*,4*}	9984.61 ± 242.80^{1*,2*,3*}

$^{1*, 2*, 3*, 4*}$: comparison of 1st, 2nd, 3rd, 4th group of children (P < 0.05).

As a part of the study the following results were obtained: the children of the I group at 1 month of life had normal weight according to postconceptual age in 90 % of cases and 10 % had accelerated growth, and at 2 and 3 months 100 % of children had body weight within normal limits. Among the children of the II group normal weight at birth was registered in 85.71 % of cases, accelerated growth was in 7.14 % of cases, physical developmental impairment was in 7.14 % of children, but at 1 and 2 months of life all children had normal weight.

Statistical difference between the number of boys and girls and the indicators of their physical development (body weight, length of body, head circumference) has not been found. The children were breast-fed up to the age of six months.

Results of children's weight study are presented in the *Tables 4, 5* and *Fig. 1*.

Children born prematurely (the I and II groups) at the first month of life had significantly bigger body weight then normal newborn of the IV group (1164.28 ± 84.09 g and 1200.0 ± 79.48 g against 1065.71 ± 97,51 g; P < 0.05). Small-for-gestation age infants (the III group) had significantly less weight gain (950.67 ± 96.32 g). At the second month of life normal newborn of the IV group had the smallest weight gain (933.3 ± 44.95 g against 1014.0 ± 241.30 g and 1050.0 ± 113.07 g and 1038.28 ± 103.40 g; P < 0.05).

At the third month of life children from the II group have significantly lower body weight gain in comparison with the I, III and IV groups children (650.0 ± 230.05 g against 1055.00 ± 261.44 g and 790.83 ± 53.11 g and 755.83 ± 55.15 g; P < 0.05). At the fourth month the I and IV groups and II and III groups children were observed to have identical weight gain and prematurely born children with weight ranging from 2000 g to 2499 g and children with intrauterine growth and development retardation had significantly less weight gain. At the fifth month the I and IV groups children gained body weight significantly greater than children of the II and III groups (670.0 ± 50.66 g and 538.89 ± 42.31 g against 500.0 ± 61.01 g and 516.0 ± 173.51 g; P < 0.05). Children of the I and II groups were registered to have almost the same weight. Infants born with weight less than 2000 g gained weight significantly in the sixth month (325.0 ± 275.00 g). Among the II and III groups there were no differences in children weight gain. The weight gain in infants of the I group and in healthy infants was less than in infants of the II and III groups (325.0 ± 275.00 g and 555.56 ± 65.32 g against 600.0 ± 86.02 g and 775.45 ± 95.48 g; P < 0.05). During the seventh month the lowest weight gain was in infants of the I group (320.0 ± 53.54 g) and the greatest weight gain was in infants of the II group (500.0 ± 114.54 g; P < 0.05). There was no fairly significant difference in weight gain between children of the III and IV groups. Children of the II observation group gained the lowest weight during the eighth month (300.0 ± 96.69 g against 393.33 ± 38.44 g and 576.67 ± 95.32 g and 375.03 ± 68.79 g; P < 0.05).

The small-for-gestation age infants gained weight more than those who were born premature with weight less than 2000 g, but gained weight less than normal infants. During the ninth month children of the II group gained weight least of all, and healthy infants gained weight the most. However, small-for-gestation age infants had less weight gain than healthy infants, but higher than premature babies. During the tenth month children of the III group had greater weight gain than children of the I and IV groups (448.0 ± 311.05 g against 310.06 ± 75.03 g and 292.87 ± 85.56 g; P < 0.05). But 11-month-old infants of

the II and IV groups gained weight more than children of the I and III groups (200.1 ± 76.32 g and 510.0 ± 176.35 g against 490.98 ± 168.55 g and 168.2 ± 67.07 g; P < 0.05). During this age the small-for-gestation age infants had the least weight gain. During the twelfth month the greatest body weight gain was observed among children of the I and II groups, the smallest – among children of the III and IV groups.

One-year-old infants of the II and III groups had approximately equal weight (9215.0 ± 156.36 g and 9376.25 ± 400.54 g), that was significantly greater than weight of the IV observation groups children (9984.61 ± 242.80 g) and the smallest weight had children of the I groups (8840.0 ± 471.81 g).

Also weight of normal infants was significantly higher than weight of other children groups every month. However, infants weight of the I, II and III groups also did not differ significantly at the third and at fifth months of life.

Results of children's length study are presented in the *Table 6, 7* and *Fig. 2*.

Every month the healthy babies had body length significantly greater than all children, born with low body weight. Children of the I group had significantly the lowest rates of body length within the first four months of life, but starting from the fifth month of life these children caught up with children of the II and III groups. In the first half of the first year (from the 1st up to 6th month of life) body length of full-term infants increased significantly slower than body length of children from other groups. Children with intrauterine growth and development retardation aged 7 months of life had significantly lower body length gain than other groups children (1.0 ± 0.45 cm against 2.0 ± 0.25 cm and 2.0 ± 0.5 cm and 2.0 ± 0.51 cm; P < 0.05). However, it should be mentioned that at this age children of the I, II and IV groups had equal body length gain. At the eighth month of life children of the II group were registered to have the largest body length gain (2.3 ± 0.44 cm) and the smallest length gain was among children born prematurely with a weight less than 2000 g and healthy children (1.5 ± 0.9 cm and 1.5 ± 0.75 cm). Significantly greater gain in body length at the ninth and tenth month of life was registered among healthy babies, in comparison with children born prematurely with low body weight. At the eleventh month, significantly the highest body length gain was observed among children of the I observation group (1.6 ± 0.67 cm) than among other groups, and significantly the lowest length gain was among children with intrauterine growth retardation (1.25 ± 0.43 cm). At twelve months, the indicators of body length gain were significantly the greatest among children of the III group and the smallest among prematurely born infants with weight from 2000 g to 2499 g (3.50 ± 1.1 cm against 2.78 ± 0.98 cm; P < 0.05).

At 1 year old the normal infants of the IV groups had the largest body length (75.0 ± 0.978 cm) and small-for-gestation age infants of the III group had the smallest body length (73.22 ± 0.82 cm).

Results of the head circumference study are presented in the *Table 8* and *Fig. 3*.

In the first two months of life prematurely born infants with weight less than 2000 grams had the smallest head circumference. Significantly greater head circumference was observed among healthy babies during the 6 month of life. At one year old the indicators of head circumference among prematurely born infants who had weight less than 2000 g at birth and healthy children were 46.7 ± 0.58 cm and 46.5 ± 0.65 cm. The head circumference in children born with weight of more than 2000 g and children with intrauterine growth retardation was characterized by the same indicators.

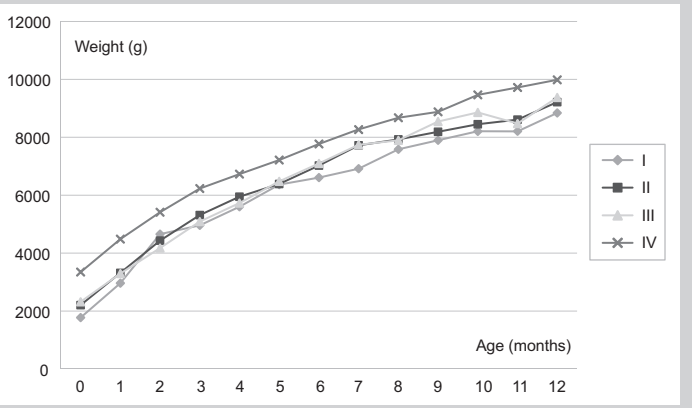


Fig. 1. Physical Growth schedule: Weight to Age.

Table 6. Mean (M) of gain in length (cm), standard error (±m)

Age (month)	Groups			
	I	II	III	IV
1	3.35 ± 0.55^{2*,4*}	6.0 ± .09^{1*,3*,4*}	3.5 ± 0.48^{2*,4*}	2.24 ± 0.92^{1*,2*,3*}
2	6.0 ± 1.53^{3*,4*}	5.5 ± 1.2^{4*}	5.0 ± 0.93^{1*,4*}	4.75 ± 1.07^{1*,2*,3*}
3	2.5 ± 0.95^{2*,4*}	3.5 ± 0.85^{1*,3*,4*}	3.0 ± 0.33^{2*,4*}	2.25 ± 0.85^{1*,2*,3*}
4	4.0 ± 0.67^{2*,3*,4*}	2.87 ± 0.56^{1*}	2.75 ± 0,8^{1*}	2.5 ± 0.48^{1*,2*,3*}
5	3.0 ± 1.1^{4*}	3.0 ± 0.41^{4*}	2.5 ± 0.91^{4*}	1.5 ± 0.5^{1*,2*,3*}
6	3.0 ± 1$^{3*, 4*}$	2.0 ± 0.5^{1*,4*}	2.5 ± 0.56^{1*,4*}	2.0 ± 0.43^{1*,2*,3*}
7	2.0 ± 0.25^{3*}	2.0 ± 0.5^{3*}	1.0 ± 0.45^{1*,2*,4*}	2.0 ± 0.51^{3*}
8	1.5 ± 0.9^{2*,3*}	2.3 ± 0.44^{1*,3*,4*}	2.0 ± 0.56^{1*,2*,4*}	1.5 ± 0.75^{2*,3*}
9	2.3 ± 0.87^{3*,4*}	2.5 ± 0.48^{3*,4*}	1.79 ± 0.27^{1*,2*,4*}	3.0 ± 1.0^{1*,2*}
10	2.89 ± 0.95^{4*}	1.5 ± 0.5^{3*,4*}	1.25 ± 0.63^{2*,4*}	3.0 ± 0.88^{1*,2*}
11	1.6 ± 0.67^{2*,3*}	1.34 ± 0.34^{1*3*}	1.25 ± 0.43 ^{1*,2*,4*}	1.50 ± 0.5^{3*}
12	2.78 ± 0.98^{2*,3*,4*}	3.23 ± 1.0$^{1*, 3*, 4*}$	3.50 ± 1.1^{1*,2*,4*}	3.0 ± 1.0^{2*,3*}

$^{1*, 2*, 3*, 4*}$: comparison of the 1st, 2nd, 3rd, 4th groups of children (P < 0.05).

Table 7. Mean (M) of length (cm), standard error (±m)

Age (month)	Groups			
	I	II	III	IV
0	42.38 ± 0.64^{2*,3*,4*}	45.38 ± 0.82^{1*,3*,4*}	47.06 ± 0.43^{1*,2*,4*}	52.53 ± 0.68^{1*,2*,3*}
1	46.58 ± 0.8^{2*,3*,4*}	49.25 ± 0.88^{1*,4*}	49.67 ± 0.92^{1*,4*}	53.75 ± 1.75^{1*,2*,3*}
2	51.67 ± 0.8^{2*,3*,4*}	54.75 ± 0.89^{1*,4*}	54.89 ± 0.62^{1*,4*}	58.50 ± 1.0^{1*,2*,3*}
3	54.29 ± 1.0^{2*,3*,4*}	57.45 ± 0.7^{1*,4*}	57.28 ± 0.67^{1*,4*}	61.30 ± 0.76^{1*,2*,3*}
4	57.50 ± 1.1^{2*,3*,4*}	60.00 ± 1.07^{1*,4*}	59.39 ± 0.47^{1*,4*}	63.60 ± 1.23^{1*,2*,3*}
5	61.25 ± 0.75^{4*}	62.50 ± 0.96^{4*}	62.37 ± 1.1^{4*}	65.66 ± 1.45^{1*,2*,3*}
6	63.33 ± 0.42^{3*,4*}	64.44 ± 0.95^{3*,4*}	64.7 ± 0.9^{1*,2*}	66.31 ± 0.79^{1*,2*,3*}
7	65.50 ± 0.5^{3*,4*}	66.60 ± 1.61^{3*,4*}	66.56 ± 0.68^{1*}	66.56 ± 0.67 ^{1*,2*,3*}
8	67.50 ± 1.2^{2*,4*}	66.9 ± 1.47^{1*,3*,4*}	67.5 ± 0.52^{2*}	69.0 ± 1.73^{1*,2*,3*}
9	68.52 ± 0.57^{3*,4*}	68.28 ± 0.97^{3*,4*}	69.38 ± 0.66^{2*,4*}	70.3 ± 0.97^{1*,2*,3*}
10	70.33 ± 0.37^{3*,4*}	69.05 ± 1.53^{3*,4*}	71.25 ± 0.81^{2*,4}	73.42 ± 1.81^{1*,2*,3*}
11	71.56 ± 0.46^{3*,4*}	70.5 ± 2.5^{3*,4*}	71.43 ± 0.59^{2*,4*}	74.0 ± 2.65^{1*,2*,3**}
12	74.60 ± 0.33^{2*,3*,4*}	73.62 ± 0.98^{1*,3*,4*}	73.22 ± 0.82^{1*,2*,4*}	75.0 ± 0.978^{1*,2*,3*}

$^{1*, 2*, 3*, 4*}$: comparison of the 1st, 2nd, 3rd, 4th groups of children (P < 0.05).

Table 8. Mean (M) of head circumference (cm), standard error (±m)

Age (month)	Groups			
	I	II	III	IV
0	29.44 ± 0.63^{2*,3*,4*}	31.0 ± 0.27^{1*,3*,4*}	32.12 ± 0.33^{1*,2*,4*}	34.0 ± 0.36^{1*,2*,3*}
1	33.79 ± 0.73^{2*,3*,4*}	35.0 ± 0.56^{1*,4*}	35.10 ± 0.36^{1*,4*}	37.0 ± 0.66^{1*,2*,3*}
2	35.8 ± 0.37^{2*,3*,4*}	38.0 ± 0.83^{1*,4*}	37.5 ± 1.44^{1*,4*}	39.0 ± 0.36^{1*,2*,3*}
3	38.08 ± 0.55^{2*,3*,4*}	38.0 ± 0.58^{1*,3*,4*}	38.23 ± 0.42^{1*,2*,4*}	40.0 ± 0.34^{1*,2*,3*}
4	38.9 ± 0.67^{2*,3*,4*}	39.5 ± 0.77^{1*,3*,4*}	38.68 ± 1.75^{1*,4*}	41.0 ± 0.38^{1*,2*,3*}
5	39.67 ± 0.46^{3*,4*}	40.5 ± 0.98^{1*,4*}	39.0 ± 0.98^{1*,4*}	41.0 ± 0.58^{1*,2*,3*}
6	41.23 ± 0.5^{2*,3*,4*}	41.0 ± 0.33^{1*,3*,4*}	42.5 ± 0.66^{1*,2*}	43.0 ± 0.35^{1*,2*,3*}
7	41.78 ± 0.4^{2*,3*,4*}	42.0 ± 0.6^{1*,4*}	42.75 ± 0.74^{1*,4*}	42.25 ± 0.25^{1*,2*,3*}
8	42.83 ± 0.6^{2*,3*}	43.11 ± 1.5^{1*,4*}	43.76 ± 0.67^{1*,4*}	42.15 ± 0.15^{1*,2*,3*}
9	43.4 ± 0.7^{3*,4*}	43.67 ± 0.67^{3*,4*}	44.0 ± 0.38^{1*,2*,4*}	43.0 ± 0.34^{1*,2*,3*}
10	45.44 ± 0.55^{2*,3*,4*}	44.21 ± 1.0^{1*,4*}	44.5 ± 0.45^{1*,4*}	44.0 ± 0.88^{1*,2*,3*}
11	46.2 ± 0.37^{3*,4*}	44.67 ± 0.50^{4*}	45.0 ± 0.33^{1*,4*}	44.5 ± 0.5^{1*,2*,3*}
12	46.7 ± 0.58^{2*,3*}	45.0 ± 0.73^{1*,4*}	45.5 ± 0.46^{1*,4*}	46.5 ± 0.65^{2*,3*}

^{1*,2*,3*,4*}: comparison of the 1st, 2nd, 3rd, 4th groups of children (P < 0.05).

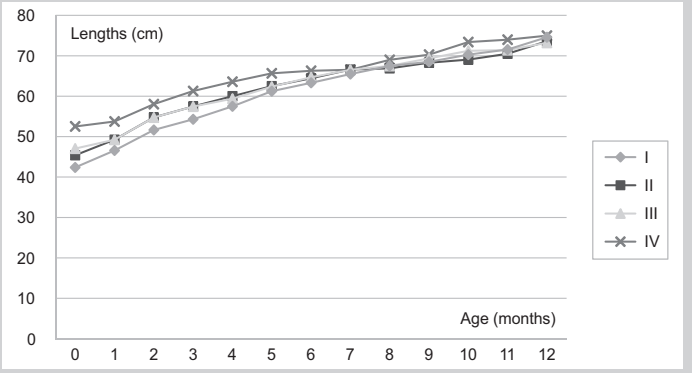


Fig. 2. Physical Growth Schedule: Length to Age.

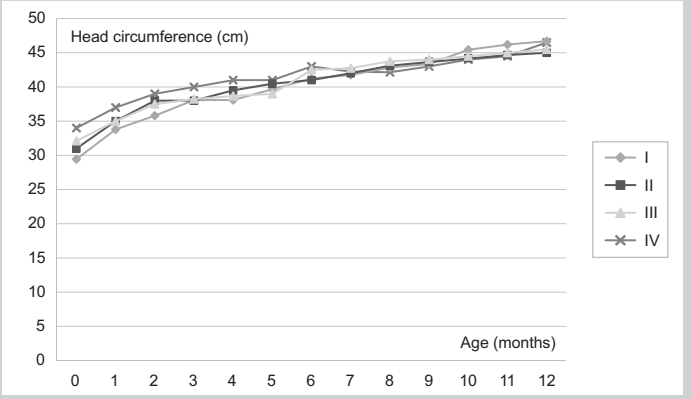


Fig. 3. Physical Growth Schedule: Head circumference to Age.

Conclusions

1. Children with intrauterine growth retardation made up a risk group of physical growth (weight deficit or overweight) disorders development.

2. Dynamics of physical development indicators (monthly body weight and length gain) in infants born prematurely with a weight between 1500–1999 grams is similar to that in normal newborns.

3. The physical development of children born with a weight of more than 2000 grams and children with intrauterine growth retardation was characterized by the same growth rate of body weight and length indicators in the first year of life.

4. In neonatologists, pediatricians and family doctors practice for valid assessment of children physical development born preterm with low birth weight, it is necessary to use the Fenton growth chart for preterm infants up to the age of 40 weeks in some cases up to 50 weeks.

References

[1] Goliuk, K. O. (2014). Suchasni aspekty problemy nedonoshenosti ta perynatalnoi patolohii [Modern aspects of problem of prematurity and perinatal pathology]. *Sovremennaya pediatria,* 2(58), 27–31 [in Ukrainian].

[2] Senatorova, H. S., Zavhorodnii, I. V., Riha, O. O., Semenova, N. V., Budianska, E. M., Boichenko, A. D., et al. (2012). *Zberezhennia zdorovia nedonoshenoi dytyny: kliniko-hihiienichnyi monitorynh [Preserving the health of a premature baby: Clinical and hygienic Monitoring].* Kharkiv [in Ukrainian].

[3] (2009). *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals*. Geneva: World Health Organization.

[4] Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects [Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects]. *Clin Med Insights Pediatrm,* 10, 67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.

[5] Bezkaravajnyj, B. A., & Solov`ev, G. A. (2012). Osobennosti kardiorespiratornoj adaptacii v malovesnykh detej v neonatal'nom periode [Features of cardiorespiratory adaptationin small children in the neonatal period]. *Z turbotoiu pro dytynu,* 4, 14–17 [in Russian].

[6] Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics,* 13, 59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.

[7] (2008) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Klinichnyi protokol medychnoho dohliadu za zdorovoiu dytynoiu vikom do 3 rokiv» vid 20.03.2008 r. №149 [The Order of the Minister of Health of the Ukraine 'Clinical protocol for medical supervision of a healthy child under 3 years of age' from March 20, 2008 №149]. [in Ukrainian].

[8] Glass, H. C., Costarino, A. T., Stayer, S. A., Brett, C. M., Cladis, F., & Davis, P. J. (2015). Outcomes for Extremely Premature Infants. *AnesthAnalg,* 120(6), 1337–51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705.

[9] Rebrova, O. Yu. (2006). Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: Media Sfera. [in Russian].

Information about authors:

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Faculty Pediatry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Levchuk T. O., MD, Department of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Левчук Т. О., лікар-педіатр, каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Левчук Т. О., врач-педиатр, каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 08.09.2017

УДК: 616.314.-089.29-635-089.22

Показники клітинного циклу букального епітелію на тлі застосування різних видів часткових знімних пластинчатих протезів

Е. В. Беляєв, М. П. Одуд, Д. А. Лисенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – дослідити стан ядерної ДНК і проліферативну активність клітин букального епітелію в пацієнтів, які мають дефекти зубних рядів і використовують часткові знімні пластинкові протези, котрі виготовлені з акрилових або термопластичних пластмас.

Матеріали та методи. Здійснили дослідження показників клітинного циклу букального епітелію в 70 осіб. Серед них – 23 пацієнти з протезуванням акриловими пластинковими протезами, 23 особи з протезуванням на основі термопластичних пластмас. Групу порівняння становили 24 клінічно здорові особи без дефектів зубних рядів. Уміст ДНК в ядрах клітин букального епітелію людини визначали методом проточної цитометрії.

Результати. Показники клітинного циклу букального епітелію групи контролю свідчать про високу інтенсивність оновлення клітин у нормі. На це вказує чималий відсоток подій, що перебували в інтервалі Sub-G1, який характеризує апоптоз, а також те, що більша частина клітин перебували в інтервалі S + G2/M. За допомогою методу проточної цитометрії виявлено, що відсоток клітин у стані апоптозу більший у пацієнтів, які користуються протезами з базисом акрилових пластмас, виявили початкові ознаки зроговіння, що підтверджує збільшення клітин в інтервалі Sub-G1, а також їхнє зменшення в інтервалі S-G2/M.

Висновки. Виявлено прямий негативний вплив протезів з акриловими базисами на складний механізм функціонування слизової оболонки порожнини рота. Відсутність негативного впливу протезів із термопластичними базисами на клітинний цикл зумовлює їхню суттєву перевагу над ЧЗПП з акриловими базисами.

Ключові слова: клітини епітелію, ДНК-цитометрія, знімні протези, апоптоз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 97–100

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122120

E-mail: mariana.odud888@gmail.com

Показатели клеточного цикла буккального эпителия на фоне применения различных видов частичных съемных пластинчатых протезов

Э. В. Беляев, М. П. Одуд, Д. А. Лысенко

Цель работы – исследовать состояние ядерной (нуклеарной) ДНК и пролиферативную активность клеток буккального эпителия у пациентов, которык имеют дефекты зубных рядов и используют частичные съемные пластиночные протезы, изготовленные из акриловых или термопластичных пластмасс.

Материалы и методы. Проведено исследование показателей клеточного цикла буккального эпителия у 70 человек. Среди них 23 пациента на фоне проведения протезирования акриловыми пластиночными протезами, 23 больных с протезированием на основе термопластичных пластмасс. Группу сравнения составили 24 клинически здоровых лица без дефектов зубных рядов. Содержание ДНК в ядрах клеток буккального эпителия человека определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. Полученные показатели клеточного цикла буккального эпителия группы контроля свидетельствует о высокой интенсивности обновления клеток в норме. На это указывает значительный процент событий, находящихся в интервале Sub-G1, характеризующий апоптоз, а также то, что больше половины клеток находились в интервале S + G2/M. С помощью метода проточной цитометрии выявлено, что процент клеток в состоянии апоптоза больше у пациентов, пользующихся протезами с базисом акриловых пластмасс, обнаружены начальные признаки ороговения, что подтверждает увеличение клеток в интервале Sub-G1, а также их уменьшение в интервале S-G2/M. При исследовании показателей клеточного цикла буккального эпителия при применении протезов с термопластичными базисами установлено, что данные протезы практически не влияли на пролиферативную активность клеток буккального эпителия по сравнению с группой с применением протезов с акриловыми базисами при длительном использовании. На это указывает практически одинаковое количество клеточных событий в интервале Sub-G1, то есть апоптоз при применении протезов с термопластичными базисами соответствовал показателям группы контроля как в раннем периоде, так и после более года использования. Также выявлены признаки анеуплоидии на фоне использования протезов с акриловыми базисами.

Выводы. Обнаружено прямое негативное влияние протезов с акриловыми базисами на сложный механизм функционирования слизистой оболочки полости рта. Отсутствие негативного влияния протезов с термопластичными базисами на клеточный цикл приводит к их существенному преимуществу над ЧЗПП с акриловыми базисами.

Ключевые слова: клетки эпителия, ДНК-цитометрия, съемные протезы, апоптоз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 97–100

Cell cycle indicators of buccal epithelial cells in the treatment of different types of removable plate partial dentures

E. V. Beliaiev, M. P. Odud, D. A. Lysenko

The purpose of the work. To investigate nuclear DNA and buccal epithelial cells proliferative activity in patients with dental defects, who use removable partial dentures plates made of acrylic or thermoplastic.

Materials and methods. The study of buccal epithelial cell cycle parameters was carried out in 70 people. Among them 23 patients were treated with acrylic dentures prostheses, 23 patients – with thermoplastic-based prostheses. The comparison

Key words: epithelium cells, DNA cytometry, overlay dentures, apoptosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 97–100

group consisted of 24 clinically healthy persons without defects in the dentition. DNA content in human buccal epithelial cells nuclei was determined by flow cytometry.

Results. The obtained indicators of buccal epithelial cell cycle of the control group indicate a high intensity of cell self-renewal in the normal range. It is suggested by a significant percentage of events occurring within the Sub-G1 range that characterizes apoptosis, as well as the fact that more than half of the cells were in the range of S + G2/M. It has been revealed by flow cytometry that the percentage of apoptosis in cells was higher in patients using acrylic dentures base plastic, showed initial signs of keratinization that was confirmed by increase in cells in the range of Sub-G1 and by their decrease in the range of S-G2/M. It has been established in the study of buccal epithelium cell cycle indicators in the dentures bases thermoplastic application that these prostheses did not affect the proliferative activity of buccal epithelial cells compared to the group using acrylic dentures bases with prolonged use. This is evident in almost the same number of cellular events ranging Sub-G1, so apoptosis in the thermoplastic dentures bases application corresponded to the control group indicators both in the early period and over a year of use.

Conclusions. The direct negative effect of prostheses with acrylic bases on the complex mechanism of the oral cavity mucous membrane functioning has been revealed. Absence of dentures bases thermoplastic negative impact on cell cycle gives them a significant advantage over removable plate partial dentures with acrylic bases.

Часткова втрата зубів – це велика медико-соціальна проблема не тільки для нашої країни, але й для більшості країн світу [1]. Причинами часткової втрати зубів найчастіше є карієс та його ускладнення, захворювання пародонта, травми. Дедалі чималу роль відіграють несприятливі антропогенні чинники, що знижують показники здоров'я населення навіть у високорозвинених країнах. Натепер розроблено багато нових сучасних методик протезування за часткової відсутності зубів, створено нові базисні та допоміжні матеріали [2]. Використання часткових знімних пластинкових протезів при заміщенні дефектів зубних рядів призводить до виражених змін слизової оболонки протезного ложа, що спричиняє погіршення стану здоров'я в пацієнтів, зменшуючи ефективність протезування [3]. Як основний матеріал для виготовлення часткових знімних пластинкових протезів найбільше поширення отримали акрилові пластмаси, котрі мають оптимальні експлуатаційні характеристики, однак під час їхнього застосування виникла проблема патологічних реакцій слизової оболонки.

Велика кількість дослідників вивчала причини несприятливого впливу знімних пластинкових протезів з акрилових пластмас на порожнину рота та організм загалом [4,5]. Дослідження здійснили з метою зменшення патологічної дії базисних матеріалів, котра зумовлена низкою факторів: токсичним, механічним, термічним, інфекційним тощо; відзначається, що ефекти зростають із терміном використання протезів. Враховуючи наявність тільки поодиноких досліджень, котрі присвячені визначенню показників клітинного букального епітелію в нормі та у разі використання часткових знімних протезів з акриловим базисом [6,7] за допомогою ДНК-цитометрії, особливо актуальним є встановлення таких показників в осіб різної статі, віку при тривалому використанні різних видів протезування.

Мета роботи

Здійснити порівняльний аналіз клітинного циклу букального епітелію в пацієнтів з інтактними зубними рядами та під час лікування часткової адентії з використанням часткових знімних пластинкових протезів з акрилових і термопластичних пластмас при різних термінах використання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідили показники клітинного циклу букального епітелію в 70 осіб. Серед них у 23 пацієнтів – на тлі протезування акриловими пластинковими протезами, у 23 хворих – із протезуванням на основі термопластичних пластмас. Групу порівняння становили 24 клінічно здорові особи без дефектів зубних рядів. Критерії виключення пацієнтів з обстеження: наявність тяжких соматичних захворювань, паління, обтяжений алергологічний анамнез, повна відсутність зубів, протезний стоматит, хронічний генералізований пародонтит у стадії загострення, відмова пацієнтів від участі в обстеженні. Поділ щодо терміну використання протезів у двох досліджуваних групах був подібним: відповідно 12 пацієнтів з акриловими протезами та 11 пацієнтів із термопластичними пластмасами мали термін використання до одного року, інші пацієнти обох груп використовували протези понад один рік.

Предметом дослідження становив букальний епітелій слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, оскільки поверхневий епітелій є основним структурно-функціональним компонентом слизової оболонки. Вміст ДНК в ядрах клітин букального епітелію людини визначали методом проточної цитометрії. Цей метод дає можливість реєструвати функціональний стан клітин, які перебувають на різних стадіях програмування клітинного апоптозу, їхню кількість, а також визначати проліферативну активність клітин [8]. Метод дав змогу з високою точністю дослідити проліферативну активність за інтервалами клітинного циклу та стан фрагментації ядерної ДНК (апоптоз) клітин букального епітелію. Для проточної цитометрії суспензію ядер із клітин букального епітелію людини отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК, аналізу плоїдності, клітинного циклу, CyStain DNA фірми Partec (ФРН), який дає можливість одночасно отримати ядерну суспензію та здійснити флуоресцентне фарбування діамідинофеніліндолом (DAPI) нуклеарної ДНК. Зразки підлягали аналізу у проточному цитометрі «PAS» фірми Partec із використанням УФ-випромінювання та засобів програмного забезпечення FloMax, шляхом виділення Sub-GOG1 ділянки на ДНК гістограмах-RN1 перед піком GOG1, яка вказує на ядра клітин із вмістом ДНК <2c. Це відсоток ядер клітин у стані апоптозу. S % + G2/M %-показник проліферації (проліферативний індекс). Чим більші його значення, тим інтенсивніша проліферація, і навпаки – чим менші значення, тим менша проліферативна активність.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось УФ-випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Розподілення

ДНК, що відбиває клітинний цикл і фрагментацію ДНК, показані на сторінці з однією гістограмою з використанням лінійної шкали.

Циклічний аналіз клітин виконувався засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, ФРН) шляхом виділення гейтів RN2 (ділянка на ДНК-гістограмі G0G1 вказує на ядра клітин із вмістом ДНК = 2c) і RN2 (ділянка на ДНК-гістограмі S + G2/M вказує на ядра клітин, в яких відбувається синтез ДНК (ДНК >2c та <4c, S) і підготовка до поділу (ДНК = 4c, G2/M) із вмістом ДНК >4c).

Результати статистично опрацювали в ліцензійному пакеті Statistica 6.1 із застосуванням непараметричних методів оцінювання. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалась, та стандартне квадратичне відхилення. Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Манна–Уітні відповідно до сучасних рекомендацій [9].

Результати та їх обговорення

Не знайшли даних про референтні значення показників клітинного циклу букального епітелію, що одержані методом ДНК-цитометрії, тому першим етапом роботи було визначення цих показників в осіб без стоматологічної патології. Показники клітинного циклу букального епітелію групи контролю свідчить про високу інтенсивність оновлення клітин у нормі (*табл. 1*).

На це вказує чималий відсоток подій, що перебували в інтервалі Sub-G1, який характеризує апоптоз, а також те, що більша частина клітин перебувала в інтервалі S + G2/M. Інтервал S + G2/M характеризує активно проліферуючу частину клітинного субстрату, який забезпечує постійне оновлення. Також варто відзначити, що менша частина клітин у групі контролю перебувала в неактивній фазі G0G1 (*рис. 1*).

Отримані нами дані, котрі характеризують клітинний цикл букального епітелію, вказують на високу активність проліферації та оновлення в нормі, що дає можливість підтримувати рівновагу слизової оболонки ротової порожнини та забезпечує нормальне її функціонування.

Суттєвим результатом став і факт відсутності гендерних відмінностей у групі контролю, що було несподіваним, враховуючи дані про розбіжності показників активності епітеліальних клітин у чоловіків і жінок.

При дослідженні цитометричних показників букального епітелію з застосуванням часткових знімних пластинкових протезів з акриловими базисами можемо констатувати суттєве ($p < 0,05$) збільшення клітинних подій в інтервалі Sub-G1 (*рис. 2*).

Це вказує на вірогідне збільшення апоптозу клітин букального епітелію на тлі застосування цього виду протезування практично на 60 % від показників групи контролю (*табл. 2*) вже до року використання протезів.

Паралельно зафіксоване вірогідне ($p < 0,05$) на 12,5 % зменшення подій в інтервалі S + G2/M щодо групи контролю, яке засвідчило про зменшення проліферативного потенціалу клітин букального епітелію.

Досліджуючи показники клітинного циклу букального епітелію при застосуванні ЧЗПП із термопластичними базисами, можемо припустити, що ЧЗПП із термопластичними базисами практично не впливали на проліферативну активність клітин букального епітелію порівняно з групою з застосуванням ЧЗПП з акриловими базисами під час тривалого використання. На це вказує практично однакова кількість клітинних подій в інтервалі Sub-G1, тобто апоптоз при застосуванні ЧЗПП із термопластичними базисами відповідав показникам групи контролю як у ранньому періоді, так і при їх використанні понад рік. Різниця між показниками становила тільки 26 %, що суттєво менше, ніж при застосуванні ЧЗПП з акриловими базисами. Також відзначимо, що у процентному відношенні різниця між показниками фази S + G2/M групи контролю становила тільки 9 %, тобто мала несуттєву тенденцію (*табл. 3*).

Відсутність негативного впливу ЧЗПП із термопластичними базисами на клітинний цикл, що виявлена

Таблиця 1. Показники клітинного циклу клітин букального епітелію групи контролю, M ± m (у %)

Інтервали клітинного циклу	Жінки (n = 12)	Чоловіки (n = 12)	Об'єднані показники (n = 24)
Sub-G1	13,56 ± 4,53	14,71 ± 4,22	15,11 ± 4,38
G0G1	15,20 ± 4,52	14,98 ± 3,44	15,12 ± 3,66
S + G2/M	65,22 ± 6,72	63,67 ± 5,54	64,47 ± 5,33

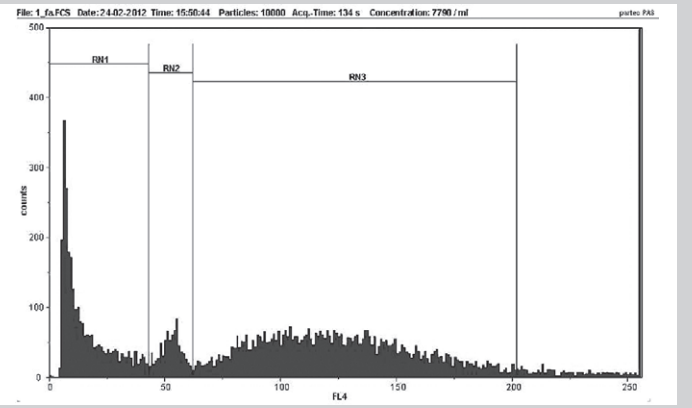


Рис. 1. Приклад проточно-цитометричного аналізу вмісту ядерної ДНК у клітинах букального епітелію здорового чоловіка. RN1 (Sub-G0G1) = 13,53 %, RN2 (G0G1) = 12,86 %, RN3 (S + G2/M) = 67,01 %.

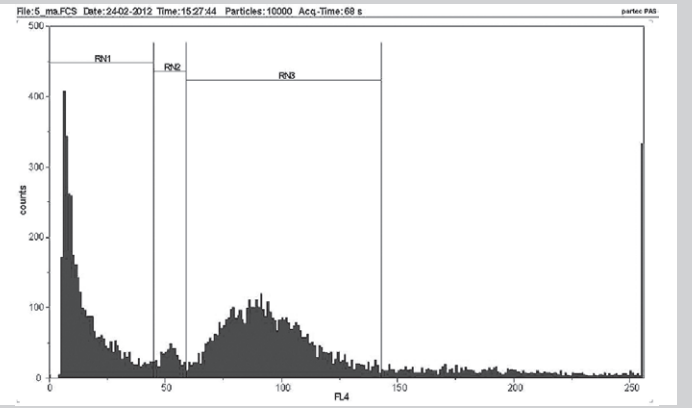


Рис. 2. Приклад проточно-цитометричного аналізу вмісту ядерної ДНК у клітинах букального епітелію чоловіка з акриловим протезом до року використання. RN1 (Sub-G0G1) = 35,04 %, RN2 (G0G1) = 4,45 %, RN3 (S + G2/M) = 47,35 %.

Таблиця 2. Показники клітинного циклу групи з застосуванням ЧЗПП з акриловими базисами, M ± m (y %)

Інтервали клітинного циклу	Група ЧЗПП з акриловими базисами (n = 23)		Група контролю (n = 24)
	До 1 року використання	Понад 1 рік використання	
Sub-G1	27,90 ± 5,34*	26,76 ± 4,78*	15,11 ± 4,38
G0G1	11,63 ± 6,12	12,43 ± 6,12	15,12 ± 3,66
S + G2/M	51,35 ± 7,38*	52,11 ± 6,45*	64,47 ± 5,33

*: відзначена статистично вірогідна різниця (p < 0,05) за критерієм Вілкоксона щодо групи контролю.

Таблиця 3. Показники клітинного циклу букального епітелію групи з застосуванням ЧЗПП із термопластичними базисами, M ± m (y %)

Інтервали клітинного циклу	Група ЧЗПП із термопластичними базисами (n = 23)		Група контролю (n = 24)
	До 1 року використання	Понад 1 рік використання	
Sub-G1	19,96 ± 3,28	18,75 ± 4,38	15,11 ± 4,38
G0G1	14,97 ± 5,38	15,34 ± 5,29	15,12 ± 3,66
S + G2/M	58,89 ± 5,92	59,39 ± 5,29	64,47 ± 5,33

методом ДНК цитометрії, надає їм суттєву перевагу над ЧЗПП з акриловими базисами. А можливі ураження ДНК, що є потенційно канцерогенними [10], обґрунтовує надання переваги у практичному застосуванні саме ЧЗПП із термопластичними базисами.

Висновки

1. Зафіксовано високу інтенсивність оновлення клітин слизової оболонки ротової порожнини в нормі зі значним відсотком подій, що перебували в інтервалі Sub-G1, який характеризує апоптоз, а більша частина клітин перебували в інтервалі S + G2/M.

2 Встановлений прямий негативний вплив застосування ЧЗПП з акриловими базисами на показники клітинного циклу клітин слизової оболонки порожнини рота.

3. Виявлено відсутність негативного впливу ЧЗПП із термопластичними базисами на клітинний цикл клітин епітелію.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення взаємозв'язку між показниками вмісту та фрагментації ДНК і тривалістю застосування протезів із різних пластичних матеріалів, визначення груп, факторів ризику потенційних ускладнень.

Список літератури

[1] WHO: Oral Health Surways basic Methods. – 4th Edition. – Geneva, 1997.
[2] Dentures for Randomised Controlled Trials / S. Dillon, T.P. Hyde // *Prosthodont Restor Dent.* – 2015. – Vol. 23(2). – P. 70–77.
[3] Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base--Literature Review / M.C. Goiato, E. Freitas, D. dos Santos et al. // Adv Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 24(4). – P. 679–686.
[4] Rashid H. Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins / H. Rashid, Z. Sheikh, F. Vohra // Eur J Dent. – 2015. – Vol. 9(4). – P. 614–619.
[5] Ata S.O. In vitro comparison of the cytotoxicity of acetal resin, heat-polymerized resin, and auto-polymerized resin as denture base materials / S.O. Ata, H. Yavuzyılmaz // J. Biomed. Mater. Res. – 2009. –Vol. 91(2). – P. 905–909.
[6] Patterns of cell death induced by eluates from denture base acrylic resins in U-937 human monoblastoid cells / M.R. Cimpan, L.I. Cressey, N. Skaug et al. // European Journal of Oral Sciences. – 2000. – Vol. 108. – P. 59–69.
[7] Evaluation of Cellular Toxicity of Three Denture Base Acrylic Resins / M. Ebrahimi Saravi, M. Vojdani, F. Bahrani // Journal of Dentistry (Tehran, Iran). – 2012. – Vol. 9(4). – P. 180–188.
[8] Detection of DNA strand breaks by flow and laser scanning cytometry in studies of apoptosis and cell proliferation (DNA replication) / Z. Darzynkiewicz, X. Huang, M. Okafuji // Methods Mol. Biol. – 2006. – №314. – P. 81–93.
[9] Rao U.K. Concepts in sample size determination / U.K. Rao // Indian J Dent Res. – 2012. – Vol. 23(4). – P. 660-4.
[10] Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy / P.W. Kämmerer, F.P. Koch, M. Santoro et al. // Oral Oncol. – 2013. – Vol. 49(5). – P. 420–6.

References

[1] (1997) WHO: Oral Health Surways basic Methods. Geneva.
[2] Dillon, S., & Hyde, T. P. (2015) Dentures for Randomised Controlled Trials. *J Prosthodont Restor Dent.,* 23(2), 70–77.
[3] Goiato, M. C., Freitas, E., dos Santos, D., de Medeiros, R., & Sonego, M. (2015) Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base-Literature Review. *Adv Clin Exp Med,* 24(4), 679–686. doi: 10.17219/acem/33009.
[4] Rashid, H., Sheikh, Z., & Vohra, F. (2015) Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins. *Eur J Dent,* 9(4), 614–619. doi: 10.4103/1305-7456.172621.
[5] Ata, S. O., & Yavuzyılmaz, H. (2009) In vitro comparison of the cytotoxicity of acetal resin, heat-polymerized resin, and auto-polymerized resin as denture base materials. *J. Biomed. Mater. Res.,* 91(2), 905–9. doi: 10.1002/jbm.b.31473.
[6] Cimpan, M. R., Cressey, L. I., Skaug, N., Halstensen, A., Lie, S. A., Gjertsen, B. T., & Matre, R. (2000) Patterns of cell death induced by eluates from denture base acrylic resins in U-937 human monoblastoid cells. *Eur J Oral Sci.*, 108(1), 59–69. doi: 10.1034/j.1600-0722.2000.00730.x.
[7] Ebrahimi Saravi, M., Vojdani, M., & Bahrani, F. (2012) Evaluation of Cellular Toxicity of Three Denture Base Acrylic Resins. *J Dent (Tehran).* 9(4), 180–188.
[8] Darzynkiewicz, Z., Huang, X., & Okafuji, M. (2006) Detection of DNA strand breaks by flow and laser scanning cytometry in studies of apoptosis and cell proliferation (DNA replication), *Methods Mol. Biol,* 314, 81–93. doi: 10.1385/1-59259-973-7:081.
[9] Rao, U. K. (2012) Concepts in sample size determination. *Indian J Dent Res.*, 23(4), 660–4. doi: 10.4103/0970-9290.107385.
[10] Kämmerer, P. W., Koch, F. P., Santoro, M., Babaryka, G., Biesterfeld, S., Brieger, J., & Kunkel, M. (2013) Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy. *Oral Oncol.*, 49(5), 420–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.12.006.

Відомості про авторів:
Беляєв Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Одуд М. П., аспірант каф. ортопедичної стоматології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Лисенко Д. А., доцент каф. внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:
Беляев Э. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедической стоматологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Одуд М. П., аспирант каф. ортопедической стоматологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Лысенко Д. А., доцент каф. внутренней медицины № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:
Beliaiev E. V., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Prosthetic Stomatology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.
Odud M. P., MD, Postgraduate Student of the Department of Prosthetic Stomatology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.
Lysenko D. A., MD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.09.2017
Після доопрацювання / Revised: 11.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 19.09.2017

УДК: 543.272.82:546.47:616.71-092.9

Комбінована дія низькодозових рівнів свинцю та цинку на кісткову тканину щурів

Е. М. Білецька, Н. М. Онул, В. В. Калінічева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Забруднення довкілля, як і раніше, залишається актуальною проблемою глобального рівня. Найбільше занепокоєння викликають важкі метали, особливо свинець, який найбільше (до 90–95 %) накопичується в кістковій тканині організму людини.

Мета роботи – встановлення типу біоефекту комбінованої дії низькодозових рівнів свинцю та цинку на щільність кісткової тканини за вмістом у ній кальцію в експерименті.

Матеріали та методи. Для експериментальних досліджень розподілили щурів лінії Wistar на 5 груп. Для визначення типу впливу свинцю та цинку на рівень кальцію в кістковій тканині стегнової кістки визначили кількість останнього методом титрування. Для оцінювання відносин низьких доз цинку зі свинцем визначили коефіцієнт комбінованої дії ($К_{кд}$) і коефіцієнт зміни ефекту комбінованої дії ($К_{зе}$).

Результати. Аналіз результатів свідчить, що тип комбінованої дії свинцю та цинку за умови їхнього впливу на щільність кісткової тканини за вмістом у ній кальцію в низьких концентраціях характеризується як антагоністичний, оскільки величина $К_{кд}$ становила 0,32–0,39. Ефект підгострої комбінованої дії в бінарних системах «ацетат свинцю – хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку» ослаблений у 2,6 і 3,1 раза відповідно.

Висновки. Тип комбінованої дії свинцю та цинку в низьких концентраціях, за умови їхнього впливу на щільність кісткової тканини щурів за вмістом у ній кальцію, котрі не перевищують поріг загальнотоксичної дії, характеризується як антагоністичний, оскільки $К_{кд}$ = 0,32–0,39. Ефект підгострої комбінованої дії в бінарних системах «ацетат свинцю – хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку» зменшується у 2,6 і 3,1 раза відповідно порівняно з ізольованим їх впливом, що свідчить про активне гальмування сполуками цинку накопичення свинцю кістковою тканиною та є особливо характерним для цитрату цинку.

Ключові слова: кальцій, свинець, цинк, елементи, кістки.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 101–104

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122121

E-mail: enbelitska@ukr.net

Комбинированное действие низкодозовых уровней свинца и цинка на костную ткань крыс

Э. Н. Белецкая, Н. М. Онул, В. В. Калиничева

Загрязнение окружающей среды по-прежнему остается актуальной проблемой глобального уровня. Наибольшее беспокойство вызывают тяжелые металлы, особенно свинец, который в наибольшей степени (до 90–95 %) накапливается в костной ткани организма человека.

Цель работы – установление типа биоэффекта комбинированного действия низкодозовых уровней свинца и цинка на плотность костной ткани по содержанию в ней кальция в эксперименте.

Материалы и методы. Для проведения экспериментальных исследований распределили крыс линии Wistar на 5 групп. Для определения типа воздействия свинца и цинка на уровень кальция в костной ткани бедренной кости определили количество последнего методом титрования. Для оценки отношений низких доз цинка со свинцом определены коэффициент комбинированного действия ($К_{кд}$) и коэффициент изменения эффекта комбинированного действия ($К_{из}$).

Результаты. Анализ полученных результатов показывает, что тип комбинированного действия свинца и цинка при их влиянии на плотность костной ткани по содержанию в ней кальция в низких концентрациях характеризуется как антагонистический, поскольку величина $К_{кд}$ составляла 0,32–0,39. Эффект подострого комбинированного действия в бинарных системах «ацетат свинца – хлорид цинка» и «ацетат свинца – цитрат цинка» ослаблен в 2,6 и 3,1 раза соответственно.

Выводы. Тип комбинированного действия свинца и цинка в низких концентрациях, при условии их влияния на плотность костной ткани крыс по содержанию в ней кальция, которые не превышают порог общетоксического действия, характеризуется как антагонистический, так как $К_{кд}$ = 0,32–0,39. Эффект подострого комбинированного действия в бинарных системах «ацетат свинца – хлорид цинка» и «ацетат свинца – цитрат цинка» уменьшается в 2,6 и 3,1 раза соответственно по сравнению с изолированным их влиянием, что свидетельствует об активном торможении соединениями цинка накопления свинца костной тканью, что особенно характерно для цитрата цинка.

Ключевые слова: кальций, свинец, цинк, элементы, кости.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 101–104

Combined effect of low dose levels of lead and zinc on bone tissue of rats

E. M. Biletska, N. M. Onul, V. V. Kalinicheva

Pollution of the environment remains a pressing problem of the global level. The greatest concern is caused by heavy metals, especially lead, which to the greatest extent – up to 90–95 % accumulates in bone tissue of the human body.

Aim. The establishment of the bioeffect type of low-dose lead and zinc combined action on bone tissue density by the calcium content in it in the experiment.

Key words: calcium, lead, zinc, elements, bone and bones.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 101–104

Materials and methods. For experimental studies Wistar rats were divided into 5 groups. To determine the type of lead and zinc effect on the calcium level in femur bone tissue the content of the latter by the titration method was identified. To evaluate the relationship between low doses of zinc and lead, the combined action coefficient and change of combined action effect coefficient were determined.

Results. The analysis of the results shows that the type of lead and zinc low concentrations combined action in their influence on bone tissue density by calcium content in it is characterized as an antagonistic, since the combined action coefficient value was 0.32–0.39. The effect of subacute combined action in binary systems "lead acetate – zinc chloride" and "lead acetate – zinc citrate" is weakened by 2.6 and 3.1 times, respectively.

Conclusions. The type of lead and zinc low concentrations combined action provided that they affect the bone tissue density of rats by calcium content in it, which do not exceed the threshold of general toxicity, is characterized as antagonistic, since the combined action coefficient = 0.32–0.39. The effect of subacute combined action in binary systems, "lead acetate – zinc chloride" and "lead acetate – zinc citrate" is reduced by 2.6 and 3.1 times, respectively, compared with their isolated effects, indicating active inhibition of bone tissue lead accumulation by zinc compounds, which is especially characteristic of zinc citrate.

Довкілля – невіддільна складова умов життєдіяльності та існування людини як із погляду прогресу, так і шкідливих його наслідків. Його забруднення, як і раніше, залишається актуальною проблемою глобального рівня, що викликає погіршення середовища проживання та якості життя і негативно впливає на стан здоров'я населення. Найбільше занепокоєння викликають важкі метали, особливо свинець, адже за даними ВООЗ 0,6 % глобального тягаря всіх хвороб зумовлено саме його впливом [14]. Дані провідних науковців із проблеми свинцевої інтоксикації свідчать: найбільше свинець (до 90–95 %) накопичується в кістковій тканині організму людини [1,8,9,11,12]. Поряд з цим відзначимо важливу роль цинку як мікроелемента в кістковому ремоделюванні, 30 % якого (від усього в організмі) кумулюється в кістковій тканині [4].

Мета роботи

Встановлення типу біоефекту комбінованої дії низькодозового рівня свинцю та цинку на щільність кісткової тканини за вмістом у ній кальцію в експерименті.

Матеріали і методи дослідження

Для експериментальних досліджень обрали статевозрілих самиць щурів лінії Wistar з масою тіла 220–270 г. У досліді використані методичні підходи, котрі відповідають сучасним міжнародним вимогам токсикологічних експериментів із використанням тварин згідно з умовами Європейської конвенції [10]. Тварини утримувались на стандартному раціоні. Сформовано 5 груп по 8 щурів у кожній. Нами змодельований комбінований вплив бінарних систем «ацетат свинцю – хлорид цинку» (4 група) та «ацетат свинцю – цитрат цинку» (5 група) та ізольований вплив ацетату свинцю (1 група), хлориду цинку (2 група) та цитрату цинку (3 група) за умов підгострого експерименту. Доза ацетату свинцю відповідала 0,05 мг/кг маси тіла, що становить майже 1/30000 LD_{50} при пероральному його введенні, та не перевищувала загальнотоксичної дії. Дози хлориду цинку та цитрату цинку становили по 1,5 мг/кг маси тіла, що в 7 разів нижче від порогу токсичності. Вводили суміші за допомогою внутрішньошлункового зонда.

Для визначення типу впливу обраних елементів на рівень кальцію в кістковій тканині стегнової кістки визначили кількість останнього методом титрування у Дніпропетровській філії ДУ «Інститут охорони ґрунтів України» «Держґрунтохорона» [3].

Для оцінювання відносин низьких доз цинку зі свинцем здійснили аналіз комбінованої дії бінарних сумішей «свинець – цинк», за допомогою коефіцієнта комбінованої дії ($К_{кд}$) згідно з методичними рекомендаціями [5]. Порівняння ефектів впливу на рівень кальцію в кістковій тканині щурів, що спостерігались за комбінованої дії металів, з ефектами ізольованої дії окремих сполук у суміші здійснили за формулою:

$$E_к >,=,< \sum E_i,$$

де $E_к$ – комбінаційний ефект;

E_i – ефект індивідуальної дії і-ої з n речовин.

Згідно з класифікацією Леве–Лазарєва визначені типи комбінованої дії за токсичністю. При $К_{кд}$ = 1 комбінована дія оцінювалась як адитивна (сумація), при $К_{кд}$ >1 – як потенціювання впливу (синергізм), при $К_{кд}$ <1 – як ефект менший за адитивний (антагонізм).

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Результати рівнів кальцію наведені як (M ± m), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Вірогідними вважали результати при $p < 0,01$.

Результати та їх обговорення

Результати, що отримали (*табл. 1*), та їхній аналіз свідчать, що вміст кальцію в кістках при ізольованому введенні цинку збільшився в 1,97–2,83 раза ($p < 0,01$), особливо під час введення цитрату цинку, порівняно з першою групою тварин, середній вміст кальцію у кістках яких становив 78,5 ± 0,08 мг/г. При комбінованому впливі бінарних систем (4 та 5 груп) рівень кальцію у середньому був вищим на 16,43–22,04 % ($p < 0,01$) від щурів 1 групи, але нижчим в 1,7–2,4 раза ($p < 0,01$) від тварин, яким вводили різні сполуки цинку ізольовано. Порівнюючи результати між 4 та 5 групами, виявили, що рівень кальцію в кістковій тканині вищий на 4,8 % у тварин, яким у комбінації з ацетатом свинцю вводили й цитрат цинку.

Кількісне оцінювання характеру комбінованої дії бінарної суміші «свинець – цинк» за показниками вмісту

кальцію в кістковій тканині наведено на *рисунку 1*. Аналіз результатів свідчить, що тип комбінованої дії свинцю та цинку в низьких концентраціях, які не перевищують поріг загальнотоксичної дії, за умови їхнього впливу на щільність кісткової тканини за вмістом у ній кальцію, характеризується як антагоністичний, оскільки величина $К_{кд}$ становила 0,32–0,39.

За допомогою коефіцієнта зміни ефекту комбінованої дії ($К_{зе}$), який аналізувався як відношення комбінаційного ефекту впливу суміші металів до суми ефектів індивідуальної дії і-ої з n речовин у суміші, здійснили оцінювання кратності послаблення (посилення) комбінованого ефекту дії бінарних сумішей металів.

Так, аналіз типу дії цих металів на щільність кісткової тканини за вмістом у ній кальцію та отримані нами результати [2] експериментальних досліджень свідчать про ефект біоантагонізму в системі «свинець – цинк» в умовах їхнього низькодозового впливу на вміст кальцію в кістковій тканині, що підтверджує остеопротекторні властивості цинку за умови свинцевої інтоксикації.

Ефект підгострої комбінованої дії в бінарних системах «ацетат свинцю – хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку» ослаблений у 2,6 і 3,1 раза відповідно та свідчить про зниження токсичного впливу свинцю в дозі 0,05 мг/кг на кісткову тканину за одночасного введення органічних і неорганічних форм цинку в дозі 1,5 мг/кг, що особливо характерно при введенні цитрату цинку.

Отже, результати, що отримали, їхнє взаємопорівняння, аналіз і зіставлення з даними наукової літератури дають можливість висунути певні припущення. Так, встановлений біоефект антагонізму свинцю та цинку тотожні даним A. Cantoral, M. M. Téllez-Rojo, T. Shamah Levy [7], які виявили вплив свинцю на зріст мексиканських дітей за станом цинкового статусу, оскільки цинк є ключовим фактором, який може пом'якшити негативний вплив свинцю на кісткову тканину внаслідок антагоністичних взаємовідносин між елементами. Про біоантагоністичні взаємовідносини між свинцем і цинком роблять висновки й B. Pemmer, A. Roschger, A. Wastl [13], за результатами їхнього дослідження просторового розподілу мікроелементів цинку, стронцію та свинцю в кістковій тканині людини, в якому вивчались рівні цих елементів та їх кореляція зі ступенем мінералізації. Різноспрямованість дії свинцю та цинку висвітлена й іншими авторами, які визначали їхні рівні в кістковій і хрящовій тканині з дальшим аналізом механізму їх впливу [6].

Отже, встановлені нами біоантагоністичні взаємовідносини між свинцем і цинком кореспондуються з дослідженнями інших науковців.

Висновки

1. Тип комбінованої дії свинцю та цинку в низьких концентраціях, що не перевищують поріг загальнотоксичної дії, на щільність кісткової тканини щурів за вмістом у ній кальцію, характеризується як антагоністичний, оскільки $К_{кд}$ = 0,32–0,39.

2. Ефект підгострої комбінованої дії в бінарних системах «ацетат свинцю – хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку» зменшується у 2,6 і 3,1 раза відповідно порівняно з ізольованим їхнім впливом, а це свідчить про активне гальмування сполуками цинку накопичення свинцю кістковою тканиною з ефективнішою дією цитрату цинку.

Таблиця 1. Вміст кальцію в кістковій тканині щурів (M ± m)

П/п групи	Розчини, що вводились тваринам	Результати, що отримали, мг/г
1	ацетат свинцю (Pb_a)	78,5 ± 0,08
2	хлорид цинку (Zn_x)	155,0 ± 0,99*
3	цитрат цинку/($Zn_ц$)	222,2 ± 3,0*
4	ацетат свинцю (Pb_a) + хлорид цинку (Zn_x)	91,4 ± 0,24*,#,°
5	ацетат свинцю (Pb_a) + цитрат цинку/($Zn_ц$)	95,8 ± 0,3*,#,°

*: p < 0,01 щодо першої групи; #: p < 0,01 щодо другої групи; °: p < 0,01 щодо третьої групи за t-критерієм Стьюдента.

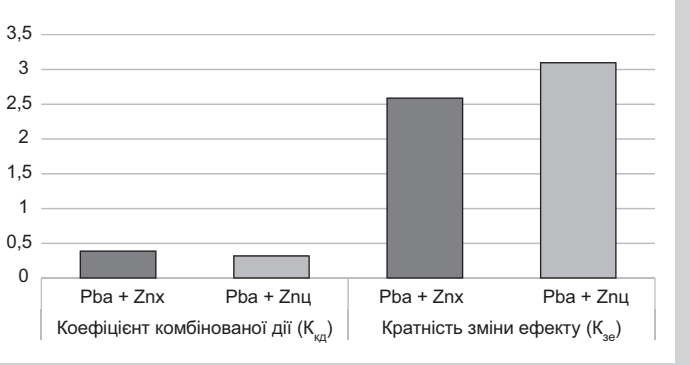


Рис. 1. Кількісне оцінювання характеру комбінованої дії бінарної суміші «свинець – цинк» за показниками вмісту кальцію в кістковій тканині.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні рівня свинцю, цинку, кадмію, міді з дальшим аналізом взаємодії цих елементів у кістковій тканині.

Список літератури

[1] Белецкая Э.Н. Формирование остеопатий: эколого-гигиенические аспекты проблемы на современном этапе / Э.Н. Белецкая, О.В. Безуб, В.В. Околова // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20. – №2. – С. 100–108.

[2] Білецька Е.М. Порівняльна оцінка біопротекторної дії цинку в органічній та неорганічній формі на остеотропність свинцю в експериментальних умовах / Е.М. Білецька, Н.М. Онул, В.В. Калінічева // Медичні перспективи. – 2016. – Т. 21. – №4. – С. 123–129.

[3] ГОСТ 26570-95 Межгосударственный стандарт. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения кальция.

[4] Дыдыкина И.С. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее / И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, А.В. Наумов // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №7. – С. 388–390.

[5] Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу: (МВ 1.1.5.088-02) / МОЗ України. – Київ, 2002. – 40 с.

[6] Differential accumulation of lead and zinc in double-tidemarks of articular cartilage / A. Roschger, J.G. Hofstaetter, B. Pemmer et al. // Osteoarthritis and Cartilage. – 2013. –Vol. 21. – №11. – P. 1707–1715.

[7] Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children / A. Cantoral, M.M. Téllez-Rojo, T. Shamah Levy et al. // Environ Health. – 2015. – Vol. 14. – P. 95.

[8] Effects of fluoride and cadmium coexposure on bone in male rats / X. Chen, B. Qin, X. Li, et. al. // Biol Trace Elem Res. – 2013. – Vol. 154. – P. 396–402.

[9] Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation / H. Lu, G. Yuan, Z. Yin, et. al. // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7. – P. 640–647.

[10] European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. – Strasburg, 1986. – 53 p.

[11] Kupraszewicz E. Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model / E. Kupraszewicz, M.M. Brzóska // Chem Biol Interact. – 2013. – Vol. 203. – Issue 2. – P. 486–501.
[12] Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination / S. Dai, Z. Yin, G. Yuan et al. // Environ Toxicol Pharmacol. – 2013. – Vol. 36. – Issue 3. – P. 1207–1216.
[13] Spatial distribution of the trace elements zinc, strontium and lead in human bone tissue / B. Pemmer, A. Roschger, A. Wastl et al. // Bone. – 2013. – Vol. 57. – №1. – P. 184–193.
[14] Ten chemicals of major public health concern. WHO. Access mode: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/.

References

[1] Biletska, E. M., Bezub, O. V., & Okolova, V. V. (2015) Formirovanie osteopatij: e'kologo-gigienicheskie aspekty problemy na sovremennom e'tape [Osteopathy development: ecological-hygienic aspects of the problem nowadays (literature review).]. *Medychni perspektyvy*, 20(2), 100–108. [in Russian].
[2] Biletska, E. M., Onul, N. M., & Kalinicheva, V. V. (2016) Porivnialna otsinka bioprotektornoi dii tsynku v orhanichnii ta neorhanichnii formi na osteotropnist svyntsiu v eksperymentalnykh umovakh [Comparative evaluation of bioprotective action of zinc in organic and inorganic form on osteotropism lead in experimental conditions]. *Medychni perspektyvy*, 21(4), 123–129. [in Ukrainian].
[3] GOST 26570-95 Mezhgosudarstvennyj standart. Korma, kombikorma, kombikormovoe syr'e. Metody opredeleniya kal'ciya [GOST 26570-95 Interstate standard. Feed, mixed fodder, feed forage. Methods for the determination of calcium]. [in Russian].
[4] Dydykina, I. S., Dydykina, P. S., & Naumov, A. V. (2015) Ot znanij o strukture kostnoj tkani k vyboru sredstv vliyaniya na neyo [From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 23(7), 388–390. [in Russian].
[5] Ministerstvo okhorony zdorovia (2002) *Obgruntuvannia hihiienichnykh normatyviv shkidlyvykh khimichnykh rechovyn u riznykh seredovyshchakh na osnovi systemnoho pidkhodu: (MV 1.1.5.088-02) [Substantiation of hygienic norms of harmful chemicals in different environments on the basis of the system approach: (MV 1.1.5.088-02)]*. Kyiv. [in Ukrainian].
[6] Roschger, A., Hofstaetter, J. G., Pemmer, B., Zoeger, N., Wobrauschek, P., Falkenberg, G., et al. (2013) Differential accumulation of lead and zinc in double-tidemarks of articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(11), 1707–1715. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.029.
[7] Cantoral, A., Téllez-Rojo, M. M., Levy, T. S., Hernández-Ávila, M., Schnaas, L., Hu, H., et al. (2015) Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children. *Environ Health*., 14, 95. doi: 10.1186/s12940-015-0086-8.
[8] Chen, X., Qin, B., Li, X., Jin, T., Zhu, G., Zhou, W., & Wang, Z. (2013) Effects of fluoride and cadmium coexposure on bone in male rats. *Biol Trace Elem Res*., 154, 396–402. doi: 10.1007/s12011-013-9750-4.
[9] Lu, H., Yuan, G., Yin, Z., Dai, S., Jia, R., Xu, J., et al. (2014) Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation. *Int J Clin Exp Pathol*., 7(2), 640–7.
[10] (1986) European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasburg.
[11] Kupraszewicz, E., & Brzóska, M. M. (2013) Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model. *Chem Biol Interact*., 203(2), 486–501. doi: 10.1016/j.cbi.2013.01.002.
[12] Dai, S., Yin, Z., Yuan, G., Lu, H., Jia, R., Xu, J., et al. (2013) Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination. *Environ Toxicol Pharmacol*., 36(3), 1207–1216. doi: 10.1016/j.etap.2013.10.003.
[13] Pemmer, B., Roschger, A., Wastl, A., Hofstaetter, J. G., Wobrauschek, P., Simon, R., et al. (2013) Spatial distribution of the trace elements zinc, strontium and lead in human bone tissue. *Bone*., 57(1), 184–193. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.038.
[14] Ten chemicals of major public health concern. WHO. Retrived from: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/.

Відомості про авторів:
Білецька Е. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Онул Н. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Калінічева В. В., аспірант каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:
Белецкая Э. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Онул Н. М., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Калиничева В. В., аспирант каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Information about the authors:
Biletska E. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Hygiene, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Onul N. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Hygiene, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Kalinicheva V. V., Postgraduate Student of the Department of General Hygiene, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

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

Надійшло до редакції / Received: 15.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 27.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 18.12.2017

Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts

A. M. Rud, A. G. Kaplaushenko, I. O. Yurchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical properties, chemical properties.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 105–109

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126

E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua

Today's a creation of new domestic medicines is very important problem for pharmacy and medicine. Therefore, it is relevant to synthesize new domestic biologically active compounds. It is known that a large number of new 3-thio and 4-amino derivatives on the basis of 1,2,4-triazole have recently been synthesized, among which compounds with high pharmacological activity have been found. Based on the experience of previous studies and with the aim of creating new original drugs, our goal was to synthesize 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids series and to obtain salts on its basis, which have high indicators of pharmacological activity based on the literature data.

The goal of the work is a targeted synthesis of potential low-toxic and highly effective compounds with a wide spectrum of pharmacological activity among 5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives, confirmation of their individuality and structure, as well as the study of physical-chemical properties, for the further pharmacological screening.

Materials and methods. 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were prepared by heating 5- (hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones with chloroacetic acid. Subsequently, the synthesized thioacetic acids were subject for modification. Salts of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were obtained by reacting thioacetic acids with equivalents of sodium or potassium hydroxides.

To obtain Iron (II), Copper (II) or Zinc (II) salts, half-molar amounts of the appropriate sulfates were added to the obtained solutions. Salts of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids with organic bases were obtained by the reaction of acids with piperidine or morpholine in ethanol medium.

Results. During the synthetic studies, 13 previously undescribed new compounds were obtained. The individuality of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts after recrystallization was confirmed by thin layer chromatography. The structure of synthesized compounds was confirmed by the integrated use of elemental analysis and IR- spectrophotometry.

Conclusions. The results of the work confirm the structure of the synthesized compounds, which shows the possibility of further biological investigation.

Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їхніх солей

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, І. О. Юрченко

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 105–109

Сьогодні в галузі фармації та медицини гостро стоїть питання про створення нових ліків вітчизняного виробництва, які замінили б дорогі закордонні аналоги. Тому актуальним є синтез нових вітчизняних біологічно-активних сполук. Відомо, що на основі 1,2,4-тріазолу останнім часом синтезовано велику кількість нових 3-тіо та 4-амінопохідних, серед них знайдені сполуки, що мають високі показники фармакологічної активності. Спираючись на досвід попередніх досліджень щодо створення нових оригінальних лікарських препаратів, поставлено за мету синтезувати ряд 2-((5-(гідрокси(феніл) метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, на основі яких отримати солі, котрі, за даними наукової літератури, мають високі показники фармакологічної активності.

Мета роботи – цілеспрямований синтез потенційних малотоксичних і високоефективних сполук із широким спектром фармакологічної активності серед похідних 5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, підтвердження їхньої індивідуальності й будови, а також вивчення фізико-хімічних властивостей, що надасть перспективи для дальшого фармакологічного скринінгу.

Матеріали та методи. 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти отримали нагріванням 5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів із кислотою монохлорацетатною. Надалі синтезовані тіоацетатні кислоти підлягали модифікації. Солі 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот отримані взаємодією тіоацетатних кислот з еквівалентами натрій чи калій гідроксидів.

Для отримання солей ферум (II), купрум (II) або цинк (II) до розчинів, що одержали, додавали напівмолярні кількості відповідних сульфатів. Солі 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з органічними основами отримані за реакцією кислот із піперидином чи морфоліном у середовищі етанолу.

Результати. Під час синтетичних досліджень одержали 13 нових сполук, що не описані раніше. Індивідуальність 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їхніх солей після перекристалізації підтверджено методом тонкошарової хроматографії. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу та ІЧ-спектрофотометрії.

Висновки. Результати роботи підтверджують структуру синтезованих сполук, що свідчить про можливість надалі застосовувати їх у біологічних дослідженнях.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 105–109

Синтез и физико-химические свойства 2-((5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, а также их солей

А. Н. Рудь, А. Г. Каплаушенко, И. А. Юрченко

На сегодняшний день в области фармации и медицины достаточно остро стоит вопрос о создании новых лекарств отечественного производства, которые заменили бы дорогие зарубежные аналоги. Поэтому актуальным является синтез новых отечественных биологически активных соединений. Известно, что на основе 1,2,4-триазола в последнее время синтезировано большое количество новых 3-тио и 4-аминопроизводных, среди которых найдены соединения, имеющие высокие показатели фармакологической активности. Исходя из опыта предыдущих исследований с целью создания новых оригинальных лекарственных препаратов поставлена цель синтезировать ряд 2-((5-(гидрокси (фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, на основе которых получить соли, имеющие, по данным научной литературы, высокие показатели фармакологической активности.

Цель работы – целенаправленный синтез потенциальных малотоксичных и высокоэффективных соединений с широким спектром фармакологической активности среди производных 5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов, подтверждение их индивидуальности и строения, а также изучение физико-химических свойств, что предоставит возможность проведения дальнейшего фармакологического скрининга.

Материалы и методы. 2-((5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты были получены нагреванием 5-(гидрокси(фенил)метил)-4 -R-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов с кислотой хлорацетатной. В дальнейшем синтезированные тиоацетатные кислоты подлежали модификации. Соли 2-((5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот получены взаимодействием тиоацетатных кислот с эквивалентами натрий или калий гидроксидов. Для получения солей железа (II), меди (II) или цинка (II) к полученным растворам добавляли 0,5 моль соответствующих сульфатов. Соли 2-((5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот с органическими основами получены реакцией взаимодействия кислот с пиперидином или морфолином в среде этанола.

Результаты. Во время синтетических исследований получено 13 новых соединений, которые не описаны ранее. Индивидуальность 2-((5-(гидрокси(фенил)метил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот и их солей после перекристаллизации подтверждена методом тонкослойной хроматографии. Строение синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием ИК-спектрофотометрии и элементного анализа.

Выводы. Результаты работы подтверждают структуру синтезированных соединений, что свидетельствует о возможности в дальнейшем применять их в биологических исследованиях.

Introduction

Today a creation of new domestic medicines is very important problem for pharmacy and medicine. Therefore, the synthesis of new domestic biologically active compounds is relevant.

Over the last ten years, the number of publications about various aspects of chemistry and use of triazole has been doubled and continues to increase. Publications of recent years [1–6] show that the heterocycle with the 1,2,4-triazole nucleus was proven to be well-established as a broad spectrum of biologically active compounds. This fact points to the interest in these compounds as potential objects of the modern pharmaceutical market, namely, compounds that contain both heterocycles.

The aim and objectives of the study

The main aim of the work is the purposeful synthesis of potential low-toxic and highly effective compounds with a wide spectrum of pharmacological activity among derivatives of 5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione, confirmation of their individuality and structure, as well as the study of physical-chemical properties, which will provide prospects for further pharmacological screening.

Materials and methods of research

It is known that a large number of new 3-thio and 4-amino derivatives [7] were recently synthesized on the basis of 1,2,4-triazole, and compounds with high pharmacological activity are found among them. In planning the experiment, a generalization was made regarding the dependence of toxicity and pharmacological activity of substances, which have been synthesized recently on their structure [8,9]. Relying on the experience of previous studies [10] with the aim of creating new original drugs, the goal was to synthesize a series of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids on the basis of which salt is obtained, which, according to literature [11], has high pharmacological activity.

2-((5-(Hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (3, 4, *Table 1*) were obtained by heating 5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiones (1, 2; *Fig. 1*) with monochloroacetic acid. The reaction was carried out in equimolecular amount of alkali medium (*Fig. 1*).

The adoption into the medical and veterinary practice of the salts of 2- (5-R-4-R_1-1,2,4-triazole-3-thio)acetic acids with organic bases [12] leaves nothing other than further modification of synthesized thioacetic acids.

Sodium and potassium 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates (5, 6, 9, 10; *Fig. 1*) were obtained by the reaction of 2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (3, 4) with sodium or potassium hydroxide equivalents. Iron (II), Copper (II), and Zinc (II) 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio acetate (11–13; *Fig. 1*) were obtained in two steps. Initially, equivalent amounts of 2-((5 (hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (4) and sodium hydroxide were mixed in water, after half-molar amounts of aqueous solutions of Iron (II), Copper (II) or Zinc (II) sulfates were added to the formed solution.

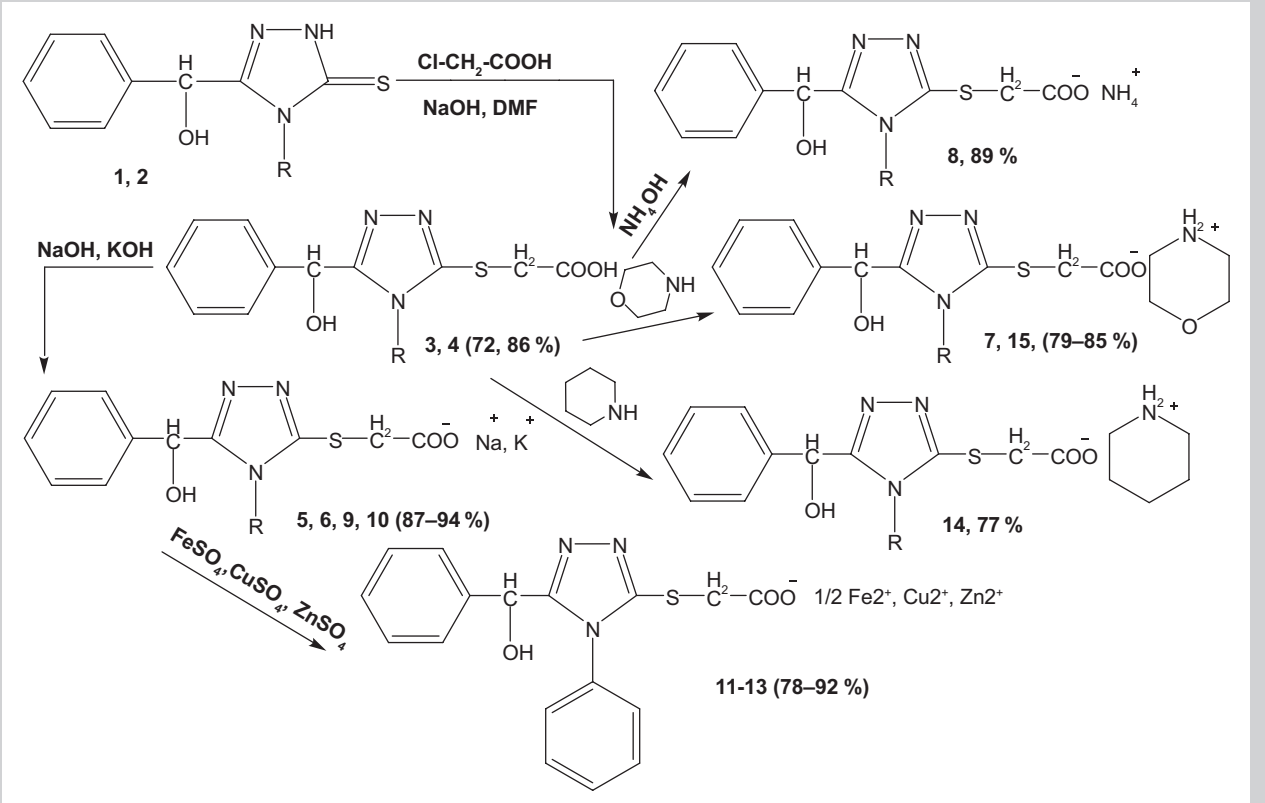


Fig. 1. Scheme of synthesis of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts.

Ammonium 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (8; *Fig. 1*) was obtained by evaporation of the solution 2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid in 25 % ammonia solution.

Salts of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids with organic bases (7, 14, 15; *Fig. 1*) were obtained by reaction of acids (3, 4) with piperidine or morpholine. In this case, the reaction medium was ethanol.

Results and discussion

The individuality of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts was confirmed by thin layer chromatography in a system of solvents dioxane:ethylacetate:methanol:acetone 1:1:1:1 after recrystallization. The structure of synthesized compounds (3–15) was confirmed by the complex using of elemental analysis (*Table 2*) and IR-spectrophotometry (*Table 3*). The elemental composition of the compounds corresponds within the limits of the calculated data error (*Table 2*). There are absorption bands -C=N groups at 1610–1573 cm^{-1}, -OH groups at 3530–3488 cm^{-1}, -C-S groups at 707–620 cm^{-1}, and also absorption of aromatic ring bands at 1501–1470 cm^{-1} in the IR-spectra of all synthesized compounds. IR-spectra of acids (3, 4) additionally contain absorption bands of -CH_2-COOH groups at 1710–1700 cm^{-1}, and spectra of salts (5–15) contain bands that are inherent to COO-groups in the range of 1407–1300 cm^{-1} and at 1595–1536 cm^{-1}, respectively [13].

The chemical names of the compounds are given in accordance with the IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC (1993) recommendations.

The study of some physical and chemical properties of the synthesized compounds was carried out in accordance with the methods presented in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU, version 1). The melting temperature was determined by the capillary method (2.2.14) with the PTP (M) device.

Elemental composition of new compounds was established with elemental analyzer ELEMENTAR vario EL cube (sulfanilamide was a standard).

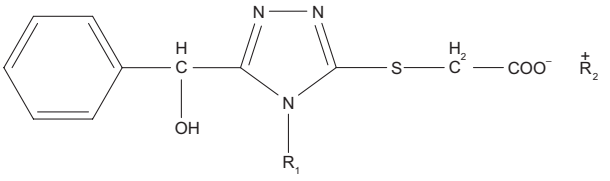
IR-spectra were recorded in tablets of potassium bromide (concentration of 1 %) with a Specord M-80 spectrophotometer in the area of 4000–500 cm^{-1} (scan condition: dense program 3.0, constant time – τ = 3 s, scan time 33 min.). The tablets were prepared by joint grinding 200 mg of potassium bromide and 2 mg of the test compound, followed by compression.

Thin layer chromatography was performed on silica gel 60 ALUGRAMSill G\UV254 (20 x 20 mm aluminum) (Macherei Nagel) or silage gel 60 ALUGRAMSill G\UV254 (10 x 20 aluminum) (Macherei Nagel).

Experimental part

2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetatic acids (3, 4*; Table 1).* 0.1 mole of the corresponding 5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione (1, 2) was added to 0.1 mole NaOH solution in 100 ml of DMF, and 0.15 mole of monochloroacetate acid.

Table 1. Physical-chemical constants of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts



Compound	R_1	R_2	Melting temperature, °C	Gross formula	Output, %	Rf 100
						1
3	CH_3	H^+	176–178	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$	86	73.0
4	C_6H_5	H^+	54–56	$C_{17}H_{15}N_3O_3S$	72	93.0
5	CH_3	Na^+	132–134	$C_{12}H_{12}NaN_3O_3S$	89	80.0
6	CH_3	K^+	160–162	$C_{12}H_{12}KN_3O_3S$	93	94.5
7	CH_3	$C_4H_{10}NO^+$	155–157	$C_{16}H_{22}N_4O_4S$	79	86.9
8	C_6H_5	NH_4^+	51–53	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$	89	88.0
9	C_6H_5	Na^+	65–67	$C_{17}H_{14}NaN_3O_3S$	94	81.0
10	C_6H_5	K^+	94–96	$C_{17}H_{14}KN_3O_3S$	87	93.0
11	C_6H_5	$Fe^{2+}/2$	260–262	$C_{17}H_{14}FeN_3O_3S$	87	90.0
12	C_6H_5	$Cu^{2+}/2$	248–250	$C_{17}H_{14}CuN_3O_3S$	78	71.9
13	C_6H_5	$Zn^{2+}/2$	320–322	$C_{17}H_{14}ZnN_3O_3S$	92	73.2
14	C_6H_5	$C_5H_{12}N^+$	119–121	$C_{22}H_{26}N_4O_3S$	77	94.0
15	C_6H_5	$C_4H_{10}NO^+$	118–120	$C_{21}H_{24}N_4O_4S$	85	81.0

Table 2. Results of determination of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3	51.78	4.39	15.14	11.64	51.60	4.69	15.04	11.48
4	59.72	4.55	12.53	9.52	59.81	4.43	12.31	9.39
5	–	–	14.08	10.55	–	–	13.95	10.64
6	–	–	13.44	10.19	–	–	13.24	10.10
7	52.19	6.12	15.38	8.91	52.44	6.05	15.29	8.75
8	56.85	5.07	15.53	8.78	56.97	5.06	15.63	8.95
9	–	–	11.42	8.72	–	–	11.56	8.82
10	–	–	11.20	8.44	–	–	11.07	8.45
11	–	–	11.22	8.52	–	–	11.41	8.71
12	–	–	11.52	8.71	–	–	11.54	8.81
13	–	–	11.46	8.70	–	–	11.26	8.59
14	61.75	6.24	13.34	7.43	61.95	6.14	13.14	7.52
15	58.66	5.77	13.27	7.59	58.86	5.65	13.07	7.48

Table 3. The absorption maxima on IR-spectra of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts

Compound	Adsorption frequency, cm^{-1}					
	$\nu^{s/as}_{COO^-}$	$\nu_{C=N\ cycle}$	νCH_2-COOH	ν_{Ar}	ν_{C-S}	ν_{OH}
3	–	1607	1710	1487	693	3503
4	–	1590	1700	1495	700	3527
5	1346/1536	1596	–	1497	685	3500
6	1371/1586	1600	–	1490	679	3498
7	1344/1595	1600	–	1494	704	3509
8	1300/1555	1610	–	1487	707	3530
9	1367/1583	1587	–	1471	701	3514
10	1325/1563	1605	–	1477	701	3507
11	1372/1578	1600	–	1477	620	3488
12	1334/1568	1573	–	1498	691	3500
13	1407/1565	1600	–	1501	695	3506
14	1328/1563	1599	–	1500	676	3519
15	1347/1564	1594	–	1470	693	3499

The solution was boiled to acid medium (5 hours), filtered, 50 ml of water was added and left for 24 hours. Precipitates of the reaction products were filtered and dried.

White crystalline substances are slightly soluble in water, soluble in alkaline and alkaline metal carbonate solutions and in organic solvents. 2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (3, 4) were purified by recrystallization from 40 % ethanol for the analysis.

Sodium and potassium 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (5, 6, 9, 10; Table 1). A mixture of 0.01 mole of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (3,4) and 0.01 mole of sodium or potassium hydroxide in 30 ml of water was evaporated on a water bath.

Yellow crystalline substances are soluble in water, slightly soluble in organic solvents. Salts (5, 6, 9, 10) were recrystallized from ethanol for analysis.

Iron (II), Copper (II) and Zinc (II) *2-((5-(hydroxy(phenyl) methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates (11–13; Table 1).* Solutions of 0.01 mole Iron (II), Copper (II) or Zinc (II) sulfate in 20 ml of water were added to a solution of 0.02 mole 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (4) and 0.02 mole sodium hydroxide in 30 ml of water. The final solution was left for 24 hours, the precipitates were filtered and crystallized from 70 % ethanol.

White (13) or yellow (11, 12) crystalline substances are soluble in hot water, slightly soluble in organic solvents.

Ammonium 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio) acetate (8, Table 1). 0.01 mole of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (4) was dissolved in 30 ml of 25 % Ammonia and evaporated.

The yellow crystalline substance is soluble in water and in organic solvents. The compound (4) was recrystallized from a mixture of water:ethanol:acetone (1:1:1) for analysis.

Salts of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids with organic bases (7, 14, 15; Table 1). A solution of 0.01 mole of the corresponding 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl) thio)acetic acid (3, 4), 0.01 mole of organic base (piperidine, morpholine) in 50 ml of ethanol were left for 24 hours at room temperature, the precipitates were filtered, washed with diethyl ether and dried.

Yellow crystalline substances are soluble in water and in organic solvents. Compounds (7, 14, 15) were recrystallized from a mixture of ethanol:acetone (1: 1) for analysis.

Conclusions

1. An effective method of syntethis of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts was developed.

2. The structure of the synthesized substances was confirmed by elemental analysis and IR-spectrophotometry, and their individuality was confirmed by the chromatographic method.

References

[1] Kaplaushenko, T. M., & Panasenko, O. I. (2016) Synthesis and physical-chemical properties of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles. *Zaporozhye medical journal*, 3, 99–103. doi: 10.14739/2310-1210.2016.3.76801.

[2] Shcherbak, M. O. (2015) *Doslidzhennia syntetychnykh, fizyko-khimichnykh i biolohichnykh vlastyvostei 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh N– i S-zamishchenykh* (Dis.…kand. farm. nauk). [Research synthetic, physical, chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-,3-,4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their N– and S-substituted. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[3] Kaplaushenko, T. M. (2016) Syntez, fizyko-khimichni vlastyvosti ta podalshi peretvorennia v riadu 5-(khinolin-2-il, 2-hidroksykhinolin-4-il)-4-R1-2,4-dyhidro-3N-1,2,4-triazol-3-tioniv [Synthesis, physical-chemical properties and further transformation of 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dyhydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 20–25. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71083.

[4] Parchenko, V. V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevtychnyi zhurnal,* 3, 42–48. [in Ukrainian].

[5] Pruglo, Ye. S., Belay, I. M., Scherbyna, R. O., Kaplaushenko, A. G., & Parchenko, V. V. (2011) Vyvchennia hipohlikemichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalnii hiperlipidemii [Researching of hypoglycemic activity 1,2,4-triazol derivatives at experimental hyperlipidemia] *Farmatsevtychnyi zhurnal,* 1, 74–78. [in Ukrainian].

[6] Kolesnyk, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Knysh, Ye. H., et al. (2014) *Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-triazolu yak potentsiini likarski zasoby [Derivatives of 4-amino and 3-thio-1,2,4-triazoles as potential drugs].* Zaporizhzhia: Karat. [in Ukrainian].

[7] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., Kucheriavyi, Yu. M., et al. (2016) *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [The practical significance of the use of derivatives and 1,2,4-triazoles].* Zaporizhzhia: Karat. [in Ukrainian].

[8] Badea, M., Calu, L., Chifiriuc, M., Bleotu, C., Marin, A., Ion, S., et al. (2014) Thermal behaviour of some novel antimicrobials based on complexes with a Schiff base bearing 1,2,4-triazole pharmacophore. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 118(2), 1145–1157.

[9] Vaghasiya, R. G., Ghodasara, H. B., Vachharajani, P. R., & Shah, V. H. (2014) Characterization and Biological evaluation of 6-substituted-2-(substituted-phenyl)-quinoline derivatives bearing 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol ring at C-4 position *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 8, 30–37.

[10] Kaplaushenko, A. H. (2008) *Syntez, budova i biolohichna aktyvnist pokhidnykh 4-mono– ta 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu* (Dis…doct. farm. nauk). [Synthesis, structure and biological activity of 4-mono– and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazoles-3-thione, Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[11] Farghaly, T. A., Gomha, S. M., & Abdalla, M. M. (2014) Synthesis of a new series of angiotensin II receptor antagonists and antibacterial agents. *Archives of Pharmacal Research*, 37(3):306–14. doi: 10.1007/s12272-013-0159-6.

[12] Parchenko, V. V. (2011) Histolohichni doslidzhennia m'iakykh tkanyn ovets z eksperymentalnym hniino-zapalnym protsesom na foni vykorystannia pokhidnykh 5-(furan-2-il)-1,2,4-triazol-3-tioniv [Histological examinations of sheep soft tissue with experimental purulent-inflammatory process on the background of the use of derivatives of 5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazol-3-tions] *Medychna khimiia. 13*, 2(47), 84–89. [in Ukrainian].

[13] Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IK-, PMR– i MASS-spektroskopii v organicheskoj khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry].* Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].

Information about authors:

Rud A. M., Aspirant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Assistant Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Yurchenko I. O., Ph.D., Associate professor, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Рудь А. М., заочний аспірант каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Юрченко І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Рудь А. Н., заочный аспирант каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Юрченко И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2017
Після доопрацювання / Revised: 10.08.2017
Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2017

UDC: 615.31:[547.757:547.792]-386

Theoretical study of the possibility of L-tryptophan with thiotriazoline complex formation

L. I. Kucherenko[1,2], I. A. Mazur[1,2], S. A. Borsuk[1], O. V. Khromylova[1], S. V. Shishkina[2]

[1]Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, [2]SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: L-tryptophan, thiotriazoline, quantum chemical calculations, energy of complex formation, combination drugs.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 110–115

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122127

E-mail: borsuksergejjj@gmail.com

Introduction. For the joint use of L-tryptophan with tiotriazoline, it is necessary to solve the problem of the possibility of formation of sufficiently stable intermolecular complexes of these compounds. Therefore, it seemed interesting to consider the possible structure and energetic characteristics of complexes formed by L-tryptophan, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (MTTA) and morpholine to create a dosage form.

Purpose of the study. To investigate the structure and evaluate the energy formation of three-component complexes of L-tryptophan, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate and morpholine quantum chemistry methods have been used. This study allows to estimate the possibility of combining these substances into a single dosage form.

Materials and methods. Thiotriazoline and L-tryptophan were used as objects of the study. The initial approximation to the geometry of the complexes was obtained using the molecular docking technique using the AutoDock Vina program. At the first stage the docking was carried out for MTTA and morpholine, according to the results of which 50 most stable complexes were selected for the construction of three-component complexes. Further, docking of obtained complexes of MTA and morpholine with the L-tryptophan molecule was carried out, and also the 50 most stable complexes were selected. Thus, 2500 initial geometries were obtained for each of the three-component complexes.

Study results. Quantum-chemical calculations show that L-tryptophan and thiotriazoline are capable to form three-component complexes, the molecules in which are connected by a lot of intermolecular hydrogen bonds. Each of the molecules is linked by intermolecular hydrogen bonds to the other two in one complex only. All other complexes contain the components which are linked sequentially: morpholine – MTTA – tryptophan. The results of quantum-chemical calculations make it possible to assume that the studied complexes are thermodynamically unstable in an infinitely dilute solution. The formation energies of the complexes are positive, despite the presence of a lot of charge assisted intermolecular hydrogen bonds. This can be caused by the high conformational flexibility of the molecules in which the groups participating in the formation of hydrogen bonds are separated by bridge containing several methylene groups and a fairly easy transfer of protons participating in the formation of hydrogen bonds.

Conclusions. The results of quantum-chemical study of a system consisting of three components (L-tryptophan, MTTA and morpholine) showed that the most thermodynamically stable three-component complexes have a positive energy of formation in infinitely dilute solutions. Despite the possibility of the formation of intermolecular hydrogen bonds between the components, some of which are charge-assisted, the L-tryptophan, MTTA and morpholine system is a mixture of substances, which makes it possible to use it in a single dosage form.

Ключові слова: L-триптофан, тіотриазолін, квантово-хімічні розрахунки, енергія утворення комплексів, комбіновані препарати.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 110–115

Теоретичне дослідження можливості утворення комплексів L-триптофану з тіотриазоліном

Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, С. О. Борсук, О. В. Хромильова, С. В. Шишкіна

Для спільного застосування L-триптофану з тіотриазоліном необхідно вирішити питання про можливість утворення доволі стійких міжмолекулярних комплексів цих сполук. Тому було цікаво розглянути можливу структуру та енергетичні характеристики комплексів, що утворені L-триптофаном, 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетатом (МТТА) і морфоліном, для створення лікарської форми.

Мета роботи – методами квантової хімії дослідити будову й оцінити енергію утворення трикомпонентних комплексів L-триптофану, 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату та морфоліну та вивчити можливість поєднання цих речовин в одній лікарській формі.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – тіотриазолін і L-триптофан. Початкове наближення до геометрії комплексів отримано за допомогою програми AutoDock Vina. Для побудови трикомпонентних комплексів на першому етапі проводився докінг МТТА та морфоліну, за результатами якого відібрали 50 найстабільніших комплексів. Надалі здійснили докінг комплексів МСТА, що отримали, та морфоліну з молекулою L-триптофану, за результатами якого також відібрали 50 найстабільніших комплексів. Отже, для кожного з трикомпонентних комплексів одержали 2500 можливих варіантів геометрії.

Результати. Квантово-хімічні розрахунки показують, що L-триптофан і тіотриазолін здатні утворювати трикомпонентні комплекси, молекули в яких пов'язані завдяки багатьом водневим зв'язкам. Тільки в одному комплексі кожна з молекул пов'язана міжмолекулярними водневими зв'язками з двома іншими. Усі інші комплекси містять компоненти, що пов'язані послідовно: морфолін – МТТА – триптофан. Квантово-хімічні розрахунки дають змогу припустити: вивчені комплекси термодинамічно нестабільні в нескінченно розбавленому розчині. Енергії утворення комплексів позитивні, незважаючи на зарядове посилення ряду водневих зв'язків, що зумовлено високою конформаційною гнучкістю молекул.

Висновки. Квантово-хімічне дослідження системи, що складається з трьох компонентів (L-триптофан, МТТА та морфолін), показало: найбільш термодинамічно стабільні трикомпонентні комплекси мають позитивну енергію утворення в

нескінченно розведених розчинах. Незважаючи на можливість утворення між компонентами водневих зв'язків, частина з яких є зарядово-посиленими, система L-триптофан – МТТА – морфолін являє собою скоріше суміш речовин, що дає можливість використовувати їх в одній лікарській формі.

Теоретическое исследование возможности образования комплексов L-триптофана с тиотриазолином

Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, С. А. Борсук, О. В. Хромылёва, С. В. Шишкина

Ключевые слова: L-триптофан, тиотриазолин, квантово-химические расчеты, энергия образования комплексов, комбинированные препараты.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 110–115

Для совместного применения L-триптофана с тиотриазолином необходимо решить вопрос о возможности образования достаточно устойчивых межмолекулярных комплексов этих соединений. Поэтому представлялось интересным рассмотреть возможную структуру и энергетические характеристики комплексов, образованных L-триптофаном, 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетатом (МТТА) и морфолином, с целью создания лекарственной формы.

Цель работы – методами квантовой химии исследовать строение и оценить энергию образования трехкомпонентных комплексов L-триптофана, 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетата и морфолина и изучить возможность использования данных веществ в одной лекарственной форме.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись тиотриазолин и L-триптофан. Исходное приближение к геометрии комплексов получено с помощью программы AutoDock Vina. Для построения трехкомпонентных комплексов на первом этапе проводился докинг МТТА и морфолина, по результатам которого отобрано 50 наиболее стабильных комплексов. Далее проведен докинг полученных комплексов МСТА и морфолина с молекулой L-триптофана, по результатам которого также отобраны 50 наиболее стабильных комплексов. Таким образом, для каждого из трехкомпонентных комплексов получено 2500 возможных вариантов геометрии.

Результаты. Квантово-химические расчеты показывают, что L-триптофан и тиотриазолин способны образовывать трехкомпонентные комплексы, молекулы в которых связаны за счет множественных водородных связей. Только в одном комплексе каждая из молекул связана межмолекулярными водородными связями с двумя другими. Все остальные комплексы содержат компоненты, связанные последовательно: морфолин–МТТА–триптофан. Проведенные квантово-химические расчеты позволяют предположить, что изученные комплексы термодинамически нестабильны в бесконечно разбавленном растворе. Энергии образования комплексов положительные, несмотря на зарядовое усиление ряда межмолекулярных водородных связей, что обусловлено высокой конформационной гибкостью молекул.

Выводы. Проведенное квантово-химическое исследование системы, состоящей из трех компонентов (L-триптофан, МТТА и морфолин), показало, что самые термодинамически стабильные трехкомпонентные комплексы имеют положительную энергию образования в бесконечно разбавленных растворах. Несмотря на возможность образования между компонентами межмолекулярных водородных связей, часть из которых является зарядово-усиленными, система L-триптофан – МТТА – морфолин представляет собой скорее смесь веществ, что позволяет использовать их в одной лекарственной форме.

Introduction

In connection with the high prevalence of mental pathologies, the development of inadequate adaptive reactions in a large part of the population, the pathological response of the human body to stressful effects, and the further development of severe disadaptation of various mental and somatic pathologies in a large part of the population are one of the topical problems of modern clinical medicine. The reason for this is the development of not only mental disorders, such as depression, emotional stress, mnestic disorders, but also other pathologies that arise precisely as a result of stress. Examples include hypertension, coronary heart disease, bronchial asthma, hyperthyroidism, dermatosis, peptic ulcer and duodenal ulcer, functional irritable bowel syndrome, etc. [1]. Despite constant efforts to optimize the treatment of diseases of the central nervous system, the problem remains not fully resolved. An important element of solving this complex problem is the creation of new highly effective and safe drugs, the use of which would lead to a decrease in the prevalence of mental disorders and diseases, improvement of quality and longevity.

Consequently, the development of neuropsychotropic substances with anxiolytic, stress-protective, nootropic activity is an actual problem of pharmacy and medicine. In modern pharmacy and medicine, substances of the class of neurotransmitter amino acids are increasingly used. They regulate and correct the course of mental disorders in patients who have undergone stress, psychological stress by controlling the main functions of the body, including movement, emotional reactions and physical ability to feel pleasure and pain [2].

Arginines, glycine, GABA, taurine, tryptophan, lysine, glutamic acid, etc. are the most known neurotransmitter amino acids that affect mood regulation.

Currently, the creation of drug based on fixed combination of L-tryptophan with antioxidants is one of the promising approaches in the development of new drugs. Thiotriazoline is one of the striking examples of the domestic preparations of the group of antioxidants, which was developed by the employees of SPA «Farmatron», as well as by the specialists of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Zaporozhye State Medical University under the guidance of prof. Mazur I. A. This drug has antioxidant, membrane stabilizing, anti-ischemic, antiarrhythmic, immunomodulating, anti-inflammatory, hepatoprotective, cardioprotective effect. Therefore, it is of interest to create a new combinated drug in the form of tablets containing L-tryptophan (*Fig. 1*) and thiotriazoline (*Fig. 2*) [3]. For the joint use of L-tryptophan with thiotriazoline, it is necessary to solve the problem of the possibility of formation of sufficiently stable intermolecular complexes of these compounds. Therefore, it seemed interesting to

consider the possible structure and energetic characteristics of complexes formed by L-tryptophan, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (MTTA) and morpholine.

Objective: to investigate the structure and evaluate the formation energy of three-component complexes of L-tryptophan, 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate and morpholine compounds using quantum-chemical methods and to study the possibility of combining of these substances into a single dosage form.

Materials and methods

Tiotriazoline (*Fig. 1*) and L-tryptophan (*Fig. 2*) were used in the studies.

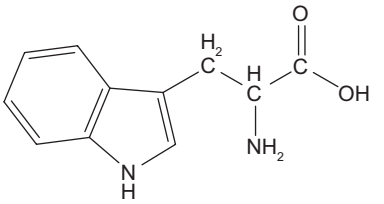


Fig. 1. Structural formula of L-tryptophan.

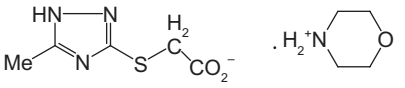


Fig. 2. Structural formula of thiotriazoline.

The procedure which is similar to that used earlier in the study of thiotriazoline and isoniazide complexes was used to simulate the structure and stability of L-tryptophan and thiotriazoline complexes [4].

The initial approximation to the geometry of the complexes was obtained using the molecular docking technique within the AutoDock Vina program. At the first stage docking of MTTA and morpholine was carried out, according to the results of which 50 most stable three-component complexes were separated out. Further, docking of obtained complexes of MTA and morpholine with the L-tryptophan molecule was carried out, and also the 50 most stable complexes were selected. Thus, 2500 initial geometries were obtained for the three-component complexes. This procedure was carried out for each of the possible tautomeric forms of the three-component complexes [5].

At the second stage, the obtained three-component complexes were preliminarily optimized by the semi-empirical PM7 method with modeling of environment influence by COSMO method. The calculations were carried out using MOPAC2012 program [6]. Based on the results of calculations, 100 most stable structures were selected for each of the complexes, which were then optimized by the density functional method with B97-D3/SVP+COSMO (Water) empirical dispersion correction [7] using geometric correction for incompleteness of the gCP basic set [8]. 10 complexes with the lowest energy were selected from the obtained structures of the three-component complexes for which the final calculation of the geometry and thermodynamic parameters in the hard rotor approximation by the B97-D3/TZVP+COSMO method was carried out. A more accurate calculation of the energy of solvation was carried out by SMD method. Calculations by the density functional method were carried out using ORCA 3.0.3 program [9]. The formation energy of the complexes in solution was calculated as the difference between the free Gibbs energies of the solvated complex and its solvated individual components.

The chosen technique, which relies on the study of the complete conformational space of complexes by molecular docking methods and a series of sequential quantum chemical calculations using increasingly higher methods, guarantees with a high degree of probability the most stable three-component complexes.

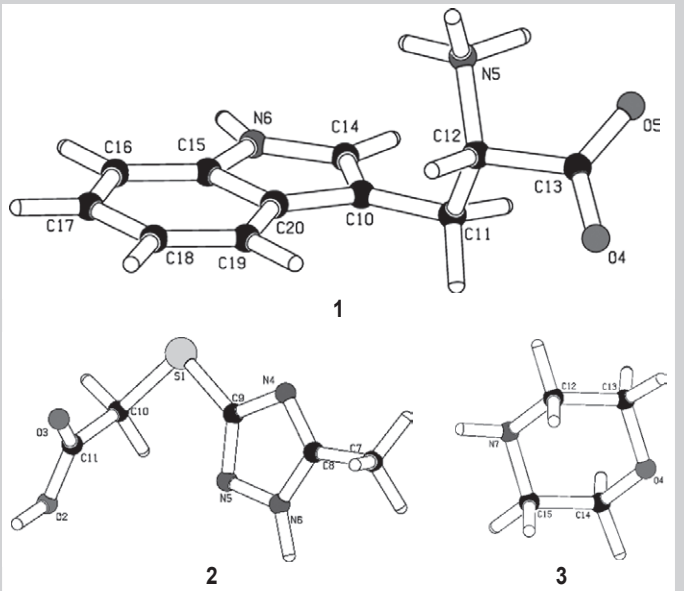


Fig. 3. The structure of isolated molecules of L-tryptophan (1), MTTA (2), morpholine (3) and their atomic numbering used in quantum chemical calculations.

Results and discussion

Previous studies of thiotriazoline [10] have shown that MTTA is easily deprotonated by converting to an organic anion, and morpholine, respectively, becomes a cation by attaching a hydrogen atom. Thus, the MTTA and morpholine compound is an organic salt. On the other hand, L-tryptophan, being an amino acid, must exist as a zwitterion (*Fig. 1*). In this case, the zwitterionic form of L-tryptophan acts simultaneously as both a proton donor and an proton acceptor in the formation of charge-assisted intermolecular hydrogen bonds with the morpholinium cation and the MTTA anion. This suggests the possibility of forming of both two-component complexes involving L-tryptophan and one of the components of thiotriazoline, and three-component complexes involving all three molecules. The multiplicity of donor and acceptor properties in all three molecules under study makes it possible to form a sufficiently large number of possible complexes.

The structure of isolated molecules and the atoms numbering are shown in *Fig. 3*.

Quantum-chemical calculations show that L-tryptophan and thiotriazoline are capable of forming of three-component complexes, the molecules in which are connected by

multiple hydrogen bonds. From 4 to 5 intermolecular hydrogen bonds are formed in the most stable complexes. The structure of the most stable complexes with L-tryptophan with thiotriazoline and morpholine, their formation energies (kcal/mol) and hydrogen bond characteristics (H...A, Å and D-H...A, deg.) obtained by the method of B97-D3/TZVP+SMD (Water) are given in *Table 1*.

The analysis of the binding order of components in the 10 most stable three-component complexes (*Fig. 4*) showed some regularities. Only **in complex 1** each of the molecules is linked by intermolecular hydrogen bonds with other two. All other complexes contain the components which are linked sequentially: morpholine-MTTA-tryptophan.

It should be noted that the protonated amino group and the deprotonated carboxyl group of tryptophan located at the same carbon atom form an intramolecular hydrogen bond in almost all cases. In the formation of intermolecular hydrogen bonds, the protonated amino group of amino acid is most active proton donor, providing from two (complexes **2, 6–10)** to three (complexes **3** and **5)** of hydrogen bonds with MTTA in 8 of 10 complexes. The morpholine molecule proved to be a much less active donor of the proton, in spite of the protonation of the nitrogen atom and the positive charge on it. Moreover, in complex **7,** the morpholine molecule is not only a proton donor, but also a proton acceptor in hydrogen bonding. NH group of triazole ring shows proton donor properties only in complexes **3** and **7.** NH group of bicyclic amino acid fragment (complexes **3, 5, 6** and **8)** also showed the properties of the proton donor in the intermolecular hydrogen-bonding.

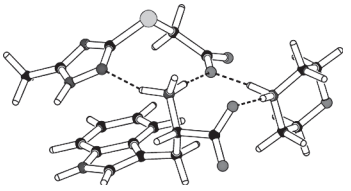
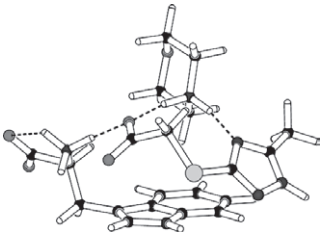
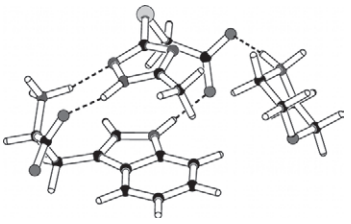
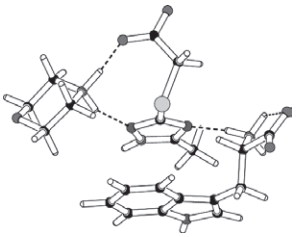
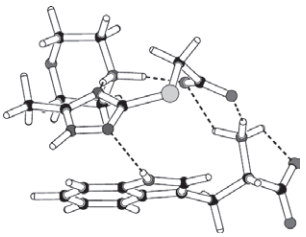
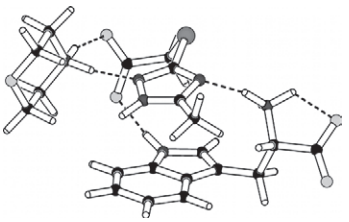
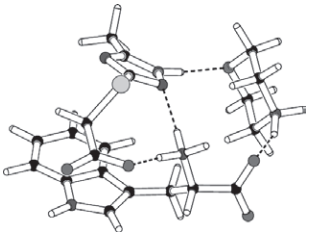
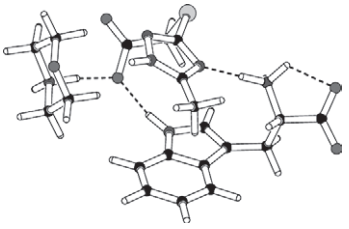
In turn, deprotonated carboxyl group MTTA is the most active proton acceptor which is also involved in the formation of two simultaneous intermolecular hydrogen bonds in complexes **2, 3, 5, 6, 8–10**. Deprotonated carboxyl group of amino acid forms an intermolecular hydrogen bond as a proton acceptor in only three out of ten complexes (complexes **1, 3, 7**). It can be assumed that this is caused by its involvement in the formation of an intramolecular hydrogen bond. The triazole MCTA cycle, despite the absence of a negative charge on it, also proved to be a sufficiently active proton acceptor. This MTTA fragment is involved in the formation of intermolecular hydrogen bonds in all ten complexes, and forms simultaneously two hydrogen bonds in complexes **4–6**.

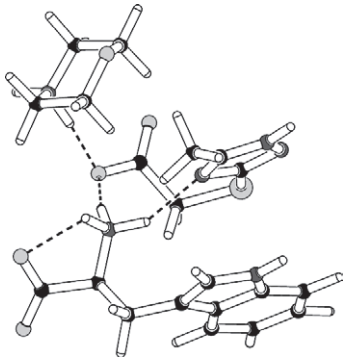
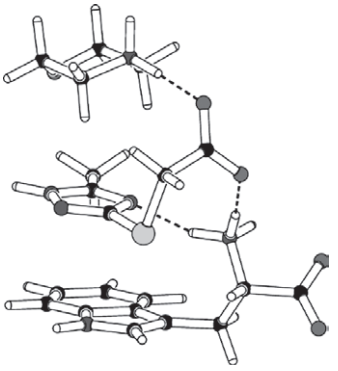
The results of quantum-chemical calculations make it possible to assume that studied complexes are thermodynamically unstable in an infinitely dilute solution. The formation energies of the complexes are positive, despite the charge-assisted character of a number of intermolecular hydrogen bonds.

Apparently, this is due to the high conformational flexibility of the molecules in which the groups participating in the formation of hydrogen bonds are separated by bridge containing several methylene groups and a fairly easy transfer of protons participating in the formation of hydrogen bonds.

It should be noted that the solvation energies were calculated in the approximation of infinite dilution. In solutions of a finite concentration, greater stability of molecular complexes should be expected due to the enhancement of intermolecular interactions.

Table 1. The structure of the most stable complexes with L-tryptophan with thiotriazoline and morpholine, their formation energies (kcal/mol) and hydrogen bond characteristics (H...A, Å and D-H...A, deg.) obtained by the method of B97-D3/TZVP+SMD (Water)

Complex 1			**Complex 2**		
					
ΔG^{298}_{form} = **6.5** kcal/mol			ΔG^{298}_{form} = **6.9** kcal/mol		
N4-H...O2	1.61	165	N4-H...O1	1.61	170
N4-H...O5	1.75	159	N4-H...N1	1.78	169
N5-H...O2	1.70	175	N5-H...O4	1.99	117
N5-H...N1	1.89	158	N5-H...O1	1.66	173
Complex 3			**Complex 4**		
					
ΔG^{298}_{form} = **8.0** kcal/mol			ΔG^{298}_{form} = **8.1** kcal/mol		
N2-H...O2	1.68	163	N4-H...O1	1.59	169
N1-H...N1	1.90	163	N4-H...N1	1.88	156
N4-H...O2	1.58	171	N6-H...N3	1.77	169
N5-H...O1	1.76	168	N6-H...O4	1.97	117
Complex 5			**Complex 6**		
					
ΔG^{298}_{form} = **8.6** kcal/mol			ΔG^{298}_{form} = **9.3** kcal/mol		
N4-H...O1	1.55	173	N4-H...O2	1.68	155
N4-H...N1	1.92	165	N4-H...N1	1.86	171
N5-H...O4	1.92	120	N5-H...O1	1.80	163
N5-H...O1	2.39	113	N6-H...N3	1.82	165
N5-H...O2	1.72	163	N6-H...O5	1.92	120
Complex 7			**Complex 8**		
					
ΔG^{298}_{form} = **9.4** kcal/mol			ΔG^{298}_{form} = **9.4** kcal/mol		
N2-H...O3	1.86	162	N4-H...O1	1.59	173
N4-H...O5	1.64	156	N5-H...O1	1.86	168
N6-H...O2	1.60	174	N6-H...N1	1.76	177
N6-H...N3	1.99	169	N6-H...O5	2.02	115

Complex 9			Complex 10		
					
ΔG^{298}_{form} = **9.5** kcal/mol			ΔG^{298}_{form} = **9.8** kcal/mol		
N4-H...O1	1.62	170	N4-H...O1	1.60	167
N5-H...O5	2.06	111	N5-H...O2	1.70	173
N5-H...O1	1.65	170	N5-H...O4	2.18	106
N5-H...N1	2.02	147	N5-H...N1	1.94	153

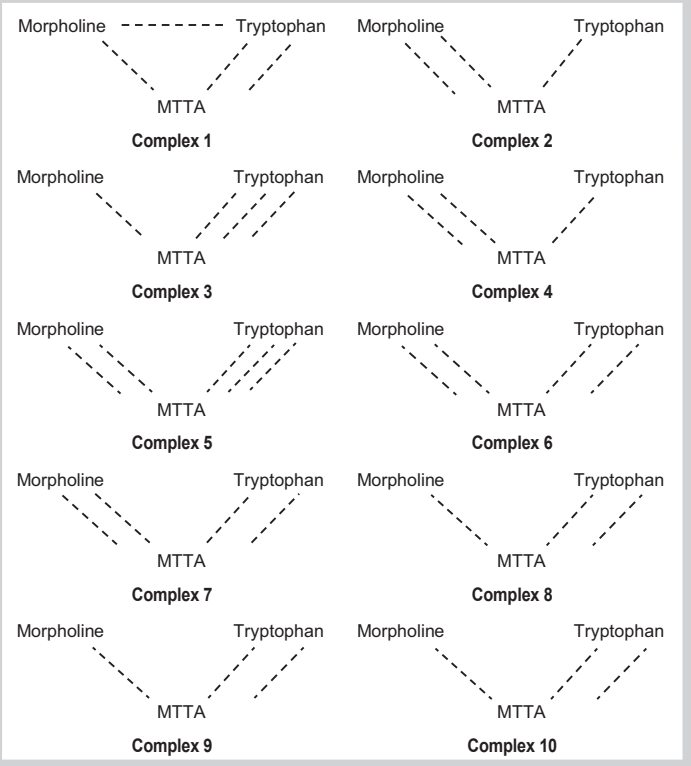


Fig. 4. Different types of binding in the studied three-component complexes.

Conclusions

The results of the quantum-chemical study of the system consisting of three components (L-tryptophan, MTTA and morpholine) showed that the most thermodynamically stable three-component complexes have a positive energy of formation in infinitely dilute solutions.

Despite the possibility of the formation of intermolecular hydrogen bonds between the components, some of which are charge-assisted, the L-tryptophan, MTTA and morpholine system is a mixture of substances, which makes it possible to use them in a single dosage form.

References

[1] Gbiadoni, L., Donald A. E., Cropley, M., Mullen, M. J., Oakley, G., Taylor, M., et al. (2000) Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 102, 2473–2478.

[2] Kucherenko, L. I., Borsuk, S. O., Bielenichev I. F., et al. (patentee) (2016) Patent 112513, Ukraine, МПК (2016), A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61 P 25/00 A61P 25/28 (2006.01). Kombinovanyi likarskyi zasib anksiolitychnoi, stres-protektyvnoi, nootropnoi i antyoksydantnoi dii [Combination drug of anxiolytic, stress-protective, nootropic and antioxidant action]. *Biulenen*, 12. [in Ukrainian].

[3] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskij, B. S., & Stec, V. P. (2005) *Tiotriazolin [Thiotriazoline].* Zaporozhye, Lvov: Nautilus. [in Russian].

[4] Zubatiuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromyleva, O. V., & Shyshkin, O. V. (2014) Teoreticheskoe issledovanie stroeniya kompleksov izoniazida s tiotriazolinom [Theoretical study of the structure of complexes with isoniazid Thiotriazoline]. *Khimiya geterociklicheskikh soedinenij*, 3, 476–482. [in Russian].

[5] Trott, O., & Olson, A. J. (2010) Software news and update AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem*., 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334.

[6] Stewart, J. J. P. MOPAC2012, Colorado Springs, CO: Stewart Computational Chemistry, 2012.

[7] Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011) Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem,* 32, 1456–1465. doi: 10.1002/jcc.21759.

[8] Kruse, H., & Grimme, S. (2012) A geometrical correction for the inter– and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems. *J. Chem. Phys,* 136, 154101. doi: 10.1063/1.3700154.

[9] Neese, F. (2012) The ORCA program system. *Rev. Comput. Mol. Sci*, 2, 73–78.

[10] Shishkina, S. V., Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Shishkin, O. V. (2009) Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate. *Acta Crystallographica Section,* 65(Pt 1):o24-6. doi: 10.1107/S0108270108042042.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Professor, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Borsuk S. A., Assistant professor, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Khromylova O. V., Ph.D., Senior Lecturer, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shishkina S. V., Ph.D., analyst at SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Борсук С. О., викладач-стажист каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шишкіна С. В., канд. хім. наук, аналітик НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор,
каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон»,
г. Запорожье, Украина.
Борсук С. А., преподаватель-стажер каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Хромылёва О. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Шишкина С. В., канд. хим. наук, аналитик НПО «Фарматрон»,
г. Запорожье, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.06.2017
Після доопрацювання / Revised: 18.08.2017
Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2017

UDC: 543.544.943.3.068.7: 615.322: 615.11

Development of high-performance thin-layer chromatography method for herbals identification in extemporaneous oral solution

K. O. Khokhlova, O. A. Zdoryk

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Key words: HPTLC, identification, valerenic acids, flavonoids, extemporal preparations.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 116–120

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122128

E-mail: kateryna_khokhlova@ukr.net

The preparation of extemporal medicines in store includes carrying out intrapharmacy quality control and stability studies. Since there is no single analytical method that ideally suited for all drugs, for each formulation depend on its composition and analytical goal, appropriate quality control methods should be developed. The object of analysis was pediatric oral solution with sedative action that contains Valerian tincture, Motherwort tincture, and sodium bromide.

The purpose of research was the development of simple, specific and reproducible methods of active herbal ingredients identification formulated into oral solution.

Materials and methods. The high-performance thin-layer chromatography (HPTLC) was used as the method for analysis. It was performed on 200 × 100 mm silica gel 60 F 254 HPTLC glass plates (Merck, Germany). Standard solutions and samples were applied onto the plate as bands 8.0 mm wide using spray-on technique with Automatic TLC sampler ATS 4; the development was made in saturated Automatic developing chamber ADC 2, temperature and the relative humidity were 23 °C and 33 % respectively; the derivatization was performed using Chromatogram Immersion Device; the documentation was conducted using Visualizer with visionCATS software (CAMAG, Switzerland).

As a **result** two HPTLC identification methods have been developed for valerenic acids that are specific for Valerian tincture and flavonoids that are specific for Motherwort tincture. Thus, the sample preparation has been developed, the optimal chromatographic conditions have been chosen, the acceptance criteria have been proposed, and the reference chromatograms have been shown. Valerenic acids of oral solution were determined in mobile phase: cyclohexane, ethyl acetate, acetic acid (60:38:2); the derivatization of plates was performed through dipping with Anisaldehyde-sulfuric acid reagent and heated to 100 °C for 3 min; documentation was performed after derivatization under white light and UV 366 nm. Flavonoids of oral solution were determined in mobile phase: ethylacetate, methyl ethyl ketone, formic acid, water (5:3:1:1); the derivatization of plates was performed through dipping with Natural Products/PEG reagents, heated to 100 °C for 3 min before dipping; documentation was performed after derivatization under UV 366 nm.

Conclusions. The developed methods can be used for identification of oral solution, and for stability study with the purpose of determination of its storage conditions and shelf-life.

Ключові слова: ВЕТШХ, ідентифікація, валеренові кислоти, флавоноїди, екстемпоральні лікарські засоби.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 116–120

Розробка методики високоефективної тонкошарової хроматографії для ідентифікації рослинних компонентів в екстемпоральній мікстурі

К. О. Хохлова, О. А. Здорик

Виготовлення екстемпоральних лікарських засобів про запас включає проведення внутрішньоаптечного контролю та дослідження стабільності. Оскільки немає універсальних аналітичних методів, що придатні для аналізу всіх ліків, для кожного пропису, залежно від складу та мети, повинні бути розроблені належні методи контролю якості. Об'єктом дослідження стала дитяча мікстура заспокійливої дії, яка містить настойку валеріани, настойку собачої кропиви та натрію бромід.

Мета роботи – розроблення простих, специфічних і відтворюваних методик ідентифікації активних рослинних інгредієнтів, які входять до складу мікстури.

Матеріали та методи. Для аналізу обрали метод високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ). Аналіз здійснили на ВЕТШХ пластинках розміром 200 × 100 мм на силікагелі 60 F 254 (Merck, ФРН). Випробовуваний розчин і розчини порівняння наносили смугами завдовжки 8 мм розпиленням, застосовуючи пристрій для автоматичного нанесення ATS 4; хроматографування виконали в насиченій хроматографічній камері ADC 2 при температурі 23 °С і відносній вологості 33 %; проявлення здійснювали, використовуючи пристрій для занурення; документування проводили у візуалайзері з програмним забезпеченням visionCATS (CAMAG, Швейцарія).

Результати. Розроблено дві методики ідентифікації для визначення валеренових кислот, специфічних для настойки валеріани, та флавоноїдів, специфічних для настойки собачої кропиви. Підібрана пробопідготовка, оптимальні умови хроматографування, запропоновані критерії прийнятності та наведені хроматограми-порівняння. Валеренові кислоти у складі мікстури визначали в рухомій фазі: циклогексан, етилацетат, кислота оцтова (60:38:2); для виявлення використовували анісового альдегіду розчин, нагрівали пластинку при 100 °С протягом 3 хв; задокументовували у білому світлі та УФ 366 нм. Для визначення флавоноїдів у складі мікстури використовували рухому фазу: етилацетат, метилетилкетон, мурашина кислота, вода (5:3:1:1); при визначенні занурювали пластинку в реагенти аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти та макрогол, попередньо нагрівали пластинку при 100 °С протягом 3 хв; документування проводили в УФ 366 нм.

Висновки. Розроблені методики можуть використовуватись для ідентифікації мікстури та під час вивчення її стабільності з метою визначення умов і терміну зберігання.

Разработка методики высокоэффективной тонкослойной хроматографии для идентификации растительных компонентов в экстемпоральной микстуре

Е. А. Хохлова, А. А. Здорик

Ключевые слова: ВЭТСХ, идентификация, валереновые кислоты, флавоноиды, экстемпоральные лекарственные средства.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 116–120

Приготовление экстемпоральных лекарственных средств про запас включает проведение внутриаптечного контроля и исследование стабильности. Поскольку не существует универсальных аналитических методов, пригодных для анализа всех лекарств, для каждой прописи, в зависимости от состава и целей, должны быть разработаны надлежащие методы контроля качества. Объектом исследования была детская микстура седативного действия, содержащая настойку валерианы, настойку пустырника и натрия бромид.

Цель работы – разработка простых, специфичных и воспроизводимых методик идентификации активных растительных ингредиентов, входящих в состав микстуры.

Материалы и методы. Для анализа выбран метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ). Анализ проводили на ВЭТСХ пластинках размером 200 × 100 мм на силикагеле 60 F 254 (Merck, ФРГ). Испытуемый раствор и растворы сравнения наносили полосами длиной 8 мм распылением, применяя устройство для автоматического нанесения ATS 4; хроматографирование проводили в насыщенной хроматографической камере ADC 2 при температуре 23 °С и относительной влажности 33 %; проявление осуществляли, используя устройство для погружения; документирование проводили в визуалайзере с программным обеспечением visionCATS (CAMAG, Швейцария).

Результаты. Разработаны две методики идентификации для определения валереновых кислот, специфичных для настойки валерианы, и флавоноидов, специфичных для настойки пустырника. Была подобрана пробоподготовка, оптимальные условия хроматографирования, предложены критерии приемлемости и приведены хроматограммы-сравнения. Валереновые кислоты в составе микстуры определяли в подвижной фазе: циклогексан, этилацетат, кислота уксусная (60:38:2); для обнаружения использовали анисового альдегида раствор, нагревали пластинку при 100 °С в течение 3 мин; документирование проводили в белом свете и УФ 366 нм. Для определения флавоноидов в составе микстуры использовали подвижную фазу: этилацетат, метилэтилкетон, муравьиная кислота, вода (5:3:1:1); обнаружение проводили погружением в реагенты аминоэтилового эфира дифенилборной кислоты и макрогол, предварительно нагрев пластинку при 100 °С в течение 3 мин; документирование проводили в УФ 366 нм.

Выводы. Разработанные методики могут быть использованы для идентификации микстуры, а также при изучении ее стабильности с целью определения условий и срока хранения.

Introduction

A quality control in store compounded preparations must include some levels of analytical testing. The goal in analytical testing is to produce results as accurately, efficiently and quickly as possible. Any analytical method should have accuracy, speed, reproducibility and specificity. No single analytical method is ideally suited for all drugs; each method has its own strengths and weaknesses, and there are a number of factors that determine the reliability of results [1].

Compounding pharmacies have two options regarding analytical testing. Some relatively simple analytical methods can easily be performed in-house (in the pharmacy), but some need to be outsourced to a contract laboratory. Analytical methods that can be outsourced to a contract laboratory include chromatography: high-performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography (GC); mass spectroscopy (MS), hyphenated methods (HPLC-MS) and GC–MS, ultraviolet (UV) and visible spectroscopy and other sophisticated methods [1]. Also these methods could be used for stability study of preparations.

One of the widely used compounded preparations with sedative action that often is prescribed for pediatric treatment in Ukraine is oral drops with herbals. It is prepared in the compounded pharmacy “Leda”, Kharkiv, Ukraine. The compounded oral solution has such composition: Leonuri cardiaca tinctura 7 mL; Valerianae officinalis tinctura 7 mL; Sodium bromide solution 2 % to 200 mL.

The purpose of this paper was to develop simple, specific and reproducible methods of active herbal ingredients identification formulated into oral solution.

Materials and methods

Chromatography. HPTLC analysis was performed on 200 × 100 mm silica gel 60 F 254 HPTLC glass plates (Merck, Germany). Standard solutions and samples were applied onto the plate as bands 8.0 mm wide using CAMAG spray-on technique with Automatic TLC sampler (ATS 4). The development was made in saturated CAMAG Automatic developing chamber (ADC 2). The temperature and the relative humidity within the developing chamber (ADC 2) were 23 °C and 33 % respectively. The derivatization was performed using CAMAG Chromatogram Immersion Device. The documentation was conducted using CAMAG Visualizer with visionCATS software. Other apparatus were used: Tube Mill control (IKA); Centrifuge EBA21 (Hettich, Germany); Ultrasonic Bath SW 3H (Sono Swiss); Analytical Balance MS 205 DU (Mettler–Toledo).

Results and discussion

According to the numerous publications published in peer-reviewed journals and books the main method which is used for identification of herbals or herbal combinations is TLC or its modern version HPTLC [2–6]. The TLC/HPTLC methods are used for pharmacopoeia identification of initial herbal raw material of oral drops, such as Valerian root and Motherwort herb and its tinctures [7–9]. The general procedure of TLC/HPTLC development of methods for identification of herbals includes selection of marker compounds and evaluation and optimization of existing methods [2,6]. With respect to the development of identification methods for the active ingredients of oral drops the chromatographic conditions for TLC/HPTLC identification for Valerian and

Table 1. Comparison of thin-layer and high-performance thin-layer chromatographic conditions for Valerian

Pharmacopoeia	USP	EPh
Standard solutions	Valerenic Acid Powdered Valerian Extract	Fluorescein Sudan red
Sample solution	0.1 g/ml valerian solution in methanol	– Extraction, filtration – Dilution – Evaporation – Reaction with alkali solution – Two times extraction – Separation of layers – Heating, cooling – Reaction with acid solution – Two times extraction – Separation of layers and filtration – Evaporation – Dissolution
Adsorbent	HPTLC plates	TLC plates
Mobile phase	Cyclohexane, ethyl acetate and acetic acid (60:38:2)	Glacial acetic acid, ethyl acetate, hexane (0.5:35:65)
Derivatization reagent	A. Mixture of glacial acetic acid and hydrochloric acid (1:4); heat at 120 °C for 5 min, white light B. Anisaldehyde reagent, heat at 100 °C for 3 min, white light	Anisaldehyde reagent, heat at 100-105 °C for 5–10 min, white light
Relative humidity	33 %	–

Table 2. Comparison of thin-layer chromatographic conditions for Motherwort and Motherwort tincture

Pharmacopoeia	EPh	SPhU	SPhU
Monograph	Leonurus herb	Leonurus	Leonurus tincture
Class of bioactive substances	Iridoids	Iridoids, flavonoids	Iridoids, flavonoids
Standard solutions	Naphtol yellow, catalpol	Hyperoside, rutin	Hyperoside, rutin
Sample solution	1 mg/ml in methanol	Steps: – Extraction – Heating – Cooling – Filtration – Evaporation – Filtration – Extraction 1 – Extraction 2 – Evaporation – Dissolution	Steps: – Evaporation – Dilution – Filtration – Extraction 1 – Extraction 2 – Evaporation
Adsorbent	TLC plate	TLC plate	TLC plate
Mobile phase	Glacial acetic acid, water, ethyl acetate (20:20:60)	Glacial acetic acid water, ethyl acetate (20:20:60)	Glacial acetic acid, water, ethyl acetate (20:20:60)
Derivatization reagent	Dimethylaminobenzaldehyde solution	Dimethylaminobenzaldehyde solution	Dimethylaminobenzaldehyde solution
Relative humidity, %	–	–	–

Motherwort from different world leader pharmacopoeia were compared. The results are shown in the *Table 1–2*.

As we can see from the *Table 1*, the sample preparation from European pharmacopoeia (EPh) is cumbersome and includes time-consuming steps, while the desirable aspects of practical method are its simplicity and clarity [8]. The reference substances which are used in EPh are not specific. The conventional TLC plates are used, the relative humidity are not controlled. As specific components of Valeriana officinalis are sesquiterpene carboxylic acids [8,10,11] – mobile phase: cyclohexane, ethyl acetate, acetic acid (60:38:2) for valerenic acids was considered as appropriate for further investigation. That is why the next step was the development of sample preparation and optimization of the method from the United State Pharmacopoeia (USP).

Development of sample preparation for sesquiterpene carboxylic acids. Since the oral formulation is a water solution, which is a very polar solvent and cannot be applied directly onto the plate the modern function of CAMAG ATS 4, which is called "nozzle heating" was used. Four different volumes of compounding preparation's sample were applied onto the plate: 10.0 µL, 20.0 µL, 35.0 µL and 40.0 µL and results were compared. The obtained zones of fingerprints of different volumes after the usage of "nozzle heating" had wrong shapes and tails, thus results were considered as not appropriate.

Hence, the next step of sample preparation development included comparison of different solvents: methanol, butanol, toluene and different application volumes of each solvent: 5 µL, 10 µL, 15 µL. The plate after derivatization with Anisaldehyde-sulfuric acid reagent under the white light with different sample preparation of oral solution has been shown on the *Fig. 1.*

As we can see on the *Fig. 1* the best results were obtained with 5 µL of butanol solvent. With this solvent sesquiterpene carboxylic acids which are specific for Valerian root and Valerian tincture are moved to compounding oral solution and can be used as specific markers.

In final method the optional reference substances (hydroxyvalerenic acid, acetoxyvalerenic acid and/or mixture of herbal tinctures, prepared from authentic raw materials) and optional detection mode comparing to the method from USP [8] can be used.

As we can see from the *Table 2*, according to the EPh for identification of Leonurus cardiaca herb iridoid's chromatographic profile is used; the reference substances naphtol yellow and catalpol are not specific [7]. According to the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) there are two monographs: for Leonurus herb and Leonurus tincture [9]. The same mobile phase and the same derivatization reagent as in EPh are used in SPhU. But specific and cumbersome sample preparations in SPhU give the possibility to determine not just the iridoids but also the flavonoids profile with the usage of typical markers for flavonoids. The conventional TLC plates are used in both methods from SPhU and EPh, the relative humidity are not controlled.

As flavonoids are the specific components for Leonurus cardiaca and could help to differentiate it from other ingredients in oral solution [10], this class of substances were chosen for identification of oral solution. As mobile phase a typical system for flavonoids from EPh: ethyl acetate, methyl ethyl ketone, formic acid, water (5:3:1:1) and typical flavonoids' markers (hypersoside, rutin) were used.

Development of sample preparation for flavonoids. During development of HPTLC method for flavonoids the same approach as for valerenic acids was used. The application of different volumes of water solution with "nozzle heating" function was considered as not appropriate. The obtained zones of flavonoids fingerprints had wrong shapes, tails, and change positions comparing to markers in fingerprints of Motherwort herb and tincture that were used as reference standards.

Thus, further development of sample preparation for flavonoids included comparing of different solvents: methanol, butanol, toluene and different application volumes of each solvent: 5 µL, 10 µL, 15 µL (*Fig. 2*).

As we can see on the *Fig. 2* the best results with "clear" fingerprints on the plate after derivatization with

NP/PEG reagent under the 366 nm were obtained with 5 µL of butanol solvent. With this solvent, flavonoids which are specific for Motherwort herb and Motherwort tincture are moved to compounding oral solution and can be used as specific markers.

The final HPTLC methods for identification of herbal ingredients in composition of oral solution are shown below.

Proposed High-Performance Thin-Layer Chromatographic Identification Test

Preparations of sample solution

10 ml of compounding oral solution was evaporated on rotor evaporator to dry residue (pressure under the 76 mbar, t = 50 °C). The dry residue was cooled and 2 ml of butanol was added. The resultant was allowed to stand for 5–10 min and sonicated for 3 min. The supernatant was used as test solution for HPTLC analysis.

Method A. Sesquiterpene carboxylic acids (valerenic acids)

Standard solution A. The reference standard solution of valerenic acid was prepared at concentration of 0.25 mg/ml in methanol, and then submitted for HPTLC analysis.

Standard solution B (optional). 1 ml of valerian tincture and 1 ml of motherwort tincture was mixed thoroughly and centrifuged for 5 min at 5000 rpm. The supernatant solution was used for HPTLC analysis.

Mobile phase. Cyclohexane, ethyl acetate, acetic acid (60:38:2).

Application volume. 5 µL of sample and standard solutions.

Derivatization. The derivatization of plates was performed through dipping (Speed: 5, time: 0) with Anisaldehyde-sulfuric acid reagent using CAMAG Chromatogram Immersion Device and heated to 100 °C for 3 min on the TLC plate heater. The plates were documented using CAMAG Visualizer after derivatization under white light and (optional) UV 366 nm with visionCATS software.

Acceptance criteria. Compare result with the reference images. The fingerprint of the test solution is similar to that of the sample of compounding preparation (*Fig. 1*, track 8). Additional weak zones may be present.

After derivatization with Anisaldehyde-sulfuric acid reagent under white light the test solution shows two major violet zones in the center part of chromatogram: one zone corresponding to valerenic acid and another zone below it corresponding to acetoxyvalerenic acid (blue arrows), between these two zones one or two violet zones of low intensity; a minor violet zone corresponding to hydroxyvalerenic acid in the lower third of chromatogram.

Method B. Flavonoids

Standard solution A. The reference standard solutions of rutin and hyperoside were prepared at methanol concentration of 1.0 mg/ml, and then submitted for HPTLC analysis.

Standard solution B (optional). 1 ml of valerian tincture and 1 ml of motherwort tincture was mixed thoroughly and centrifuged for 5 min at 5000 rpm. The supernatant solution was used for HPTLC analysis.

Mobile phase. Ethylacetate, methyl ethyl ketone, formic acid, water (5:3:1:1).

Application volume. 5 µL of sample and standard solutions.

Derivatization. The derivatisation of plates was performed through dipping (Speed: 5, time: 0) with Natural Products/Polyethylene glycol (NP/PEG) using CAMAG Chromatogram Immersion Device. The plate is heated at 100 °C for 3 min on the TLC plate heater, then immersed while still hot in 5 g/L solution of diphenylboric acid aminoethyl ester in ethyl acetate, dried in a stream of cold air, then dipped in 50 g/L solution of macrogol 400 in methylene chloride. The plates were documented using CAMAG Visualizer after derivatization under UV 366 nm with visionCATS software.

Acceptance criteria. Compare result with reference images. The fingerprint of the test solution is similar to that of the sample of compounding preparation (*Fig. 2*, track 8). Additional weak zones may be present.

After derivatization with NP/PEG reagent under UV 366 nm the test solution shows orange fluorescent zone (red arrow) corresponding to reference substance rutin in the low third of chromatogram; four blue fluorescent zones (white arrows) – two in the center part of chromatogram one above, other below the zone corresponding to reference substance hyperoside; one in the upper part of chromatogram close to the front position; another in the lower third of chromatogram below the zone corresponding to rutin.

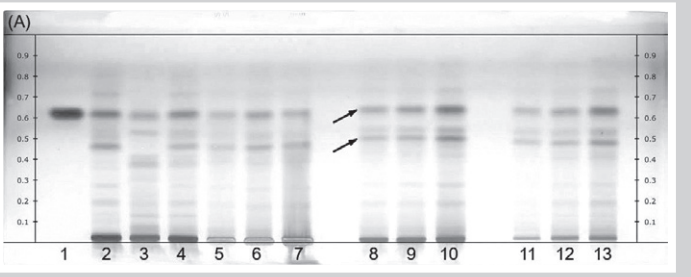


Fig. 1. Development of HPTLC method for identification of sesquiterpene carboxylic acids. Developing solvent: cyclohexane, ethyl acetate, acetic acid (60:38:2); derivatization: anisaldehyde reagent; detection: white light.

Tracks: 1 – valerenic acid, 5 µl; 2 – valerian tincture (1:10), 70 % alcohol, 5 µl; 3 – motherwort tincture, (1:10), 70 % alcohol, 5 µl; 4 – mixture of valerian and motherwort tinctures, 5 µl; 5–13 – samples of compounding oral solution: 5–7 – solvent – methanol, 5, 10, 15 µl respectively; 8–10 – solvent – butanol, 5, 10, 15 µl respectively; 11–13 – solvent – toluene, 5, 10, 15 µl respectively.

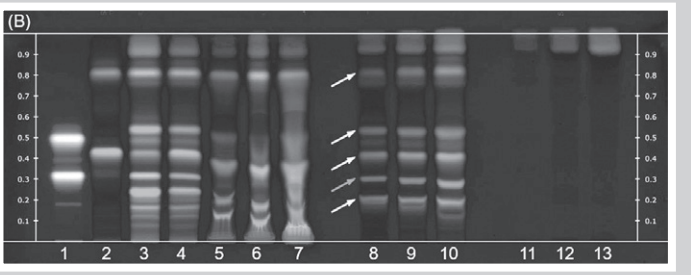


Fig. 2. Development of HPTLC method for identification of flavonoids. Developing solvent: ethylacetate, methyl ethyl ketone, formic acid, water (5:3:1:1); derivatization: NP/PEG; detection: 366 nm.

Tracks: 1 – rutin, hyperoside, 5 µl; 2 – valerian tincture (1:10), 70 % alcohol, 5 µl; 3 – motherwort tincture, (1:10), 70 % alcohol, 5 µl; 4 – mixture of valerian and motherwort tinctures, 5 µl; 5–13 – samples of compounding oral solution: 5–7 – solvent – methanol, 5, 10, 15 µl respectively; 8–10 – solvent – butanol, 5, 10, 15 µl respectively; 11–13 – solvent – toluene, 5, 10, 15 µl respectively.

Conclusions

As a result two simple, specific and reproducible HPTLC identification methods of herbal ingredients of compounded oral solution were developed. For this purpose the choice of specific groups of bioactive substances/markers of oral solution has been done (valerenic acids and flavonoids), sample and standards preparations have been developed, chromatographic conditions have been chosen, acceptance criteria have been proposed, reference images of chromatogram have been shown. The developed HPTLC methods could be used for chemical stability study of compounding preparation to determine storage conditions and shelf-life of the oral solution.

Acknowledgements. Thanks to CAMAG and the Head of the CAMAG laboratory, Dr. Eike Reich, PhD and Mr. Raphael Vizzini personally for financial and scientific support in conducting research on the base of CAMAG, Muttenz, Switzerland.

References

[1] Allen, L. (2012). Basics of Compounding: Implementing United States Pharmacopeia Chapter <1163> Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding, Part 3: Testing. *International Journal Pharmaceutical Compounding*, 16(4), 322–328.
[2] Reich, E., & Schibli, A. (2007). *High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants*. New-York: Thieme.
[3] Reich, E., Schibli, A., & DeBatt, A. (2008). Validation of high-performance thin-layer chromatographic methods for the identificaion of botanicals in a GMP. *Journal of AOAC International*, 91(1), 13–20.
[4] Zdoryk, O. A., Khokhlova, K. O., Georgiyants, V. A., & Vyshnevska, L. I. (2014). Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbals. *International Journal Pharmaceutical Compounding*, 18(3), 248–252.
[5] Khokhlova, K. O. (2016). Kontrol' kachestva nastojki boyaryshnika metodom VE'TSH [Quality control of hawthorn tincture by HPTLC method]. *Annaly Mechnykovskoho instytutu*, 3, 56–60. [in Russian].
[6] Khokhlova, K. O., Vyshnevska, L. I., Harna, S. V., & Kotov, A. H. (2013). Rozrobka ta validatsiia metodyky identyfikatsii izoflavonoidiv i tryterpenovykh saponiniv u nastoitsi «Aterofit-norma» metodom tonkosharovoi khromatohrafii [Development and validation of the method of identification of isoflavonoids and triterpenoid saponins in the tincture «Aterofit-norma» by TLC]. *Farmakom*, 1, 38–51. [in Ukrainian].
[7] (2007) *European Pharmacopoeia*. Strasbourg.
[8] (2017). *USP39-NF34*. Rockville. Retrieved from http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/products/usp39-nf34-index-supplement1.pdf.
[9] Derzhavne pidpryiemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* [*State Pharmacopoeia of Ukraine*]. (Vol. 3). Kharkiv. [in Ukrainian].
[10] Barnes, J., Anderson, L., & Phillipson, P. (2007). *Herbal Medicines*. London: PhP.
[11] Wagner, H., Bladt, S., & Zgainski, E. (1984). *Plant drug analysis*. Berlin: Springer-Verlag.

Information about authors:
Khokhlova K. O., PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Zdoryk O. A., PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Industrial Pharmacy, Management and Administration, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Відомості про авторів:
Хохлова К. О., канд. фарм. наук, асистент каф. аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Здорик О. А., канд. фарм. наук, доцент, декан факультету промислової фармації, управління та адміністрування, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:
Хохлова Е. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Здорик А. А., канд. фарм. наук, доцент, декан факультета промышленной фармации, управления и администрирования, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.08.2017
Після доопрацювання / Revised: 07.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 08.09.2017

УДК: 005+577.175.859

Простагландини – універсальні біорегулятори в організмі людини (огляд літератури)

О. В. Тимощук, І. С. Лембрик, З. Р. Кочерга

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Останнім часом науковцями різних галузей приділяється величезна увага проблемі простагландинів.

Мета роботи – на основі аналізу даних вітчизняної та закордонної літератури вивчити та систематизувати основні питання структури, біологічної дії, метаболізму простагландинів в організмі людини та застосування їхніх аналогів у фармації.

Простагландини – біологічно активні речовини, близькі за своєю дією до гормонів, але, на відміну від гормонів, синтезуються не в ендокринних залозах, а у клітинах різних тканин організму. Простагландини як універсальні клітинні медіатори поширені в організмі, синтезуються в мінімальних кількостях практично в усіх тканинах, мають як місцевий, так і системний вплив. Для кожного простагландину є свій орган-мішень. За хімічною будовою – невеликі молекули, що належать до ейкозаноїдів – групи жироподібних речовин (ліпідів). Залежно від хімічної структури простагландини поділяються на серії (A, B, C, D, E, F, G, H, I та J) та три групи (1–3); ізомери типу F позначаються додатково буквами α та β. Простагландини володіють надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів і належать до найактивніших біогенних речовин, що виконують в організмі три основні функції: підтримувальну, молекулярну, медіаторну. Більшість простагландинів взаємодіють зі специфічними рецепторами цитоплазматичних мембран, але деякі простагландини (група А) можуть діяти нерецепторно. Запас простагландинів в організмі відсутній, їхній життєвий цикл короткий, вони швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно мізерних кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров. У зв'язку з надзвичайно швидким розпадом в організмі простагландини діють здебільшого поблизу місця їхньої секреції. Препарати простагландинів та їхніх похідних використовують в експериментальній і клінічній медицині для переривання вагітності та стимуляції пологової діяльності, терапії виразки шлунка, бронхіальної астми, деяких серцево-судинних захворювань, вроджених вад серця в новонароджених, глаукоми, атеросклерозу, ревматичних, неврологічних захворювань, у разі хвороби нирок, цукрового діабету, корекції гемостазу, як антикоагулянти при операціях зі штучним кровообігом, а також при гемодіалізі.

Висновки. Простагландини – найактивніші універсальні біогенні речовини в організмі людини з надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів. Вони мають як місцевий, так і системний вплив, реалізують свою дію різноманітними шляхами, їхні рецептори містяться практично в усіх органах організму, для кожного простагландину є свій орган-мішень. Через відзначені властивості простагландини широко застосовуються в медицині, фармації. Незважаючи на активні дослідження в цьому напрямі, в науковців залишається багато питань щодо механізмів дії, функцій простагландинів та їхніх аналогів в організмі людини.

Ключові слова: простагландини, ейкозаноїди, циклоксигеназа, цитопротекція, запалення.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 121–127

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122129

E-mail: irunka80@ukr.net

Простагландины – универсальные биорегуляторы в организме человека (обзор литературы)

О. В. Тимощук, И. С. Лембрик, З. Р. Кочерга

В последнее время учеными разных отраслей уделяется огромное внимание проблеме простагландинов.

Цель работы – на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы изучить и систематизировать основные вопросы структуры, биологического действия, метаболизма простагландинов в организме человека и применение их аналогов в фармации.

Простагландины – биологически активные вещества, близкие по своему действию к гормонам, но, в отличие от гормонов, они синтезируются не в эндокринных железах, а в клетках различных тканей организма. Простагландины как универсальные клеточные медиаторы широко распространены в организме, синтезируются в минимальных количествах практически во всех тканях, имеют как местное, так и системное воздействие. Для каждого простагландина существует свой орган-мишень. По химическому строению они – небольшие молекулы, относящихся к эйкозаноидам – группе жироподобных веществ (липидов). В зависимости от химической структуры простагландины делятся на серии (A, B, C, D, E, F, G, H, I и J) и три группы (1–3); изомеры типа F обозначаются дополнительно буквами α и β. Простагландины обладают чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов, относятся к самым активным биогенных веществам, выполняют в организме три основные функции: поддерживающую, молекулярную, медиаторную. Большинство простагландинов взаимодействуют со специфическими рецепторами цитоплазматических мембран, однако некоторые простагландины (группа А) могут действовать нерецепторно. Запас простагландинов в организме отсутствует, жизненный цикл их короткий, они быстро образуются в ответ на воздействие биологических стимуляторов, проявляют свое действие в чрезвычайно скудных количествах и быстро инактивируются, попадая в кровь. В связи с чрезвычайно быстрым распадом в организме простагландины действуют в основном вблизи места их секреции. Препараты простагландинов и их производных используют в экспериментальной и клинической медицине для прерывания беременности и стимуляции родовой деятельности, терапии язвы желудка, бронхиальной астмы, некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, врожденных пороков сердца у новорожденных, глаукомы, атеросклероза, ревматических, неврологических заболеваний, болезнях почек, сахарном диабете, коррекции гемостаза, как антикоагулянты при операциях с искусственным кровообращением, а также при гемодиализе.

Ключевые слова: простагландины, эйкозаноиды, циклооксигеназа, цитопротекция, воспаление.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 121–127

Выводы. Простагландины – самые активные универсальные биогенные вещества в организме человека с чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов. Они имеют как местное, так и системное воздействие, реализуют свое действие различными путями, их рецепторы содержатся практически во всех органах организма, для каждого простагландина существует свой орган-мишень. Указанные свойства простагландинов отражаются в их широком применении в медицине и фармации. Несмотря на активные исследования в данном направлении, у ученых остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов и их аналогов в организме человека.

Key words:
prostaglandins, eicosanoids, cyclooxygenase, cytoprotection, inflammation.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 121–127

Prostaglandins – universal biological regulators in the human body (literature review)

O. V. Tymoshchuk, I. S. Lembryk, Z. R. Kocherga

Recently, researchers of different industries pay great attention to the problem of prostaglandins.

Objective: to study and systematize the basic questions of structure, biological action and metabolism of prostaglandins in the human body and using their analogues in pharmacy through the domestic and foreign literature data analysis.

Prostaglandins – biologically active substances which are similar in effect to hormones, but are synthesized in cells of different tissues. Prostaglandins as universal cellular mediators are widely distributed in the body, synthesized in small amounts in almost all tissues, have both local and systemic effects. For each prostaglandin there is a target organ. On chemical structure they are small molecules related to eicosanoids – a group of fat-like substances (lipids). Depending on the chemical structure prostaglandins are divided into series (A, B, C, D, E, F, G, H, I and J) and three groups (1–3); type F isomers are to be indicated by additional letters α and β. Prostaglandins have an extremely wide range of physiological effects in the body and have three main functions: supporting, molecular, neurotransmitter. Most prostaglandins interact with specific receptors of plasma membranes, but some prostaglandins (group A) can act without receptors. There is no stock of prostaglandins in the body, their life cycle is short, and they are quickly produced in response to biological stimulants exposure, have their effect in extremely small quantity and are rapidly inactivated in the bloodstream. Due to the extremely rapid breakdown of prostaglandins in the body they work near their place of secretion. Preparations of prostaglandins and their derivatives are used in experimental and clinical medicine for abortion and induction of labor, treatment of stomach ulcers, asthma, certain heart diseases, congenital heart defects in newborns, glaucoma, atherosclerosis, rheumatic and neurological diseases, kidney diseases, diabetes mellitus, and hemostasis correction as anticoagulants during surgery with extracorporeal circulation, as well as hemodialysis.

Conclusions. Prostaglandins are the most active universal nutrients in the human body with an extremely wide range of physiological effects. They have both local and systemic effects, act via various ways, their receptors are present in almost all organs of the human body, and each prostaglandin has a target organ. These properties of prostaglandins appear in their wide use in medicine and pharmacy. Despite intensive research in this field, the scientists have still a lot of questions about the mechanisms of action, prostaglandins and their analogues role in human organism.

Швидке зростання гострої та хронічної патології різних органів і систем є чи не найважливішою медико-соціальною проблемою останніх десятиліть у всьому світі. Тому актуальним є пошук нових, різноспрямованих, проте ефективних шляхів вирішення цього питання.

У такому аспекті великий науковий інтерес являють собою простагландини (PG). Майже півстоліття минуло з того часу, коли з'явились перші публікації про структуру та фізіологічну активність цих речовин, однак вивчення процесів PG-рецепторної взаємодії та розуміння їхньої ролі в біологічних процесах є надбанням останнього десятиліття XX сторіччя [6].

Величезна увага до проблеми PG хіміків, фізіологів, біохіміків, фармакологів, клініцистів, безперечно, пов'язана з високою біологічною активністю цих сполук, їхньою прямою чи опосередкованою участю в багатьох фізіологічних процесах.

Мета роботи

На підставі аналізу даних вітчизняної та закордонної літератури вивчити й систематизувати основні питання структури, біологічної дії, функцій, метаболізму простагландинів в організмі людини та застосування їхніх аналогів у фармації.

Історія відкриття. Вперше біологічна дія PG описана в 30-х роках XX століття шведським ученим Ульфом фон Ейлером (U. Euler), який виявив їх в екстрактах із простати (звідси й назва цих сполук, оскільки спочатку вважали, що PG виробляються тільки в передміхуровій залозі). У 1960 році PG вперше були виділені в чистому кристалічному вигляді учнем Ейлера, шведським хіміком Суне Бергстремом (S. Bergstrem) із заморожених везикулярних залоз баранів та їхньої сім'яної рідини. Використовуючи новітні аналітичні методи, Бергстрем зі співробітниками в 1962 році встановили хімічну структуру двох сполук, що були визначені як PGE та PGF. Перший із них легко видалявся із суміші ефіром (Ether), другий – так званим фосфатним буфером (Fosfate). Перші букви цих шведських назв і були враховані в термінології PG. Інший шведський вчений, Б. Самуельсон (B. Samuelson), відкрив біохімічні механізми їхнього синтезу та метаболізму. У 1970 році A. Robert et al. в експерименті встановили захисну роль PG щодо слизової оболонки шлунка (СОШ) за впливу різноманітних токсичних речовин, що не залежала від кислотопродукції. Ця властивість PG, котрі є найактивнішими медіаторами захисту СОШ від агресивних чинників, була названа цитопротекцією. У 1971 році англійський дослідник Дж. Вейн повідомив, що аспірин і близький до нього за структурою індометацин блокують синтез PG. Очевидно, протизапальна та жарознижувальна дія цих лікувальних засобів визначається саме пригніченням синтезу PG [19].

Нині науковці вважають, що ці сполуки відіграють провідну роль як у запальних процесах, так і в підйомі температури тіла. На визнання важливості цих відкриттів Вейн, Бергстрем і Самуельсон отримали в 1982 році Нобелівську премію з фізіології та медицини.

Будова, синтез та номенклатура простагландинів. PG – біологічно активні речовини, близькі за своєю дією до гормонів, але, на відміну від гормонів, синтезуються не в ендокринних залозах, а у клітинах різних тканин організму. PG як універсальні клітинні медіатори широко поширені в організмі, синтезуються в мінімальних кількостях практично в усіх тканинах (майже 1 мг/добу), зокрема й у стінках кровоносних судин, мають як місцевий, так і системний вплив. Для кожного простагландину є свій орган-мішень.

За хімічною будовою PG – невеликі молекули, що належать до ейкозаноїдів – групи жироподібних речовин (ліпідів). До цієї групи належать також сполуки з подібною хімічною структурою – лейкотрієни, що відіграють роль у запальних процесах та алергічних реакціях, і тромбоксани, які беруть участь у згортанні крові. Усі ейкозаноїди утворюються із загального попередника – арахідонової кислоти, що належить до класу ненасичених жирних кислот та утворюється з фосфоліпідів мембран клітин під впливом ферменту – фосфоліпази А2. Це – ключова реакція в утворенні простагландинів. Встановлено, що багато речовин, які стимулюють синтез простагландинів, здійснюють насамперед стимулюючий вплив на активність цього ферменту. Для активації його необхідні іони кальцію та ц-АМФ, що викликають фосфорилювання ферменту. Фосфоліпаза А2 знаходиться в лізосомах, тому усі впливи, що призводять до ушкодження лізосом, викликають вихід фосфоліпази А2 з лізосом і підвищують можливість утворення арахідонової кислоти, з якої утворюються чотири групи PG: лейкотрієни, власне PG, тромбоксани та простацикліни. Лейкотрієни утворюються під впливом ферменту ліпооксигенази, інші три групи PG – з арахідонової кислоти під впливом ферменту циклооксигенази (ЦОГ), або простагландинсинтетази, що перетворює арахідонову кислоту спочатку в PGG_2, а його – у PGH_2, які є ендопероксидами PG. Є два основні підкласи ЦОГ: ЦОГ-1 (структурна) постійно присутня в більшості тканин, а другий ізофермент – ЦОГ-2 (індукована) активується під час запалення. Надалі шляхи синтезу розходяться: з ендопероксида PGH_2 під впливом тромбоксансинтетази утворюються тромбоксани, під впливом ферменту простациклінсинтетази – простацикліни, а під впливом ферменту простагландинсинтетази утворюються PG типу PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$та PGD_2 [11,19]. ЦОГ, що викликає утворення PG, простациклінів і тромбоксанів, може змінювати свою активність під впливом низки факторів. Зокрема, нестероїдні протизапальні речовини типу аспірину, індометацину викликають блокаду активності цього ферменту, а отже, сприяють зниженню синтезу PG. Це лежить в основі їхньої протизапальної дії [2,8]. ЦОГ-1 експресується на низькому рівні, бере участь у забезпеченні цитопротекторних процесів у слизовій оболонці органів травлення, регулює її цілісність, контролює вироблення простагландинів, функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, тоді як експресія ЦОГ-2 здебільшого зростає при запаленні, канцерогенезі під дією цитокінів, факторів росту, бактеріальних полісахаридів [5,8,22].

Молекули PG складаються з 20 атомів вуглецю, що утворюють п'ятичленне кільце з приєднаними до нього двома ланцюгами – з семи та восьми атомів вуглецю. Залежно від хімічної структури цих ланцюгів, PG належать до тієї чи іншої серії (A, B, C, D, E, F, G, H, I та J). У кожну серію входять кілька PG, що відрізняються розміщенням атомів і хімічних зв'язків у бокових ланцюгах. За кількістю подвійних зв'язків PG поділяються на три групи, котрі позначаються індексами 1, 2 та 3. Ізомери PG типу F позначаються додатково буквами α та β, що вказують на конфігурацію гідроксильної групи при дев'ятому атомі вуглецю С9.

Функції простагландинів в організмі. Питання фізіологічних ефектів PG в організмі людини досі відкрите, в науковій літературі з'являються нові дані про функції цих сполук. На відміну від класичних гормонів PG володіють надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів, належать до найактивніших біогенних речовин, що виконують в організмі три основні функції: підтримувальну, (підтримання нормального рівня фізіологічних і біохімічних процесів), молекулярну (зміна активності інших механізмів регуляції), медіаторну (посередництво впливу на клітини інших біологічно активних речовин). Найбільш вивченими на цей час є PGE_1, PGE_2 та $PGF_{2\alpha}$. До основних біологічних функцій PG належать:

– вплив на скоротливу діяльність матки – їхнє введення викликає переривання вагітності будь-якого терміну. Під дією PG підвищується тонус верхнього сегмента матки, нижній сегмент залишається неактивним. Вони мають вазодилятувальний ефект; підвищують проникність стінки судин; сприяють надходженню з материнського кровотоку в шийку матки нейтрофільних гранулоцитів та інтерлейкіну восьмого типу; сприяють деградації цервікального колагену; розм'якшують і сприяють релаксації шийки матки; підвищують скорочувальну активність міометрію; сприяють підвищенню синтезу та рівня окситоцину [4,23];

– під впливом PG відбувається просування яйцеклітини матковою трубою [9,13];

– PG гальмують продукцію прогестерону в жовтому тілі;

– важлива роль PG у механізмі менструальної кровотечі. Вони посилюють скорочення матки, сприяють відшаруванню слизової оболонки та вчасному припиненню кровотечі [9,13];

– порушення синтезу та інактивації PG є причиною функціональної альгодисменореї, оскільки призводить до спастичних скорочень міометрію та артеріол, що викликає біль ішемічного характеру [13];

– PG впливають на рухливість сперматозоїдів;

– беруть участь у підтримці гомеостазу організму;

– PG є компонентом стрес-лімітуючої системи, знижують інтенсивність стрес-реакції внаслідок зменшення чутливості органів до адреналіну та норадреналіну, беруть участь у регуляції симпатичних процесів і розглядаються як внутрішньоклітинні посередники медіаторних і гуморальних впливів [5,10];

– беззаперечним є вплив PG на гладку мускулатуру трахеї, бронхів, шлунково-кишкового тракту, кровоносних судин [7];

– PG є медіаторами запалення, здебільшого в початковій фазі імунної відповіді (сприяють підвищенню проникності стінок капілярів), здатні пригнічувати функцію лімфоцитів, вони посилюють запальну реакцію, що викликана опіками та іншими пошкодженнями [6,7];

– беруть участь у виникненні алергічних реакцій [19];

– PG зумовлюють підвищення температури тіла внаслідок зміни «установки» в центрах терморегуляції;

– беруть участь у впливі на больові рецептори, виявляють седативну та транквілізуючу дію;

– підвищують стійкість гастродуоденальної слизової оболонки, зменшуючи секрецію соляної кислоти, пепсину, знижуючи кислотність шлункового соку, збільшуючи кровопостачання слизової оболонки, стимулюючи синтез бікарбонатів і слизу, тим самим забезпечуючи цитопротекцію [8];

– посилюють скорочення кишечника, шлунка, стимулюють блювання та пронос. У тонкій кишці ЦОГ-1 ідентифікована в тучних клітинах і клітинах Бруннерових залоз, міжентеральних нейронах сплетінь Мейснера та Ауербаха, гладком'язових клітинах та артеріолах, тоді як ЦОГ-2 локалізується в капілярах, венулах і базальних гранулоцитах [5,6];

– PG стимулюють секрецію ферментів підшлунковою залозою, запобігають розвитку запальних змін у підшлунковій залозі, поліпшують її кровопостачання [1];

– у новонароджених PG регулюють закриття пуповинних судин та артеріальної протоки;

– беруть участь у процесах тромбоутворення;

– PG відіграють важливу роль у регуляції функції нирок. До найважливіших реномедулярних PG належать PGE_2 та PGA_2 (медулін), що викликають перерозподіл внутрішньониркового кровотоку (посилюють його в корковому шарі та зменшують у мозковій речовині) [17,18];

– PG підсилюють виділення іонів натрію із сечею, що сприяє виведенню з організму води й електролітів;

– змінюють тонус судин, здійснюють вплив на рівень артеріального тиску, проявляючи антигіпертензивну дію, що реалізована на рівні мікроциркуляторного річища [6];

– PG мають здатність попереджати та ліквідовувати порушення серцевого ритму, підвищувати силу серцевих скорочень;

– PG впливають на різні залози внутрішньої секреції, вважають, що вони здатні опосередковувати та модулювати дію низки гормонів на клітини (ліквідують здатність гормонів стимулювати розпад жирів);

– підвищують звільнення з гіпофіза лютеїнізувального, соматотропного, тиреотропного (ТТГ) й адренокортикотропного гормонів;

– зменшують викид адреналіну з наднирників, викликають збільшення вмісту кортикостерону в периферичній крові та наднирниках при одночасному зниженні холестерину та аскорбінової кислоти. Дія PG на наднирники здійснюється як прямим шляхом, так і опосередковано (через вплив на гіпоталамус та гіпофіз);

– у щитоподібній залозі PG імітують різноманітні біологічні ефекти ТТГ. PGE стимулюють утворення колоїду, окислення глюкози, зв'язування йоду з білком. Так само як і ТТГ, PG збільшують у щитоподібній залозі вміст цАМФ, активуючи аденілатциклази.

– PG здатні порушити динамічну рівновагу активності перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи організму [6];

– PG є сильними локальними регуляторами клітинного імунітету;

– ці біологічно активні речовини здатні впливати на ліполіз [1,24], а також мають значення в розвитку атеросклерозу [14].

– бувши медіаторами запалення у тканинах очного яблука, PG можуть посилювати ексудативні процеси та гіперемію, викликати скорочення сфінктера зіниці. Крім того, змінюється проникність гематоофтальмічного бар'єра, що може сприяти розвитку набряку макули;

– у гострому періоді кишкових інфекцій реєструється підвищення рівнів PG у крові хворих, що відповідає гострій фазі системної запальної відповіді [3,6];

– є повідомлення про роль PG в онкогенезі, але цей напрям ще вивчається [12,19];

– розвиток важких патологічних станів супроводжується порушенням синтезу PG.

Отже, PG здійснюють свій вплив на всі органи та системи організму людини.

Біологічні ефекти окремих простагландинів. Відомо майже 20 різних PG, до того ж різні їхні типи можуть діяти як синергісти чи антагоністи [19].

Зокрема, PGA_1 володіє противірусною дією вже на ранніх стадіях запального процесу, виявляє протипухлинний ефект, впливає на клітинний імунітет.

PGA_2 посилює фагоцитоз.

PGE_1 здатний розслабляти гладку мускулатуру бронхів, запобігає тромбоутворенню, збільшує ферментативний, зменшує неферментативний фібриноліз, запобігає розпаду жирів, впливає на функцію аденілатциклази – ферменту-посередника між гормонами та клітиною, стимулюючи чи пригнічуючи її [7]. Крім того, він є основним простагландином, що бере участь у явищі цитопротекції. Натепер точний механізм дії цитопротекторних простагландинів залишається невідомим, але для пояснення цього явища запропоновані такі можливі варіанти: стимулююча дія цих речовин щодо вироблення шлункового слизу та секреції бікарбонатів, зниження секреції соляної кислоти та пепсину, посилення мікроциркуляції та збільшення сульфгідрильних сполук у слизовій оболонці шлунка, зниження зворотної дифузії вільних іонів водню, посилення клітинної проліферації поверхневих клітин. Під час досліджень з'ясовано, що простагландини не здатні захистити поверхневий шар епітелію слизової оболонки від дії подразника, тільки запобігають ушкодженню глибших шарів унаслідок стимуляції міграції клітин слизової оболонки з непошкоджених ділянок [8]. Препарати PGE_1 застосовуються у вагітних із бронхіальною астмою [20]. Препарати PGE_1 перешкоджають закриттю артеріальної протоки в новонароджених, застосовуються тимчасово для забезпечення кровотоку в ній при дуктус-залежних вроджених вадах серця до оперативного лікування.

PGE_2 знижує системний артеріальний тиск, розширює дрібні судини, поліпшує мікроциркуляцію в різних органах, розслабляє гладку мускулатуру бронхів, підвищує активність неферментативного фібринолізу, знижує та приводить до норми підвищену внаслідок патологічного стану агрегацію еритроцитів, поліпшує оксигенацію крові, має гіпералгезивні властивості, поліпшує мозковий кровообіг, запобігає порушенню пам'яті, знижує ліполіз, відновлює регенеративні процеси в нирках [1,15–18,24]. Тепер встановлено, що PGE_2 має основне значення для захисту слизової оболонки шлунка, що підтверджується

й нашими власними дослідженнями. Простагландини виділяються головними, додатковими та парієтальними (обкладовими) клітинами. PGE_2 забезпечує захист слизової оболонки травного каналу шляхом збільшення секреції слизу та гідрокарбонатів, а також пригнічення активності парієтальних клітин і, як наслідок, – зниження продукції хлористоводневої кислоти. PGE_2 є важливим медіатором таких біологічних функцій, як регулювання імунних реакцій, репродуктивної функції. У разі запального процесу PGE_2 бере участь в усіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль. Почервоніння та набряк є результатом збільшення кровотоку в запальній тканині через PGE_2-опосередковане збільшення артеріальної дилятації та підвищення проникності мікросудин. Біль виникає від дії PGE_2 на периферичні сенсорні нейрони та на центральні ділянки в межах спинного та головного мозку. PGE_2 також опосередковує брадикінін-індуковану нейропротекцію під час нейрозапалення [19]. Крім того, має імуномодулювальні властивості та вплив на ріст, структуру кісток.

$PGF_{2\alpha}$ підвищує артеріальний тиск, скорочує мускулатуру бронхів (бере участь у розвитку бронхіальної астми), збільшує ферментативний, зменшує неферментативний фібриноліз, зменшує кровоплин в органах, зменшує насичення крові киснем, потенціює агрегацію тромбоцитів, погіршує мозковий кровообіг [19]. $PGF_{2\alpha}$ відіграє важливу роль у репродуктивній функції людини, овуляції, лютеолізі, скороченні гладких м'язів матки. Також він істотно впливає на функцію нирок, має значення при дисфункції міокарда, черепно-мозковій травмі та болеві. Роль $PGF_{2\alpha}$ при гострому та хронічному запаленнях відкриває можливості для розробки нових протизапальних препаратів [19].

PGI_2 є одним із найважливіших простаноїдів, який регулює гомеостаз серцево-судинної системи. Основним джерелом їхнього синтезу є судинні клітини (ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів судин та ендотеліальних клітин-попередників). PGI_2 є потужним судинорозширювальним засобом, інгібітором агрегації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів, має антимітогенну активність. На додаток до серцево-судинних ефектів, PGI_2 є важливим медіатором набряку та болю, котрі супроводжують гостре запалення. PGI_2 швидко виробляється після пошкодження тканин або запалення, присутній у високих концентраціях у вогнищі запалення. PGI_2 – найпоширеніший простаноїд у синовіальній рідині при артритах; має вплив на імунну відповідь і здатен пригнічувати алергічне запалення [19]. Поряд із PGE_2 забезпечує цитопротекцію слизової оболонки травного тракту внаслідок підтримання адекватного кровообігу, стабілізації мембрани тучних клітин і лізосом, пригнічення утворення вільних радикалів і ферментів.

PGD_2 – один з основних ейкозаноїдів, що синтезується як в центральній нервовій системі, так і в периферичних тканинах, виявляє ефекти під час запальних і гомеостатичних реакцій. У головному мозку PGD_2 бере участь у регуляції сну та інших видів діяльності центральної нервової системи, включаючи і сприйняття болю. Асоціюється з протизапальними ефектами імунологічної відповіді під час запальних та атопічних процесів, зокрема при гіперреактивності бронхів, бронхіальній астмі, алергії. Крім того, вважається, що PGD_2 може грати певну роль у розвитку атеросклерозу [19]. Також PGD_2 здатен посилювати ліполіз [24].

PG типів A, J і D виявляють противірусну дію, крім того, є повідомлення про їхню високу протипухлинну активність.

Однак, враховуючи те, що дослідження PG продовжуються, цілком природно, що це далеко не повний список біологічних ефектів цих унікальних речовин.

Механізми дії. PG виявляють не тільки односторонній вплив, перебуваючи в тісній та активній взаємодії з іншими біологічно активними речовинами, вони самі є джерелом впливу. Так, естрогени та окситоцин посилюють дію PG, прогестерон і пролактин мають гальмівну активність. Потужною антипростагландиновою здатністю володіють нестероїдні протизапальні препарати. Цим пояснюється їх пошкоджувальний вплив на слизову оболонку шлунка [2,8].

Механізми фізіологічної дії PG різноманітні та водночас пояснюють універсальність дії цих сполук. PG взаємодіють зі специфічними рецепторами цитоплазматичних мембран (PG-рецептори), що призводить до зміни (збільшення чи зменшення) концентрації внутрішньоклітинних циклічних нуклеотидів – вторинних месенджерів і регуляторів обміну речовин на субклітинному рівні [19]. Ідентифіковано 9 типів простагландинових рецепторів, що пов'язані з G-білками. DP-1,2 – рецептори PGD_2 1 і 2 підтипів; EP-1, 2, 3, 4 – рецептори PGE_2 1, 2, 3, 4 підтипів; FP – рецептор $PGF_{2\alpha}$; IP – рецептор PGI_2. PG мають здатність проникати через мембрани (включаючи гематоенцефалічний бар'єр) і зв'язуватися з внутрішньоклітинними компонентами, впливаючи, наприклад, на синтез ДНК. Деякі PG індукують перенесення катіонів через біологічні мембрани, змінюючи тим самим фізіологічний стан клітин [19]. Крім того, деякі PG (група A) можуть діяти нерецепторно шляхом зміни внутрішньоклітинної компартменталізації, регуляції експресії генів і зв'язування з клітинними білками, що передбачає наявність систем транспорту цієї сполуки з позаклітинного простору у клітину, а з цитозолю – у клітинне ядро. Однак дослідження щодо механізму дії PG тривають, вважається, що наявні ще досі невідомі шляхи біологічної дії цих сполук.

Запас PG в організмі відсутній, життєвий цикл їх короткий, швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно мізерних кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров, період напівжиття їх становить 20–30 секунд. У зв'язку з надзвичайно швидким розпадом в організмі PG діють, на відміну від гормонів, здебільшого поблизу місця їхньої секреції.

Катаболізм PG починається з їхнього окислення НАД-залежною 15-оксипростагландиндегідрогеназою, що виявлена в цитозолі багатьох клітин організму. Найвища активність цього ферменту виявляється у тканинах легень, плаценти, печінки, нирок. Утворені 15-оксипростагландини швидко відновлюються до 13,14-дигідропохідних, які надалі піддаються окисленню. Відомі ферменти, що каталізують взаємоперетворення PG (наприклад, PGE_2 в $PGF_{2\alpha}$, PGA_2 в PGC_2). Виводяться кінцеві неактивні метаболіти PG нирками, їхня кількість у сечі може сягати 330 мкг/добу.

Отже, PG виявляють свою дію швидко та коротко, що може бути в основі для розроблення лікарських речовин із відповідною тривалістю дії.

Застосування в медицині. Препарати PG та їхні похідні використовують в експериментальній, клінічній медицині для переривання вагітності та стимуляції пологової діяльності, терапії виразки шлунка, бронхіальної астми, деяких серцево-судинних захворювань, вроджених вад серця в новонароджених, глаукоми, атеросклерозу, ревматичних, неврологічних захворювань, хворобах нирок, цукровому діабеті, корекції гемостазу, як антикоагулянти при операціях зі штучним кровообігом, а також при гемодіалізі [10,21]. Однак розроблення препаратів на основі простагландинів продовжується, відкриваються все нові ефекти дії та синтезу цих речовин.

Висновки

1. Простагландини – найактивніші універсальні біогенні речовини в організмі людини з високою біологічною активністю, надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів. Вони мають як місцевий, так і системний вплив, реалізують свою дію різноманітними шляхами, їхні рецептори містяться практично в усіх органах організму, для кожного простагландину є свій орган-мішень. Відзначені властивості простагландинів проявляються в їхньому широкому застосуванні в медицині та фармації.

2. У науковців залишається багато запитань щодо PG, тому в усьому світі активно триває вивчення нових аспектів, що пов'язані з цими унікальними біологічно активними речовинами.

Список літератури

[1] Бондаренко О.О. Рівень простагландинів та циклічних нуклеотидів у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит, сполучений з ожирінням в динаміці загальноприйнятого лікування / О.О. Бондаренко // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15. – №2. – С. 31–34.

[2] Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / О.П. Вікторов, С.І. Деяк, О.Є. Базика та ін. // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90–93.

[3] Жаркова Т.С. Клінічне значення простагландинів у формуванні варіантів перебігу бактеріальних кишкових інфекцій у дітей / Т.С. Жаркова // Здоровье ребенка. – 2015. – №62. – С. 120–122.

[4] Жук С.І. Досвід допологової підготовки шийки матки препаратами, що містять прометрин / С.І. Жук, Н.Є. Хорошаєва, С.Н. Сальніков // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №4(6). – С. 70–73.

[5] Зміни показників системи NO-синтаза/аргіназа за умов поєднаної дії гострого стресу та блокування циклооксигенази/ліпооксигенази у тонкій кишці / І.І. Ільків, Н.Б. Панасюк, Л.П. Білецька, О.Я. Скляров // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – №4. – С. 19–25.

[6] Кузнєцов С.В. Роль простагландинів у формуванні клінічного варіанту перебігу шигельозу у дітей / С.В. Кузнєцов, Т.С. Жаркова // Современная педиатрия. – 2010. – №3(31). – С. 58–60.

[7] Перцева Т.О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень / Т.О. Перцева, Н.А. Саніна // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 48–50.

[8] Свінціцький А.С. Адаптація слизової оболонки шлунка до дії нестероїдних протизапальних препаратів / А.С. Свінціцький, Н.П. Козак, А.В. Антоненко // Український ревматологічний журнал. – 2011. – №46(4). – С. 1–3.

[9] Austin S.C. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis / S.C. Austin, L. Sanchez-Ramos, C.D. Adair // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 202. – P. 624.e1-9.

[10] Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation / C. Brenneis, O. Coste, K. Altenrath, et al. // J Biol Chem. – 2011. – №286(3). – P. 2331–42.

[11] A dynamic Asp–Arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin E2 synthase / J.S. Brock, M. Hamberg, N. Balagunaseelan, et al. // PNAS. – 2016. – Vol. 113. – Issue 4. – P. 972–977.

[12] Increased level of serum prostaglandin-2 in early stage of esophageal squamous cell carcinoma / D. Diakowska, K. Markocka-Mączka, M. Nienartowicz, et al. // Arch Med Sci. – 2014. – Vol. 10. – Issue 5. – P. 956–961.

[13] Facchinetti F. Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis / F. Facchinetti, F. Fontanesi, C. Del Giovane // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 1965–9.

[14] Targeted deletions of cyclooxygenase-2 and atherogenesis in mice / Y. Hui, E. Ricciotti, I. Crichton, et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2654–2660.

[15] Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models / J.U. Johansson, N.S. Woodling, Q. Wang, et al. // The Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 125(1). – P. 350–364.

[16] Prostaglandin E_2 at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances / D.F. Legler, M. Bruckne, E. Uetz-von Allmen, P. Krause // Int J Biochem Cell Biol. – 2010. – Vol. 42. – P. 198–201.

[17] Rania N. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors / N. Rania, H. Ramzi, R.L. Hébert // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2014. – Vol. 307. – P. 243–250.

[18] Regner KR. Dual Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Chronic Kidney Disease / KR. Regner // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – Issue 1. – P. 12–14.

[19] Ricciotti E. Prostaglandins and Inflammation / E. Ricciotti, G.A. FitzGerald // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2011. – Vol. 31(5). – P. 986–1000.

[20] The use of prostaglandin E1 in peripartum patients with asthma / M. Rooney Thompson, C.V. Towers, B.C. Howard, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 212. – P. 392.e1-3.

[21] Samuelsson B. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target / B. Samuelsson, R. Morgenstern, P.J. Jakobsson // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 207–24.

[22] Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats / H. Satoh, K. Amagase, S. Ebara, et al. // J. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 344(1). – P. 189–195.

[23] WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications / J. Tang, N. Kapp, M. Dragoman, J.P. de Souza // Int J Gynaecol Obstet. – 2013. – Vol. 121. – P. 186–9.

[24] Major role of adipocyte prostaglandin E_2 in lipolysis-induced macrophage recruitment / X. Hu, V. Cifarelli, S. Sun, et al. // Lipid Res. – 2016. – Vol. 57(4). – P. 663–673.

References

[1] Bondarenko, O. A. (2012). Riven prostahlandyniv ta tsyklichnykh nukleotydiv u syrovattsi krovi khvorykh na khronichnyi pankreatyt, spoluchenyi z ozhyrinniam v dynamitsi zahalnopryiniatoho likuvannia [The level of prostaglandinums and cyclic nucleotides in serum blood of the patients with chronic pancreatitis, combined with obesity]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15(2), 31–34 [in Ukrainian].

[2] Victorov, O. P., Deyak, S. I., Bazyka, O. Y., Kashuba, O. V., & Matveyeva, O. V. (2011). Efektyvne ta bezpechne medychne zastosuvannia analhetykiv-antypiretykiv (pohliad na problemu) [Effective and safe analgetics-antipyretics use (problem view)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 90–93. [in Ukrainian].

[3] Zharkova, T. S. (2015). Klinichne znachennia prostahlandyniv u formuvanni variantiv perebihu bakterialnykh kyshkovykh infektsii u ditei [Clinical significance of prostaglandins in the formation of courses of bacterial intestinal infections in children]. *Zdorov'e rebenka*, 62, 120–122. [in Ukrainian].

[4] Zhuk, S. I., Khoroshaeva, N. E., & Salnikov, S. N. (2012). Dosvid dopolohovoi pidhotovky shyiky matky preparatamy, shcho mistiat promestryn [Experience of prenatal preparation of the cervix with drugs containing promestrin]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 4(6), 70–73 [in Ukrainian].

[5] Ilkiv, I. I., Panasiuk, N. B., Biletska, L. P., & Skliarov, O. Ya. (2014). Zminy pokaznykiv systemy NO-syntaza/arhinaza za umov poiednanoi dii hostroho stresu ta blokuvannia tsyklooksyhenazy/lipooksyhenazy u tonkii kyshtsi [Changes indicators of NO-synthase/arginase under conditions combined effects of acute stress and blocking cyclooxygenase/lipooksyhenaze in the small intestine]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia i biokhimiia*, 4, 19–25 [in Ukrainian].

[6] Kuznietsov, S. V., & Zharkova, T. S. (2010). Rol prostahlandyniv u formuvanni klinichnoho variantu perebihu shyhelozu u ditei [The role of prostaglandins in the formation of the clinical alternative course of shigellosis in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 3(31), 58–60 [in Ukrainian].

[7] Pertseva, T. O., & Sanina, N. A. (2012). Rol systemnykh zapalnykh protsesiv u patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [The role of systemic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4, 48–50. [in Ukrainian].
[8] Svintsitskyi, A. S., Kozak, N. P., & Antonenko, A. V. (2011). Adaptatsiia slyzovoi obolonky shlunka do dii nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ [Adaptation of gastric mucosa to nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 46(4), 1–3 [in Ukrainian].
[9] Austin, S. C., Sanchez-Ramos, L., & Adair, C. D. (2010) Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 202, 624.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.014.
[10] Brenneis, C., Coste, O., Altenrath, K., Angioni, C., Schmidt, H., Schuh, C. D., et al. (2011) Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. *J Biol Chem*, 286(3), 2331–42. doi: 10.1074/jbc.M110.157362.
[11] Brock, J. S., Hamberg, M., Balagunaseelan, N., Goodman, M., Morgenstern, R., Strandback, E., et al. (2016) A dynamic Asp-Arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin E2 synthase. *Proc Natl Acad Sci*,113(4), 972–977. doi: 10.1073/pnas.1522891113.
[12] Diakowska, D., Markocka-Mączka, K., Nienartowicz, M., Lewandowski, A., & Grabowski, K. (2014) Increased level of serum prostaglandin-2 in early stage of esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Med Sci.*, 10(5), 956–961. doi: 10.5114/aoms.2013.34985.
[13] Facchinetti, F., Fontanesi, F., & Del Giovane, C. (2012) Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*., 25, 1965–9. doi: 10.3109/14767058.2012.668584.
[14] Hui, Y., Ricciotti, E., Crichton, I., Yu, Z., Wang, D., Stubbe, J., et al. (2010) Targeted deletions of cyclooxygenase-2 and atherogenesis in mice. *Circulation*, 121, 2654–2660. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910687.
[15] Johansson, J. U., Woodling, N. S., Wang, Q., Panchal, M., Liang, X., Trueba-Saiz, A., et al. (2015) Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models. *J Clin Invest.,* 125(1), 350–364. doi: 10.1172/JCI77487.
[16] Legler, D. F., Bruckne, M., Uetz-von Allmen, E., & Krause, P. (2010) Prostaglandin E_2 at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. *Int J Biochem Cell Biol*., 42, 198–201. doi: 10.1016/j.biocel.2009.09.015.
[17] Rania, N., Ramzi, H., & Hébert, R. L. (2014) Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*, 307, 243–250. doi: 10.1152/ajprenal.00224.2014.
[18] Regner, K. R. (2012) Dual Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, 59(1), 12–14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180034.
[19] Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011) Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*., 31(5), 986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
[20] Rooney Thompson, M., Towers, C. V., Howard, B. C., Hennessy, M. D., Wolfe, L., & Heitzman, C. (2015) The use of prostaglandin E1 in peripartum patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol*, 212, 392.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.042.
[21] Samuelsson, B., Morgenstern, R., & Jakobsson, P. J. (2007) Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*., 59, 207–24. doi: 10.1124/pr.59.3.1.
[22] Satoh, H., Amagase, K., Ebara, S., Akiba, Y., & Takeuchi, K. (2013) Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats. *J. Pharmacol. Ther*., 344(1), 189–195. doi: 10.1124/jpet.112.199182.
[23] Tang, J., Kapp, N., Dragoman, M., & de Souza, J. P. (2013) WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet*., 121(2), 186–9. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.12.009.
[24] Hu, X., Cifarelli, V., Sun, S., Kuda, O., Abumrad, N. A., & Su, X. (2016) Major role of adipocyte prostaglandin E_2 in lipolysis-induced macrophage recruitment. *Lipid Res*., 57(4), 663–673. doi: 10.1194/jlr.M066530.

Відомості про авторів:
Тимощук О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Кочерга З. Р., д-р мед. наук, доцент каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:
Тимощук О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.
Лембрик И. С., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.
Кочерга З. Р., д-р мед. наук, доцент каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about authors:
Tymoshchuk O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, HEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.
Lembryk I. S., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pediatrics, HEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.
Kocherga Z. R., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Pediatrics, HEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.03.2017
Після доопрацювання / Revised: 12.09.2017
Прийнято до друку / Accepted: 16.11.2017

UDC: 577.175.852.088.7:[61+[796/799:616.1]

Angiotensin-converting enzyme gene: application possibilities in medicine and sports cardiology (literature review)

S. M. Malakhova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: angiotensin-converting enzyme gene, genetic polymorphism, sports medicine.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 128–132

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122155

E-mail: malakhova_sn@ukr.net

Aim. Formation of modern ideas about the effect of angiotensin-converting enzyme polymorphism on the functioning of various body systems including in athletes.

Methods of research. Analysis and synthesis of the modern scientific literature data.

Results. According to modern ideas of sport molecular genetics, individual differences in the expression degree of certain physical and mental qualities of a person are largely determined by DNA-polymorphisms. Specific features of angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism influence on life-supporting systems functioning of human, who do not engage in sports, have been revealed. This polymorphism is widely covered by professional athletes from the point of view of physical qualities development possibility, but at the same time, the risk of pathological conditions development, taking into account regular intensive physical exertion, has not sufficiently studied. Knowledge of the innate personal physical abilities will help to predict the strengths and weaknesses of a person's physical and adaptive capabilities and, accordingly, to make a timely correct prognosis for personal sports prospects and carry out competent selection of athletes. This approach will allow them to progress quickly and achieve high results in sport.

Conclusions. A feature of genetic markers that do not change throughout life is the possibility of their determination immediately after child's birth, thus, the prognosis for indicators development that are significant in the conditions of sport activities can be made much earlier. In the available to us literature, ACE I/D gene polymorphism is primarily evaluated from the perspective of speed-strength development of physical qualities, but at the same time, genetic testing of beginner athletes should allow us to identify a risk group relatively to a number of pathological conditions progression that are genetically determined. Thus, despite numerous studies that allow an assessment of ACE gene polymorphism contribution to the life-supporting organs and systems state, the role of the ACE gene remains being insufficiently studied in sports medicine.

Ключові слова: ген ангіотензин-перетворювального ферменту, поліморфізм, спортивна кардіологія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 128–132

Ген ангіотензинперетворювального ферменту: можливості застосування в медицині та спортивній кардіології

С. М. Малахова

Мета роботи – формування сучасних уявлень про вплив поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту на функціонування різних систем організму, в тому числі у спортсменів.

Матеріали та методи. Аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури.

Результати. Відповідно до сучасних уявлень молекулярної генетики спорту, індивідуальні відмінності у ступені вираженості тих чи інших фізичних і психічних якостей людини багато в чому зумовлені ДНК-поліморфізмами. Виявлено особливості впливу I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту на функціонування життєзабезпечувальних систем в осіб, які не займаються спортом. Цей поліморфізм доволі широко розкритий у професійних спортсменів із погляду можливості розвитку фізичних якостей, водночас недостатньо вивчені питання ризику розвитку патологічних станів з урахуванням регулярних інтенсивних фізичних навантажень. Знання вроджених фізичних здібностей допоможе прогнозувати сильні та слабкі сторони фізичних та адаптаційних можливостей людини та, відповідно, робити своєчасний і правильний прогноз спортивної перспективності й здійснювати грамотну селекцію спортсменів. Такий підхід дасть можливість їм швидко прогресувати та досягати високих результатів у спорті.

Висновки. Особливістю генетичних маркерів, не змінних протягом усього життя, є можливість їх визначення відразу після народження дитини, отже, прогноз розвитку показників, які є значущими в умовах спортивної діяльності, можна складати набагато раніше. У доступній нам науковій літературі переважно оцінюється I/D поліморфізм гена ACE з погляду перспективи розвитку швидкісно-силових фізичних якостей, але водночас генетичне тестування спортсменів повинно дати можливість виявити групу ризику щодо прогресування низки патологічних станів, генетично детермінованих. Отже, попри численні дослідження, що дають змогу оцінити вплив поліморфізму гена ACE на стан життєзабезпечувальних органів і систем, роль гена ACE залишається недостатньо вивченою у спортивній медицині.

Ключевые слова: ген ангиотензин-превращающего фермента, полиморфизм, спортивная кардиология.

Ген ангиотензинпревращающего фермента: возможности применения в медицине и спортивной кардиологии

С. Н. Малахова

Цель работы – формирование современных представлений о влиянии полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на функционирование различных систем организма, в том числе у спортсменов.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 128–132

Материалы и методы. Анализ и обобщение данных современной научной литературы.

Результаты. Согласно современным представлениям молекулярной генетики спорта, индивидуальные различия в степени выраженности тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами. Выявлены особенности влияния I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на функционирование жизнеобеспечивающих систем у лиц, не занимающихся спортом. Данный полиморфизм достаточно широко освещен у профессиональных спортсменов с точки зрения возможности развития физических качеств, в то же время недостаточно изучены вопросы риска развития патологических состояний с учетом регулярных интенсивных физических нагрузок. Знание врожденных физических способностей человека поможет прогнозировать сильные и слабые стороны физических и адаптационных возможностей человека и, соответственно, делать своевременный и верный прогноз спортивной перспективности и осуществлять грамотную селекцию спортсменов. Такой подход позволит им быстро прогрессировать и достигать высоких результатов в спорте.

Выводы. Особенностью генетических маркеров, не меняющихся на протяжении всей жизни, является возможность их определения сразу после рождения ребенка, таким образом, прогноз развития показателей, значимых в условиях спортивной деятельности, можно составлять намного раньше. В доступной нам научной литературе преимущественно оценивается I/D полиморфизм гена ACE с точки зрения перспективы развития скоростно-силовых физических качеств, но в то же время генетическое тестирование начинающих спортсменов должно позволить выявить группу риска относительно прогрессирования ряда патологических состояний, генетически детерминированных. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, позволяющие оценить влияние полиморфизма гена ACE на состояние жизнеобеспечивающих органов и систем, роль гена ACE остается недостаточно изученной в спортивной медицине.

The actual problem of the modern training system of highly qualified athletes is the improvement of sport selection and sport orientation [13]. Modern professional sport makes the highest demands on the locomotor and functional characteristics of athletes. Nowadays, high-level sport is characterized by extremely intense and prolonged physical and neuropsychological loads, the range of which is limited by the genetic and physiological capabilities of the human body [15]. In connection of this, the issue of training process efficiency rising is thrown into sharp relief, as well as its aspects optimization, reserve capabilities determination and an athlete's body adaptive potential extension. It is obvious that the solution of this problem requires the principle of individualization at the early stages of sport trainings approach [3].

Individual features in the degree of adaptive changes in response to training incentives are largely determined by genetic factors that specify hereditary predisposition to the physical exertion tolerance. Knowledge of the innate personal physical abilities will help to predict the strengths and weaknesses of a person's physical and adaptive capabilities and, accordingly, to make a timely correct prognosis for personal sports prospects and carry out competent selection of athletes. This approach will allow them to progress quickly and achieve high results in sport [28].

It is known that personal physical qualities development and manifestation depend on both hereditary and surrounding factors. The human body undergoes definite morphofunctional and physiological changes under the influence of regular intense physical activity in the course of sport activity aimed to extend the range of functional capabilities and increase stress resistance [1]. The severity of these changes is determined by age and gender characteristics of individuals and to a greater extent by the peculiarities of their constitution.

Nowadays, there is a rapid development of sport molecular genetics in the arsenal of which highly effective technologies and methods have appeared that provide the ability to determine the molecular mechanisms of human physical qualities inheritance [4]. According to modern ideas of sport molecular genetics, individual differences in the degree of person's certain physical and mental qualities expression are largely determined by DNA-polymorphisms [27]. Among the polymorphisms of the human genome, which are currently at least 13 million, the most common are single nucleotide polymorphisms of SNP, that is, single nucleotide positions in genomic DNA for which the population has different variants of sequences (alleles) [7].

Prediction of aerobic and anaerobic physical capacities of beginner athletes is possible only as a result of certain characteristics range complex assessment. In order to increase the effectiveness of such prognosis, it becomes necessary to create a diagnostic complex that includes the entire range of biochemical, physiological, and anthropometric methods, as well as a full-genome screening of loci associated with various physical qualities development and manifestation.

As a result of numerous studies in the field of physical genetics activity, more than 50 DNA loci linked to aerobic and anaerobic energy systems have been identified [14]. It should be noted that not a single endophenotype, but a complex of characteristics which determine any final phenotype, has been chosen as an object of this kind research. The application of this approach proceeds from the notion of synanthropic traits (interrelated signs that determine the final phenotype) and synanthropic genes.

The aim

The aim of the study – formation of modern ideas about the effect of angiotensin-converting enzyme polymorphism on the functioning of various body systems including in athletes.

Methods of research

Analysis and synthesis of modern scientific literature data.

Results and discussion

A classic example of a specific gene association variation with a complex of synanthropic features, which is based on the gene pleiotropy phenomenon, is the angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphism. The

angiotensin-converting enzyme hydrolyses angiotensin-I decapeptide into the angiotensin II vasopressor, plays a key role in renin-angiotensin system (RAAS) activity regulation, which is responsible for blood vessels tone control, water-salt homeostasis maintaining, nourishing and stimulation of vessels and myocardium smooth muscle cells proliferation, and also affects fibrinolysis, platelets activation and aggregation [2].

The ACE gene produces 2 isoforms: 1) endothelial or somatic form which is expressed in many tissues, including vascular endothelial cells, renal epithelial cells, Leydig cells, duodenum, lungs, pulmonary blood vessels, prostate and 2) testicular form that is expressed only in sperm [21].

The ACE gene is characterized by insertion-deletion (I/D) polymorphism in the 16th intron of chromosome 17q23. The fragment with length of 300 nucleotide pairs (n. p.) presence or absence is considered to be a marker for angiotensin converting enzyme gene polymorphism, the fragment 490 n. p. is typical for insertion (I), and 190 n. p. for the deletion (D). In accordance with the insertion/deletion of a given DNA fragment in the homo- or heterozygous state, the following genotypes are identified: II – homozygous for the presence of insertion; DD – homozygous for deletion; ID – heterozygous [24].

The association of the polymorphic insert of Alu-repeat (I/D polymorphism) in the 16th intron of the ACE gene with the level of angiotensin-converting enzyme in plasma was revealed. This polymorphism determines about 47 % of the variability of the ACE level in plasma and is associated with manifestations of essential hypertension, hypertrophic cardiomyopathy and ischemic heart disease [8]. Persons with a D/D genotype (the genotype was observed approximately in 36 % of people), have the maximum ACE blood level, with I/I genotype (about 17 % of people) – ACE blood level is less by half and heterozygote have intermediate blood enzyme level [9].

The ACE gene polymorphism has a significant effect on cardiovascular system diseases development and progression. Biochemical manifestations of the DD genotype are: increase in ACE level and activity and angiotensin II level, decrease in bradykinin level and sensitivity to sodium, insulin resistance. The phenotypic manifestations of this genotype include: hypertension, left ventricular (LV) myocardial hypertrophy, coronary artery spasm, myocardial infarction, more frequent development and severe kidney diseases, high risk of sudden death. In addition, in the presence of genotype D/D, smoking increases the risk of myocardial infarction by a factor of two. The presence of variant D in both homozygous and heterozygous forms corresponds approximately to a twofold increase of fatal myocardial infarction risk. High levels of arterial pressure in D/D genotype carriers cause the progression of hypertensive disease, initiating hypertrophic changes in the LV. Allele I and genotype II, in contrast, are factors that protect against hypertension development [10].

It is known that I/D polymorphism significantly affects the progression of glomerular and tubulointerstitial kidney diseases. DD homozygotes have a higher concentration of angiotensin II receptors, which contributes to the progression of not only systemic, but also intrarenal hypertension. There is a number of conflicting data on DD polymorphism role in renal failure progression, which is probably related to ethnic characteristics [11]. The prevalence of DD genotype was revealed in patients with hereditary kidney pathology (glomerulonephritis, polycystosis), while the course of the disease is accompanied by a decrease in the glomerular filtration rate [6].

It was determined that if patients have type 2 diabetes, then the heterozygotes for ACE gene ID polymorphism reach compensation and subcompensation in diabetes treatment more often than in homozygotes carrying genotypes II and DD, the risk of patients' microvascular complications with the ID genotype is lower than of those patients with genotypes II and DD [12].

Numerous studies results favour for interaction of ACE gene I/D polymorphism with high sport achievements [16].

The ACE I allele prevails in the group of long-distance runners compared to the sprinters and control group [25], which is in complete conforms the data on the association of this allele with high values of maximum oxygen consumption (MOC) [23], the prevalence of slow muscle fibers in m. vastus lateralis [22], as well as a reduced risk of myocardial hypertrophy development (a factor limiting cardiorespiratory endurance) in response to physical exertion [26].

Much attention is paid to the study of muscular activity influence on the physiological parameters of the organism in connection with ACE various allelic variants [17]. A high correlation between increased left ventricular mass after endurance training with the ACE elevated level in the blood and a D/D genotype was established. During the strength training of the quadriceps femur, the association of its strength with the ACE gene D allele was determined. Later these data were confirmed by measuring the isometric and isokinetic strength of this muscle in the D/D genotype carriers. The observed effect, apparently, depended on the different ratio of fast and slow muscle fibers. Individuals, who have the D/D genotype, the ratio of slow fibers to fast fibers was approximately the same, while slow fibers were predominant in I/I individuals [18].

There is data on the frequency of athletes' ACE gene genotypes distribution in different kinds of sport. The D/D genotype predominates (31 %) among sportsmen who specialize in speed-power kinds of sport. Its frequency is reduced to 24 % for sports requiring endurance and for athletes of the mixed group to 17 %. Thus, athletes with ACE gene D/D genotype are more predisposed to speed-strength physical qualities development and persons with genotype I/I – to perform long-term physical work [19].

Certain studies cover the role of ACE gene in sports cardiology. Thus, athletes who keep up regular training program mostly aerobic kinds of sport (long distance running, skiing, cycling) have mainly increased the left ventricular cavity with a proportional increase in its walls thickness. This is caused by the increased cardiac output during exercising, i.e. reloading the volume of the left ventricle, as well as increasing systemic blood pressure. Left ventricle eccentric hypertrophy develops without changing the ratio of left ventricle wall thickness to its diameter [20]. Athletes with static or isometric trainings (weightlifting, martial artists and thrower hurlers) develop concentric hypertrophy with an increase in left ventricle wall thickness without its cavity size change, which is caused by afterload on the heart increase due to an increase in systemic arterial pressure during physical exercises [29].

According to echocardioscopy, athletes have an increase in left ventricle posterior wall and interventricular septum thickness by approximately 15–20 % compared to untrained people. The diastolic size of the left ventricle in most athletes is approximately 10 % greater than that in untrained people, but it is within the reference values [5].

At the same time, according to Drozdovskaia S. (2014), the heart echocardiographic parameters of athletes who specialize in speed-power athletics do not statistically differ significantly from the average population. Most athletes have no signs of pathological cardiac remodeling. It is established that ACE gene D/D genotype contributes to more adequate adaptation to the speed-strength work in athletics.

Conclusions

Thus, despite numerous studies that allow an assessment of ACE gene polymorphism contribution to the life-supporting organs and systems state, the role of the ACE gene remains being insufficiently studied in sports medicine.

In the available to us literature, ACE I/D gene polymorphism is primarily evaluated from the perspective of speed-strength development of physical qualities, but at the same time, genetic testing of beginner athletes should allow us to identify a risk group relatively to a number of pathological conditions progression that are genetically determined.

It is important to note that the most accurate definition of a predisposition to sports should be made on the basis of significant number of markers analysis including phenotypic (anthropometry, functional diagnostics), as only by this way the environmental influence on genetically fixed signs can be reflected. At the same time, it is possible to evaluate the degree to a particular sport predisposition, indicating possible chances of achieving high results and risks of adverse cardiovascular events development. A feature of genetic markers that do not change throughout life is the possibility of their determination immediately after child's birth, thus, the prognosis for indicators development that are significant in the conditions of sport activities can be made much earlier.

The perspective of further research is further study of various angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms effects on life-supporting organs and systems functions in highly skilled athletes with the aim to develop an algorithm for athletic performance prediction in the early stages of certain physical qualities development.

References

[1] Bondareva, E. A., & Negasheva, M. A. (2017). Geneticheskie aspekty izucheniya sportivnoj uspeshnosti i sportivnogo otbora [Genetic Aspects of Athletic Performance and Sports Selection]. *Uspekhi sovremennoj biologii*, 137(1), 44–55. [in Russian].

[2] Dautova, A. Z., Usmanova, S. R., & Shamratova, V. G. (2015). Vzaimosvyaz' polimorfizma gena ASE s sostoyaniem gazotransportnoj sistemy u lic s raznym urovnem dvigatel'noj aktivnosti [Correlation between polymorphism of the ACE gene with the state of gas-transportion system in persons with different level of motor activity]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 3, 562. [in Russian].

[3] Drozdovskà, S. B. (2015). Kompleksna molekuliarno-henetychna diahnostyka fizychnoi pratsezdatnosti u sporti [Complex Molecular-Genetic Diagnostics of Physical Performance in Sports]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 3(2), 332–338. [in Ukrainian].

[4] Drozdovska, S., Bobrovnik, V., Krivoruchenko, O., & Ilyin, V. (2013) Polimorfizmy heniv, shcho spryiaiut vysokii fizychnii pratsezdatnosti u shvydkisno-sylovykh vydakh lehkoi atletyky [Gene polymorphisms that contribute to physical performance in high-speed and power kinds of track and field athletics]. *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk,* 2, 49–54. [in Ukrainian].

[5] Drozdovska, S. B., & Pastukhova, V. A. (2014). Ultrazvukove doslidzhennia sertsia sportsmeniv, yaki spetsializuiutsia u shvydkisno-sylovykh vydakh lehkoi atletyky z riznymy henotypamy za I/D polimorfizmom henu anhiotenzynperetvoriuiuchoho fermentu (ASE) [An ultrasound of the heart of athletes who specialize in speedstrength kinds of athletics with different genotypes for the I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme gene (ACE)]. *Ukrainskyi morfolohichnyi almanakh*, 2, 13–16. [in Ukrainian].

[6] Kolesnikova, L. I., Dolgikh, V. V., & Belyaeva, E. V. (2012). Rol' polimorfizma gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v realizacii arterial'noj gipertenzii u detej s glomerulonefritom [Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in the realization of arterial hypertension in children with glomerulonephritis]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 1, 34–37. [in Russian].

[7] Kucher, A. N., Babushkina, N. P., Buikin, S. V., & Puzyrev, V. P (2013). Plejotropnyye e'ffekty genov predraspolozhennosti mnogofaktornym zabolevaniyam [Pleiotropic effects of multifactorial disease susceptibility genes]. *Molekulyarnaya medicina*, 2, 13–23. [in Russian].

[8] Kucher, A. N., Buykin, S. V., Babushkina, N. P., Puzyrev, K. V., Garganeeva, A. A., Shipulin, V. M., & Puzyrev, V. P. (2015). Analiz associacij polimorfnykh variantov genov modifikacii arterial'nogo davleniya i genov regulyacii immunnogo otveta s ishemicheskoj bolezn'yu serdca [Analysis of associations of polymorphic gene variants of blood pressure modification and immune response regulatory genes with ischemic heart disease]. *Molekulyarnaya medicina*, 4, 47–54. [in Russian].

[9] Martynovich, T. V., Akimova, N. S., Fedotov, E. A., & Schwarz, Yu. G. (2014). Analiz geneticheskikh faktorov u bol'nykh khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu [Analysis of genetic factors in patients with chronic heart failure]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 20(1), 21–29. [in Russian].

[10] Pavlova, O. S., Ogurtsova, S. E., Gorbat, T. V., Liventseva, M. M., Afonin, V. Yu., Malugin, V. I., & Mrochek, A. G. (2016). Poligennye associacii polimorfizma genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy pri e'ssencial'noj arterial'noj gipertenzii [Polygenic association of the renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya*, 22(3), 253–262. [in Russian].

[11] Pishak, V. P., & Riznichuk, M. O. (2013). Uchast polimorfnykh heniv u fenotypovykh proiavakh spadkovoi patolohii nyrok [Participation of polymorphic genes in the phenotypic manifestations of hereditary renal disease]. *Dosiahnennia biolohii ta medytsyny*, 1(21), 67–72. [in Ukrainian].

[12] Chak, T. A., Pavlyushchik, O. O., Khapaliuk, A. V., Afonin, V. Yu., Teplouhova, Yu. S., Sorokina, V. N., & Bilodid, I. K. (2014). Vliyanie gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na razvitie nejrososudistykh oslozhnenij pri sakharnom diabete 2 tipa [Effect of angiotensin converting enzyme gene on the development of neurovascular complications in type 2 diabetes mellitus]. *Medicinskie novosti*, 6(249), 53–56. [in Russian].

[13] Ahmetov, I. I., & Fedotovskaya, O. N. (2015). Current progress in sport genomics. *Adv. Clin. Chem.*, 70, 247–314. doi: 10.1016/bs.acc.2015.03.003.

[14] Ben-Zaken, S., Eliakim, A., Nemet, D., & Meckel, Y. (2016). Genetic variability among power athletes: the stronger vs. the faster. *J. Strenght. Cond. Res.* doi: 10.1519/JSC.0000000000001356.

[15] Bouchard, C. (2015). Exercise genomics--a paradigm shift is needed: a commentary. *British journal of Sports Medicine*, 49(23), 1492–6. doi: 10.1136/bjsports-2015-095294.

[16] Drozdovska, S. B., Dosenko, V. E., Ahmetov, I. I., & Ilyin, V. N. (2013). The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians. *Biology of sport*, 30(3), 163–167. doi: 10.5604/20831862.1059168.

[17] Dhamrait, S., Maubaret, C., Pedersen-Bjergaard, U., Brull Peter Gohlke, D. J., Payne J. R., World, M., et al. (2016). Mitochondrial uncoupling proteins regulate angiotensin-converting enzyme expression: crosstalk between cellular and endocrine metabolic regulators suggested by RNA interference and genetic studies. *Inside the Cell*, 1(1), 70–81. doi: 10.1002/icl3.1019.

[18] Garatachea, N., & Lucia, A. (2013). Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. *Age (Dordr)*, 35(1), 207–213. doi: 10.1007/s11357-011-9327-0.

[19] Guth, L. M., & Roth, S. M. (2013). Genetic influence on athletic performance. *Curr. Opin. Pediatr.*, 25(6), 653–658. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283659087.

[20] Haykowsky, M. J., & Tomczak, C. R. (2014). LV hypertrophy in resistance or endurance trained athletes: the Morganroth hypothesis is obsolete, most of the time. *Heart*, 100(16), 1225–6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306208.

[21] Hu, D. C., Zhao, X. L., Shao, J. C., Wang, W., Qian J., Chen, A. H., et al. (2014). Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet. Mol. Res.*, 13(4), 8385–8395. doi: 10.4238/2014.
[22] Lindholm, M., & Rundqvist, H. (2016). Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Ex. Physiol.*, 101(1), 28–32. doi: 10.1113/EP085318.
[23] Lundby, C., & Jacobs, R. (2016). Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Ex. Physiol.*, 101(1), 17–22. doi: 10.1113/EP085319.
[24] Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(1), e54685. doi: 10.1371/journal.pone.0054685.
[25] Trappe, S., Luden, N., Minchev, K., Raue, U., Jemiolo, B., & Trappe, T. A. (2015). Skeletal muscle signature of a champion sprint runner. *J. Appl. Physiol.*, 118(12), 1460–6. doi: 10.1152/japplphysiol.00037.2015.
[26] Pitsiladis, Y., Wang, G., Wolfarth, B., Scott, R., Fuku, N., Mikami, E., et al. (2013). Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Br. J. Sports Med.*, 47(9), 550–5. doi: 10.1136/bjsports-2013-092400.
[27] Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., et al. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: consensus statement. *Br. J. Sports med.*, 49(23), 1486–91. doi: 10.1136/bjsports-2015-095343.
[28] Williams, A. G., Day, S. H., Lockey, S. J., Heffernan, S. M., & Erskine R. M. (2014). Genomics as a practical tool in sport-have we reached the starting line? *Cellular and molecular exercise physiology*, 3(1), 25–38. doi: 10.7457/cmep.v3i1.e6.
[29] Żebrowska, A., Waśkiewicz, Z., Zając, A., Gąsior, Z., Galbo, H., & Langfort, J. (2013). IGF-1 response to arm exercise with eccentric and concentric muscle contractions in resistance-trained athletes with left ventricular hypertrophy. *Int. J. Sports Med.*, 34(2), 116–122. doi: 10.1055/s-0032-1321720.

Information about author:
Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:
Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:
Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.11.2017
Після доопрацювання / Revised: 17.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2017

Тромбоз синуса Вальсальвы (клиническое наблюдение)

В. В. Сыволап, Е. В. Новиков, В. А. Лысенко, А. А. Богун, В. А. Матсалаева, М. П. Герасько

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – привлечение внимания практикующих врачей всех специальностей к данной проблеме.

В статье рассматривается частный случай развития тромбоза синуса Вальсальвы (без аневризмы) у женщины старше 75 лет на фоне атеросклероза аорты. На основе анализа данных специализированной литературы обсуждаются возможные причины развития тромбоза синуса Вальсальвы. Высказывается предположение, что постоянная форма фибрилляции предсердий и сердечная недостаточность способствовали снижению градиента давления в аорте, появлению турбулентности крови в синусах Вальсальвы, повышению тромбогенного потенциала крови и, как следствие, – развитию тромбоза без аневризмы синуса Вальсальвы. Подчеркивается, что отличительной особенностью клинического течения заболевания в данном случае является отсутствие тромбоэмболических осложнений. Заболевание манифестировало прогредиентной, рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью, причиной которой явилась дисфункция аортального клапана (функциональный стеноз аорты) вследствие тромбоза некоронарного синуса Вальсальвы.

Ключевые слова: синус Вальсальвы, тромбоз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 133–137

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122159

E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru

Тромбоз синуса Вальсальви (клінічне спостереження)

В. В. Сиволап, Є. В. Новіков, В. А. Лисенко, А. О. Богун, В. А. Матсалаєва, М. П. Герасько

Мета роботи – привернення уваги лікарів-практиків усіх спеціальностей до цієї проблеми.

У статті розглянуто окремий випадок розвитку тромбозу синуса Вальсальви (без аневризми) в жінки старше за 75 років на тлі атеросклерозу аорти. На підставі аналізу даних фахової літератури обговорюються можливі причини розвитку тромбозу синуса Вальсальви. Висловлюється припущення, що постійна форма фібриляції передсердь і серцева недостатність спричиняли зниження градієнта тиску в аорті, появу турбулентності крові в синусах Вальсальви, підвищення тромбогенного потенціалу крові і, як наслідок, – розвиток тромбозу синуса Вальвальви. Відзначається, що відмінною рисою клінічного перебігу захворювання в цьому випадку є відсутність тромбоемболічних ускладнень. Захворювання маніфестувало прогредієнтною, рефрактерною до терапії серцевою недостатністю, причиною якої стала дисфункція аортального клапана (функціональний стеноз аорти) внаслідок тромбозу некоронарного синуса Вальсальви.

Ключові слова: синус Вальсальви, тромбоз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 133–137

Sinus of Valsalva thrombosis (clinical observation)

V. V. Syvolap, E. V. Novikov, V. A. Lysenko, A. A. Bogun, V. A. Matsalaeva, M. P. Gerasko

The purpose of this publication is to draw attention of all specialties practicing physicians to this issue.

The article deals with a special case of sinus of Valsalva (without aneurysm) thrombosis development in a woman over 75 years old with aortic atherosclerosis. Based on the literature data analysis the possible causes of sinus of Valsalva thrombosis are discussed. It is suggested that a permanent form of atrial fibrillation and heart failure contributed to a decrease in the gradient of pressure in the aorta, the appearance of blood turbulence in the sinuses of Valsalva, an increase in the thrombogenic potential of the blood and, as a consequence, the development of thrombosis without sinus of Valsalva aneurysm. It is emphasized that the distinctive feature of the disease clinical course in this case is the absence of thromboembolic complications. The disease manifested by progressive, refractory to therapy, heart failure, which was caused by aortic valve dysfunction (functional aortic stenosis) due to non-coronary sinus of Valsalva thrombosis.

Key words: sinus of Valsalva, thrombosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 133–137

Тромбоз синуса Вальсальвы является редкой патологией, потенциально опасной жизнеугрожающими осложнениями. В научной литературе описаны лишь единичные случаи данного заболевания [3–8], к сожалению, среди них отсутствуют публикации отечественных авторов. Низкая встречаемость этой нозологии и недостаточная осведомленность специалистов являются основными причинами затруднений, возникающих в диагностике и лечении тромбоза синуса Вальсальвы. Своевременная диагностика и правильная врачебная тактика имеют решающее значение для исхода заболевания. Наиболее простой, доступный, неинвазивный метод диагностики, не требующий введения йодсодержащих контрастных веществ, – трансторакальная эхокардиоскопия [15], которая позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать данную патологию.

Цель работы

Привлечение внимания практикующих врачей всех специальностей (терапевтов, кардиологов, аритмологов, неврологов, кардиохирургов) к данной проблеме.

Результаты собственных наблюдений

Больная Д., 78 лет, поступила в терапевтическое отделение КУ «6 городская клиническая больница» г. Запорожья 19 декабря 2017 года с жалобами на резкую общую

слабость, одышку при малейшей физической нагрузке, ощущение учащенного сердцебиения в покое, тяжести в левой половине грудной клетки, снижение цифр АД до 90/60 мм рт. ст., отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме. В анамнезе повышение цифр АД около 40 лет. Максимальные цифры давления 200/110 мм рт. ст. Адаптирована к уровню АД 140/80 мм рт. ст. Гипотензивные препараты принимала нерегулярно. С 1997 года появились редкие эпизоды перебоев в работе сердца (экстрасистолическая аритмия). В 2015 году больную Д. госпитализировали в кардиологическое отделение КУ «6 городская клиническая больница» г. Запорожья с впервые возникшей персистирующей фибрилляцией предсердий. Синусовый ритм был восстановлен медикаментозной кардиоверсией кордароном. Тогда же был впервые выставлен диагноз ИБС: диффузный кардиосклероз, суправентрикулярная экстрасистолия, персистирующая форма фибрилляции предсердий (медикаментозная кардиоверсия кордароном), СН IIБ, IV ФК по NYHA, двухсторонний гидроторакс. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, группа очень высокого дополнительного кардиоваскулярного риска. По данным трансторакальной ЭхоКС (2015), имели место эхопризнаки атеросклероза аорты, кальциноза аортального клапана без дисфункции, умеренная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), сохраненная ФВ ЛЖ, трикуспидальная регургитация I степени, легочная гипертензия I степени (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст. по потоку трикуспидальной регургитации), двухсторонний гидроторакс. Объемные образования (тромбы, вегетации, фиброаденомы) на полулунных клапанах аорты, в синусах Вальсальвы, в восходящем отделе аорты не определялись. На фоне лечения общее состояние больной улучшилось. С синусовым ритмом пациентка была выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства. Рекомендации были даны, однако последние два года больная терапию принимала нерегулярно, за медицинской помощью не обращалась. Точную дату нарушения сердечного ритма больная указать не смогла. Настоящее ухудшение состояния отмечает в течение последних двух недель, когда появилось учащенное сердцебиение, стала нарастать одышка, появились отеки на ногах и увеличился в объеме живот. Обратилась в скорую медицинскую помощь. Бригада СМП доставила пациентку в клинику для стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН.

При объективном осмотре отмечено набухание шейных вен, тахипноэ до 24 в мин, притупление перкуторного звука и мелкопузырчатые незвучные влажные хрипы ниже углов лопаток с двух сторон, аритмичная сердечная деятельность (тахисистолическая форма фибрилляции предсердий), ЧСС = 120 уд/мин, дефицит пульса – 12 в мин, приглушенность тонов сердца, акцент 2 тона над легочной артерией, систолический шум во втором межреберье справа от грудины, увеличение окружности живота (окружность талии – 100 см), край печени закругленный мягкоэластической консистенции, безболезненный при пальпации выступающий на 7 см ниже края реберной дуги, симметричные отеки обеих голеней, АД 109/77 мм рт. ст.

Данные лабораторных методов исследований

Общий анализ крови: гемоглобин – 107,2 г/л, Эр – 3,55 × 10^{12}/л, ЦП – 0,9, Лейкоциты – 8,8 × 10^{9}/л, СОЭ – 15 мм/ч, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 72, лимфоциты – 20, моноциты – 5.

Коагулограмма: протромбиновый индекс – 88 % (норма 80–100 %), фибриноген – 4,2 г/л, аутокоагуляционный тест – 93 % (норма 93–103 %).

Глюкоза крови – 6,88 ммоль/л.

Биохимический анализ: общий белок – 65 г/л, В-липопротеиды – 3,49; K^+ – 4,36 ммоль/л, Na^+ – 146,2 ммоль/л, креатинин – 177 мкмоль/л, АлТ – 0,31 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, удельный вес – 1008, реакция – кислая, белок – 0,133 г/л, глюкоза – не обнаружена.

Данные дополнительных методов исследований

Рентгенограмма ОГК от 21.12.17 г.: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Легочной рисунок усилен, деформирован, обогащен. Корни расширены. Дуга аорты склерозирована. Сердце аортальной конфигурации. В синусах с двух сторон следы жидкости. Заключение: кардиомегалия. Признаки застоя в малом круге кровообращения. Двухсторонний гидроторакс.

Трансторакальная ЭХО-КС от 21.12.17 г. Заключение: выраженный атеросклероз аорты. Диаметр аорты – 3,5 см. Склероз/кальциноз аортального клапана. Дилятация левого предсердия – до 5,42 см. Митральная регургитация III степени, трикуспидальная регургитация II степени. Концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ – 158 г/м^2 (норма <95 г/м^2), ОТС = 0,82 (норма 0,32–0,42)). «Формально» сохраненная ФВ ЛЖ 65 %, dP/dT MR 600 мм рт. ст./с, снижение глобальной сократимости ЛЖ (TEI LV = 0,42 (норма <0,36)). Снижение глобальной сократимости правого желудочка (TEI RV = 1,0 (норма <0,4)). Легочная гипертензия II степени (систолическое давление в легочной артерии 61,2 мм рт. ст. по потоку трикуспидальной регургитации), признаки бивентрикулярной сердечной недостаточности (НПВ расширена до 28 мм, не коллабирует на вдохе, отношение E/E' = 16,5). Двусторонний гидроторакс.

В аорте визуализируется флотирующий тромб размерами 16,8 × 10,2 мм, прикрепленный к стенке аорты на уровне некоронарного синуса Вальсальвы и занимающий практически весь синус. Дисфункция аортального клапана обусловлена тромбозом синуса Вальсальвы (*рис. 1*–2) – в систолу отсутствует полное раскрытие полулунных клапанов аорты из-за механического препятствия движению некоронарной полулунной створки аорты (функциональный стеноз).

Таким образом, у женщины 78 лет на фоне атеросклеротического поражения аорты без аневризматического расширения синусов Вальсальвы в условиях постоянной формы фибрилляции предсердий (низкий градиент давления в аорте, наличие турбулентности в синусах, повышение тромбогенного потенциала крови) развился тромбоз некоронарного синуса Вальсальвы со вторичной дисфункцией аортального клапана (функциональный стеноз). Заболевание не осложнилось тромбоэмболиями большого круга кровообращения, однако привело к прогрессированию ХСН. Трансторакальная эхокардиоскопия позволила своевременно диагностировать заболевание.

Обсуждение

Прижизненная диагностика этого заболевания чрезвычайно сложна. Обычно болезнь протекает годами, остается бессимптомной, и часто клиника проявляется или после разрыва аневризмы синуса Вальсальвы, или периферической тромбоэмболии [3].

Наиболее типично поражение правого коронарного синуса (70 % случаев). Некоронарный синус поражается в 29 % случаев, а вовлечение левого коронарного синуса является редким явлением. Мужчины страдают в четыре раза чаще, чем женщины [1–11].

Chu S.H. et al. (1990) сообщили, что частота выявления аневризм синуса Вальсальвы и их тромбозов значительно выше в азиатских странах (0,46–3,5 % – в восточных, 0,14–0,23 % – в западных регионах). Заболевание может возникать в любом возрасте от 2 до 74 лет, в средний возраст – 39 лет [12]. Наиболее частыми причинами летальности являются осложнения: инфаркт почки, острый коронарный синдром, инсульт, тромбоз подколенной артерии. В научной литературе описаны примеры последствий тромбоза синуса Вальсальвы: приступы большой эпилепсии и резидуальный левосторонний гемипарез, у больного с окклюзией правой коронарной артерии при аневризме правого коронарного синуса [3], острый инфаркт миокарда задней стенки [2,4], тромбоз подколенной артерии [5], инфаркт почки [6], острая правожелудочковая сердечная недостаточность и гепаторенальный синдром [14].

Таким образом, во всех описанных случаях первоначально были отмечены тромбоэмболические осложнения, а изменения в синусах Вальсальвы обнаружены при детальном обследовании. Тромбоз и аневризма синуса Вальсальвы без тромбоэмболических осложнений редко диагностируется клинически, и, как правило, эту патологию обнаруживают случайно при эхокардиоскопическом, вентрикулографическом или томографическом исследовании. Поэтому частота тромбозов и аневризм может быть значительно выше, чем сообщается в литературе.

Аневризмы синуса Вальсальвы, как полагают, являются местом, где может возникнуть замедление тока крови, что приводит к образованию тромбов и повышенному риску системных эмболий [5,6]. Наличие аневризмы синуса Вальсальвы объясняет причину тромбообразования в этих синусах.

Nader R.G. et al. (1989), Dik H. et al. (1993) объясняли этиологию тромбоза синуса Вальсальвы возрастными дегенеративными изменениями и эрозивными поражениями аортальной стенки [7,8].

Fuster V. et al. (2002) предположили, что тромбоз синуса Вальсальвы при стабильных неэрозированных бляшках аорты может зависеть от гипертромбогенного состояния крови, обусловленного повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности, табакокурением, гипергликемией и рядом других условий, связанных с увеличением тромбогенного потенциала крови [9].

В работе Nakata et al. (2006) описано утолщение створок аортального клапана с небольшим градиентом давления. Эти изменения могут вызвать турбулентный поток в синусе Вальсальвы, что приводит к повреждению эндотелия стенки аорты. Поэтому авторы сделали

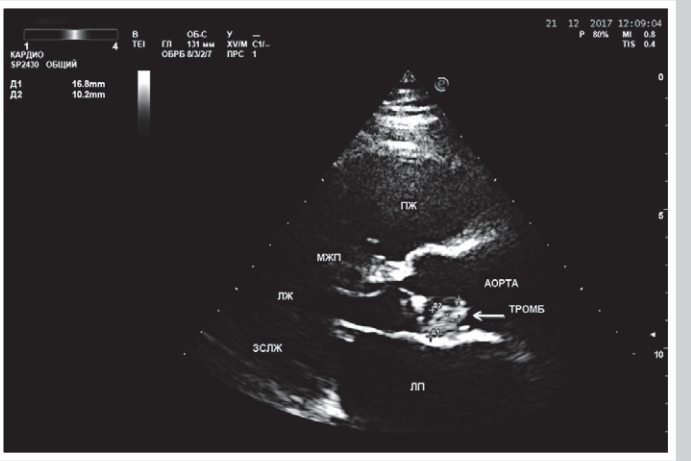


Рис. 1. Изображение тромба некоронарного синуса Вальсальвы на продольном парастернальном срезе при ультразвуковом трансторакальном сканировании сердца.

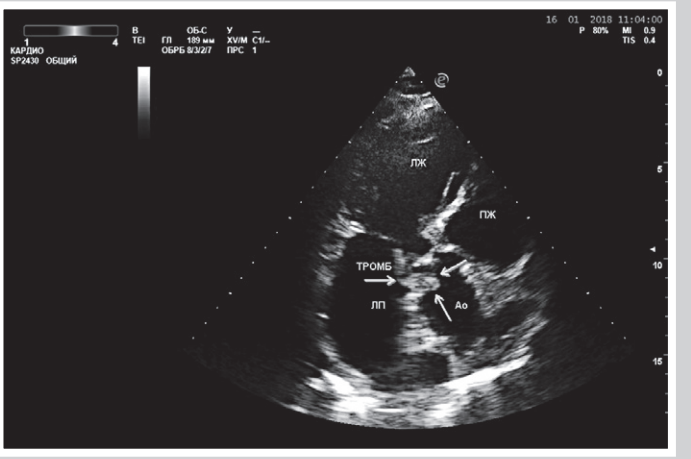


Рис. 2. Ультразвуковое изображение сердца в пятикамерной верхушечной проекции. Тромб в синусе Вальсальвы указан стрелками.

предположение, что даже легкие поражения синуса Вальсальвы могут сыграть определенную роль в формировании его тромбоза [6].

Ряд авторов [10,11,15] предполагают, что приобретенная аневризма может быть причиной тромбоза синуса Вальсальвы независимо от этиологии основного процесса, включая атеросклероз, нарушения структуры соединительной ткани, инфекции (сифилис, туберкулез, инфекционный эндокардит). Эндокардит аортального клапана является наиболее распространенной причиной тромбоза. Возможны варианты развития этой патологии после торакальной травмы или замены аортального клапана.

Антикоагулянтная терапия остается основой лечения при тромбозе синуса Вальсальвы. Однако потенциальный риск разрыва аорты, сердечной недостаточности, инсульта и внезапной смерти привел исследователей к рассмотрению хирургического лечения случаев аневризмы и тромбозов синуса Вальсальвы как приоритетного, даже при бессимптомном течении заболевания [13].

Выводы

Клиническими особенностями данного случая следует считать развитие тромбоза синуса Вальсальвы (без аневризмы) у женщины старше 75 лет на фоне атеросклероза аорты. Постоянная форма фибрилляции предсердий и сердечная недостаточность способствовали снижению градиента давления в аорте, появлению турбулентности крови в синусах Вальсальвы, повышению тромбогенного потенциала крови и, как следствие, развитию тромбоза. В свою очередь, тромбоз некоронарного синуса Вальсальвы вызвал дисфункцию аортального клапана (функциональный стеноз) и прогредиентную сердечную недостаточность, рефрактерную к терапии.

Список литературы

[1] Bass D. Aneurysm, sinus of Valsalva / D. Bass, S.S. Bhimji // StatPearls Publishing. – 2017.
[2] Christiaens L. Thrombus in a normal sinus of Valsalva: angiographic, multiplane transoesophageal echocardiographic, and surgical findings / L. Christiaens, J. Allal, P. Corbi // Heart. – 1996. – Vol. 76. – P. 287–288.
[3] Shahrabani R.M. Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva: a potential source of cerebrovascular embolism / R.M. Shahrabani, P.S. Jairaj // Br. Heart J. – 1993 – Vol. 69. – P. 266–267.
[4] Giant organized thrombus in the left sinus of Valsalva causing intermittent left coronary obstruction: an unusual case of acute myocardial infarction / Y. Nagata, T. Miyamoto, M. Komura, et al. // Circ. J. – 2004. – Vol. 68. – P. 795–8.
[5] Sinus of Valsalva thrombosis causing peripheral embolism / F. Gündoğdu, E.M. Bakırcı, H. Değirmenci, N. Becit // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2011. – Vol. 39. – P. 52–4.
[6] Sinus of Valsalva thrombosis causing renal infarction / A. Nakata, H. Yoshizawa, S. Hirota, E. Takazakura // Intern. Med. – 2006. – Vol. 45. – P. 909–12.
[7] Aortic degenerative changes and thrombus formation: an unusual cause of massive myocardial infarction with normal coronary arteries / R.G. Nader, F. Barr, R. Rubin, et al. // Am. J. Med. – 1989. – Vol. 86. – P. 718–22.
[8] Dik H. An unusual cause of myocardial infarction? / H. Dik, I. Hellemans // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P. 428–430.
[9] Fuster V. Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium: Clinical frontiers in atherosclerosis research / V. Fuster, R. Corti, J.J. Badimon // Circ. J. – 2002. – Vol. 66. – P. 783–790.
[10] Reid P.G. Thrombosed saccular aneurysm of a sinus of Valsalva: unusual cause of a mediastinal mass / P.G. Reid, J.A. Goudevenos, C.J. Hilton // Br. Heart J. – 1990. – Vol. 63. – P. 183–185.
[11] Sinus of Valsalva aneurysm as a cause of acute myocardial infarction / M.R. Abel, M.P. Lado, V.L. Ciudad, A.C. Beiras // Rev. Esp. Cardiol. – 2002. – Vol. 55. – P. 77–9.
[12] Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in Oriental patients / S.H. Chu, C.R. Hung, S.S. How, et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1990. – Vol. 99. – P. 288–98.
[13] Sinus of Valsalva aneurysm with rupture. Case report and literature review / M.M. Galicia-Tornell, B. Marín-Solís, O. Mercado-Astorga, et al. // Cir. Ciruj. – 2009. – Vol. 77. – P. 441–445.
[14] Ruptured Sinus of Valsalva Aneurysm Causing Acute Right Heart and Hepatorenal Failure Requiring Urgent Surgery / B. Swinson, R. Grant, E. Paw, et al. // Heart Lung Circ. – 2017. – Vol. 26. – P. e115–e117.
[15] A spectrum of sinus of Valsalva aneurysm-From the young to the old / P.C. McGregor, Y. Temtanakitpaisan, A. Hiltbolt, J.R. Aragam // Echocardiography. – 2017. – Vol. 34. – P. 1524–1530.

References

[1] Bass, D., & Bhimji, S. (2017). Aneurysm, sinus of Valsalva. *StatPearls Publishing*.
[2] Christiaens, L., Allal, J., & Corbi, P. (1996). Thrombus in a normal sinus of Valsalva: angiographic, multiplane transoesophageal echocardiographic, and surgical findings. *Heart,* 76(3), 287–288. doi: http://dx.doi.org/10.1136/hrt.76.3.287.
[3] Shahrabani, R., & Jairaj, P. (1993). Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva: a potential source of cerebrovascular embolism. *British Heart Journal,* 69(3), 266–267. doi: 10.1136/hrt.69.3.266.
[4] Nagata, Y., Miyamoto, T., Komura, M., Niwa, A., Kawaguchi, S., Shirai, T., et al. (2004). Giant organized thrombus in the left sinus of Valsalva causing intermittent left coronary obstruction: an unusual case of acute myocardial infarction. *Circulation Journal*, 68(8), 795–8.
[5] Gündoğdu, F., Bakırcı, E., Değirmenci, H., & Becit, N. (2011). Sinus of Valsalva thrombosis causing peripheral embolism. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi,* 39(1), 52–4.
[6] Nakata, A., Yoshizawa, H., Hirota, S., & Takazakura, E. (2006). Sinus of Valsalva thrombosis causing renal infarction. *Internal Medicine*, 45(15), 909–12.
[7] Nader, R., Barr, F., Rubin, R., Hirshfeld, J., Eisen, H., & Laposata, E. (1989). Aortic degenerative changes and thrombus formation: an unusual cause of massive myocardial infarction with normal coronary arteries. *The American Journal of Medicine*, 86, 718–22. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90454-3.
[8] Dik, H., & Hellemans, I. (1993). An unusual cause of myocardial infarction? *European Heart Journal*, 14(3), 428–30. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.3.428.
[9] Fuster, V., Corti, R., & Badimon, J. (2002). Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium: Clinical frontiers in atherosclerosis research. *Circulation Journal*, 66(9), 783–90.
[10] Reid, P., Goudevenos, J., & Hilton, C. (1990). Thrombosed saccular aneurysm of a sinus of Valsalva: unusual cause of a mediastinal mass. *British Heart Journal*, 63(3), 183–185.
[11] Abel, M., Lado, M., Ciudad, V., & Beiras A. (2002). Sinus of Valsalva Aneurysm as a Cause of Acute Myocardial Infarction. *Revista Española de Cardiología*, 55, 77–9.
[12] Chu, S., Hung, C., How, S., Chang, .H., Wang, S., Tsai, C., et al. (1990). Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in Oriental patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 99(2), 288–98.
[13] Galicia-Tornell, M., Marín-Solís, B., Mercado-Astorga, O., Espinoza-Anguiano, S., Martínez-Martínez, M., & Villalpando-Mendoza, E. (2009). Sinus of Valsalva aneurysm with rupture. Case report and literature review. *Cirugía y Cirujanos*, 77, 441–445.
[14] Swinson, B., Grant, R., Paw, E., Yadav, R., & Iyer, A. (2017). Ruptured Sinus of Valsalva Aneurysm Causing Acute Right Heart and Hepatorenal Failure Requiring Urgent Surgery. *Heart, Lung and Circulation*, 26(12), e115–e117. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.121.
[15] McGregor, P., Temtanakitpaisan, Y., Hiltbolt, A., & Aragam, J. (2017). A spectrum of sinus of Valsalva aneurysm-From the young to the old. *Echocardiography*, 34(10), 1524–1530. doi: 10.1111/echo.13655. doi: 10.1111/echo.13655.

Сведения об авторах:

Сыволап В. В, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Новиков Е. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Лысенко В. А., старший лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Богун А. А., студентка 5 курса медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Матсалаева В. А., студентка 5 курса медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Герасько М. П., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Новіков Є. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Лисенко В. А., старший лаборант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Богун А. О., студентка 5 курсу медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Матсалаева В. А., студентка 5 курсу медичного факультету, Запорізький державний медичний факультет, Україна.
Герасько М. П., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Novikov Ye. V., Postgraduate Student, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Lysenko V. A., Senior Laboratory Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bogun A. O., a fifth-year student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Matsalaeva V. A., a fifth-year student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Gerasko M. P., MD, PhD, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017
Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017
Прийнято до друку / Accepted: 09.01.2018

УДК: 616.98:578.825.11]-036.12-06:616.31-002.152-77-074/-078-08

Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации

Ю. Г. Романова, А. В. Беда

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: герпес, герпетический стоматит, ротовая жидкость, биохимические маркеры, лечебно-профилактический комплекс, дентальная имплантация.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 138–142

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122162

E-mail: prof.romanova@gmail.com

Цель работы – оценка клинической эффективности применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов-носителей хронической герпетической инфекции, нуждающихся в дентальной имплантации.

Материалы и методы. Обследована в динамике группа пациентов из 35 человек-носителей хронической герпетической инфекции, нуждающихся в дентальной имплантации, которым применяли лечебно-профилактический комплекс (препарат Амиксин®IC по схеме профилактики (согласно инструкции) до постановки имплантатов и антиоксидантный препарат Квертулин по схеме лечения после оперативного вмешательства).

Результаты. У пациентов основной группы констатировали снижение активности воспалительного процесса и улучшение местного иммунного ответа. На 7 сутки после установления имплантатов активность каталазы возросла на 32,1 % по сравнению с первоначальными показателями, на 21 сутки после установления имплантатов достигла уровня контрольной группы. Активность эластазы снизилась на 7 сутки в 2,4 раза, на 21 сутки – в 7,1 раза по сравнению с показателем до начала применения комплекса. Активность лизоцима снизилась уже на 7 сутки на 60,3 %, на 21 сутки – в 2 раза. Активность уреазы снизилась на 7 сутки на 47,9 %, на 21 сутки – на 77,1 % и достигла уровня контрольной группы. Содержание малонового диальдегида уменьшилось на 7 сутки на 40,0 %, на 21 – на 63,1 % по сравнению с контролем. АП-индекс достиг уровня контрольной группы на 21 сутки после установления имплантатов. Содержание гликопротеинов и сиаловых кислот по сравнению с показателем до применения комплекса снизилось уже на 7 сутки на 21,9 и 21,0 % соответственно, на 21 сутки показатели полностью достигли уровня контрольной группы. Содержание ИЛ-1 и ИЛ-6 достоверно уменьшилось уже на 7 сутки на 52,9 и 29,0 %, на 21 сутки – на 62,2 и 31,8 % по сравнению с показателями контрольной группы. Содержание ИЛ-4 на 7 сутки увеличилось на 23,2 %, на 21 сутки после установления имплантатов – на 60,7 %.

Выводы. Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у носителей хронической герпетической инфекции при выполнении дентальной имплантации свидетельствует о достаточной эффективности разработанного лечебно-профилактического комплекса. Положительные изменения можно объяснить синергизмом препаратов комплекса, которые способны существенно снизить уровень маркеров воспаления и уровень активности ферментов, отражающих антиоксидантный статус ротовой жидкости, а также повысить активность факторов местного иммунитета и антиоксидантной защиты.

Етіопатогенетичне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією, які потребують дентальної імплантації

Ключові слова: герпес, ротова рідина, біохімічні маркери, лікувально-профілактичний комплекс, дентальна імплантація.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 138–142

Ю. Г. Романова, А. В. Біда

Мета роботи – оцінювання клінічної ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів-носіїв хронічної герпетичної інфекції, які потребують дентальної імплантації.

Матеріали та методи. Обстежили в динаміці групу пацієнтів із 35 осіб-носіїв хронічної герпетичної інфекції, які потребували дентальної імплантації та яким застосовували лікувально-профілактичний комплекс (препарат Аміксин®IC за схемою профілактики (згідно з інструкцією) до встановлення імплантатів та антиоксидантний препарат Квертулін за схемою лікування після оперативного втручання).

Результати. У пацієнтів основної групи констатували зниження активності запального процесу та поліпшення місцевої імунної відповіді. Активність каталази зросла на 7 добу після встановлення імплантатів на 32,1 % порівняно з початковими, на 21 добу після встановлення імплантатів досягла рівня контрольної групи. Активність еластази знизилася на 7 добу у 2,4 раза, на 21 добу – в 7,1 раза порівняно з показником до початку застосування комплексу. Активність лізоциму знизилась уже на 7 добу на 60,3 %, на 21 добу – вдвічі. Активність уреази знизилася на 7 добу на 47,9 %, на 21 добу – на 77,1 % та досягла рівня контрольної групи. Вміст малонового діальдегіду зменшився на 7 добу на 40,0 %, на 21 – 63,1 % порівняно з контролем. АП-індекс досяг рівня контрольної групи на 21 добу лікування. Вміст глікопротеїнів і сіалових кислот знизився порівняно з показником до застосування комплексу вже на 7 добу на 21,9 і 21,0 % відповідно, на 21 добу показники повністю досягли рівня контрольної групи. Вміст ІЛ-1 і ІЛ-6 вірогідно зменшився вже на 7 добу на 52,9 і 29,0 %, на 21 добу – на 62,2 і 31,8 % порівняно з показниками контрольної групи. Вміст ІЛ-4 змінився на 7 добу після встановлення імплантатів: збільшився на 23,2 % на 7 добу, на 60,7 % – на 21 добу після встановлення імплантатів.

Висновки. Динаміка біохімічних показників ротової рідини в носіїв хронічної герпетичної інфекції при виконанні дентальної імплантації свідчить про достатню ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Позитивні зміни можна пояснити синергізмом препаратів комплексу, що здатні істотно знизити рівень маркерів запалення та рівень активності ферментів, котрі свідчать про антиоксидантний статус ротової рідини, а також підвищити активність факторів місцевого імунітету та антиоксидантного захисту.

Etiopathogenetic rationale usage of treatment-and-prophylactic complex in patients suffering from chronic herpetic infection, who need dental implantation

Yu. G. Romanova, A. V. Beda

Key words: herpes simplex, herpetic stomatitis, oral liquid, biochemical markers, therapeutic and preventive complex, dental implantation.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 138–142

The purpose of this work – evaluation of clinical efficacy of treatment-and-prophylactic complex in patients with chronic herpetic infection who need dental implantation.

Materials and methods. A group of patients consisted from 35 people with persistent chronic herpes infection who need dental implantation was examined in dynamics of treatment-and-prophylactic complex using (Amyksyn®IC drug for prevention scheme (according to the manual) before implants placement and the preparation with antioxidant activity Quertulin according to the scheme of treatment postoperatively).

Results. Patients in the main group demonstrated a decrease in the inflammatory process activity and the local immune response improvement. On the 7th day after implantation the activity of catalase increased by 32.1 % compared to the initial indices, on the 21st day after the implantation – it reached the level of the control group. Elastase activity decreased on the 7th day in 2.4 times, on the 21st day – in 7.1 times as much as compared to the rate before the start of the complex usage. Lysozyme activity decreased on the 7th day by 60.3 %, on the 21st day — in 2 times. Urease activity decreased on the 7th day by 47.9 %, on the 21st day – by 77.1 % and reached the level of the control group. The level of malonic dialdehyde decreased on the 7th day by 40.0 %, on the 21st day – by 63.1 % as compared with the control. AP-index reached the level of the control group by the 21st day after implantation. Glycoproteins and sialic acids levels decreased as compared to the rate before the use already on the 7th day by 21.9 and 21.0 % respectively; on the 21st day the parameters reached the level of the control group. The content of IL-1 and IL-6 are significantly reduced on the 7th day by 52.9 and 29.0 %, on the 21st day – by 62.2 and 31.8 % as compared to the control group. IL-4 level increased on the 7th day of treatment by 23.2 % and by 60.7 % – on the 21st day after implantation.

Conclusions. The dynamics of oral liquid biochemical parameters of people with persistent chronic herpes infection during dental implantation indicates proper efficiency of the treatment and prophylactic complex. Positive changes can be explained by synergy effects of drugs, which are able to significantly reduce inflammatory markers and the level of enzyme activity, which reflect the degree of bacterial contamination and antioxidant status of oral fluid, and are able to increase the activity of non-specific immune and antioxidant protection.

Герпетическая инфекция (ГИ) – одна из самых распространенных инфекций у человека. На сегодня известно более 100 герпесвирусов, однако только 8 из них способны вызывать заболевания у человека. К семейству герпесвирусов относятся: вирус простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1, HSV-2), вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV), вирус Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирусы герпеса человека 6, 7, 8 типов (HHV-6, HHV-7, HHV-8). По данным ВОЗ, одним или несколькими герпесвирусами инфицировано от 90 до 100 % взрослых [5,6]. Эти вирусы – пантропные, то есть поражают практически все системы и органы человека, когда (в большинстве случаев) развитие процесса бессимптомно, и манифестные формы развиваются в условиях первичного и вторичного иммунодефицита. В связи с этим в последние десятилетия наблюдается рост системной хронической патологии (СХП), что обусловливает увеличение численности больных, страдающих хроническими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Главная задача медицины, и стоматологии в частности, состоит в сохранении здоровья человека, его физической и профессиональной активности. Поэтому приоритетным направлением развития современной стоматологии является разработка комплексных мероприятий, направленных на активацию резервных и адаптивных возможностей организма для профилактики и предупреждения рецидивов, в частности герпетической инфекции.

Одним из клинических вариантов вторичной формы герпетической инфекции является герпетический стоматит (ГС). Развитие манифестных форм ГИ происходит на фоне дезадаптации иммунитета, различных коморбидных состояний, которые значительно усложняют курацию пациентов с ГИ в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения заболеваний [12]. При хронической ГИ в полости рта развиваются иммунобиохимические нарушения на фоне прогрессирования воспалительно-деструктивных заболеваний, в частности при ГС. Наличие вторичной адентии приводит к обострению СХП и хронической патологии пародонта, что способствует росту ее масштабов. В свою очередь СХП снижает эффективность проведения реконструктивных стоматологических операций, а ее наличие является противопоказанием для дентальной имплантации как фактор вероятности обострения соматических заболеваний, развития послеоперационных осложнений.

На современном этапе в арсенале специалистов в области имплантологии имеется значительное количество конструкций дентальных имплантатов и имплантационных систем [13]. При проведении дентальной имплантации врачи-стоматологи решают задачи восстановления дефектов зубного ряда и постоянно сталкиваются с проблемами патологии слизистой оболочки полости рта (СОПР). Поэтому возникает необходимость изучения взаимосвязи патогенеза заболеваний СОПР и возможности развития осложнений дентальной имплантации в условиях их хронизации, разработки соответствующих методов диагностики и терапии [11].

Цель работы

Оценка клинической эффективности применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов-носителей ГИ, нуждающихся в дентальной имплантации.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 70 пациентов, в том числе 35 пациентов, составивших контрольную группу, и 35 носителей ГИ, нуждающихся во внутри-

костной дентальной имплантации, которые составили основную группу.

При обращении клиническое обследование больных включало выявление жалоб, анамнеза заболевания, общесоматического и аллергологического статуса; проведение объективных методов обследования (осмотр, оценку качества санации полости рта, комплексную оценку клинического состояния участка альвеолярного отростка верхней или нижней челюсти, замеры толщины слизистой оболочки, рентгенологическую оценку участка оперативного вмешательства по данным 3D диагностики, консультации необходимых специалистов по сопутствующей соматической патологии). Результаты клинического обследования использовали для оценки степени тяжести заболевания и обоснования назначения профилактического комплекса.

Пациентам основной группы накануне операции дентальной имплантации назначали разработанный нами лечебно-профилактический комплекс (ЛПК), включающий препарат «Амиксин® IC» (ОДО «ИнтерХим», г. Одесса, Украина) таблетки по 0,125 № 3 в контурных упаковках) по схеме профилактики (согласно инструкции): по 0,125 1 раз в неделю, 4 недели. «Амиксин® IC» (тиролон) – иммуномодулятор и противовирусное средство, которое стимулирует образование в организме α-, β-, γ-интерферонов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение препарата являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности «кишечник – печень – кровь» через 4–24 часа. Препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-супрессоры/Т-хелперы. Эффективен против широкого круга вирусных инфекций, в том числе против вирусов гриппа, других острых респираторных вирусных инфекций, гепатитов А, В, С и герпесвирусов. Механизм антивирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вирусов.

В послеоперационном периоде назначали антиоксидантный препарат «Квертулин», действующими веществами которого являются кверцетин, инулин, кальция цитрат (НПА «Одесская биотехнология») по схеме лечения (согласно инструкции): 1–2 таблетки 3 раза в день после еды, 4 недели. Препарат стимулирует собственные защитные силы организма, рост пробиотической микрофлоры, показан при инфекционных заболеваниях.

Для определения иммунобиохимического состояния полости рта у всех пациентов проводили забор ротовой жидкости по методике А. П. Левицкого [4] в утренние часы (с 9 до 11 часов) натощак. За один час перед процедурой осуществлялось полоскание рта дистиллированной водой, исключались факторы, влияющие на секрецию слюнных желез (физические нагрузки, эмоциональный стресс, жевательные резинки, курение). Ротовую жидкость собирали в градуированную пластиковую пробирку методом сплевывания в течение 5 минут. Объем секретируемой ротовой жидкости определяли в миллилитрах (мл).

В ротовой жидкости определяли следующие биохимические маркеры: активность каталазы, эластазы, лизоцима, уреазы и концентрацию малонового диальдегида. По соотношению активности каталазы и концентрации малонового диальдегида определяли антиоксидантно-прооксидантный индекс – АП-индекс [1]. Гликопротеины определяли модифицированным методом А. П. Штенберга и Я. Н. Доценко, сиаловые кислоты – методом Гесса [7]. Концентрацию ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов определяли методом твердофазного «сэндвича» – вариант иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Российская Федерация). Измерения проводили при длине волны $\lambda = 450$ нм для всех вышеупомянутых цитокинов. Статистический анализ данных был осуществлен с помощью программных пакетов Microsoft Excel XP и StatSoft Statistica 6.0. Сравнение групп пациентов в динамике проводилось по непараметрическому критерию Вилкоксона с определением медианы (Me) и процентилей (% 25–% 75), $p < 0,05$ [3].

Результаты и их обсуждение

Динамика биохимических и иммунологических маркеров при применении профилактического комплекса у пациентов основной группы была положительной и состояла в снижении активности воспалительного процесса и улучшении местного иммунного ответа. Активность каталазы увеличилась на 7 сутки после установления имплантатов на 32,1 % по сравнению с первоначальной, на 21 сутки после установления имплантатов достигла уровня контрольной группы. Активность эластазы снизилась на 7 сутки в 2,4 раза, на 21 сутки – в 7,1 раза по сравнению с показателем до начала применения комплекса. Активность лизоцима снизилась уже на 7 сутки на 60,3 %, на 21 сутки – в 2 раза. Активность уреазы снизилась на 7 сутки на 47,9 %, на 21 сутки – на 77,1 % и достигла уровня контрольной группы. Содержание в ротовой жидкости малонового диальдегида уменьшилось на 7 сутки на 40,0 %, на 21 – на 63,1 % по сравнению с контролем. АП-индекс достиг уровня контрольной группы на 21 сутки, что свидетельствует о восстановлении оксидантного статуса ротовой полости. Содержание гликопротеинов и сиаловых кислот снизилось по сравнению с показателем до применения комплекса уже на 7 сутки на 21,9 и 21,0 % соответственно, на 21 сутки после установления имплантатов показатели полностью достигли уровня контрольной группы.

Такая же динамика наблюдалась и в характеристике воспалительных интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6. Содержание ИЛ-1 и ИЛ-6 достоверно уменьшилось в ротовой жидкости уже на 7 сутки – на 52,9 и 29,0 %, на 21 сутки – на 62,2 и 31,8 % по сравнению с показателями контрольной группы. Содержание ИЛ-4 увеличилось на 23,2 % на 7 сутки, на 60,7 % – на 21 сутки после установления имплантатов (*табл. 1*).

Таким образом, у пациентов, которые принимали лечебно-профилактический комплекс за 4 недели перед оперативным вмешательством, нормализация биохимических и иммунологических маркеров ротовой жидкости происходила достаточно интенсивно.

Таблица 1. Динамика лабораторных маркеров ротовой жидкости у пациентов-носителей герпетической инфекции при применении ЛПК (Me % 25–% 75)

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа, n = 35	Основная группа, n = 35		
		До применения ЛПК	7 сутки после установления имплантатов	21 сутки после установления имплантатов
Активность каталазы, мккат/л	0,170 0,150–0,190	0,140* 0,120–0,150	0,185◊ 0,158–0,198	0,168◊ 0,150–0,181
Активность эластазы, мккат/л	0,31 0,18–0,35	2,30* 2,10–2,98	0,94* 0,86–1,22	0,32◊△ 0,28–0,43
Активность лизоцима, ед/мл	0,136 0,128–0,143	0,068* 0,052–0,080	0,109◊ 0,084–0,130	0,138◊△ 0,110–0,170
Активность уреазы, мккат/л	0,058 0,042–0,072	0,280* 0,240–0,330	0,146*◊ 0,132–0,177	0,064◊△ 0,055–0,073
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,120 0,100–0,130	0,320* 0,244–0,360	0,192*◊ 0,147–0,232	0,118◊△ 0,095–0,142
АП-индекс	1,50 1,32–1,59	0,42* 0,36–0,58	0,92*◊ 0,72–1,21	1,42◊ 1,06–1,82
Гликопротеины, г/л	2,20 2,10–2,35	3,10* 2,70–3,20	2,42*◊ 2,15–2,62	2,25◊ 2,00–2,43
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,134 0,105–0,165	0,200* 0,185–0,213	0,158◊ 0,150–0,168	0,138◊△ 0,123–0,148
ИЛ-1, пг/мл	121,3 110,5–127,6	318,0* 294,0–345,5	149,9*◊ 134,4–168,6	120,1◊△ 108,4–130,9
ИЛ-6, пг/мл	214,0 178,5–239,9	298,0* 278,5–312,9	211,7◊ 202,8–229,7	203,2◊△ 194,2–219,0
ИЛ-4, пг/мл	11,40 8,83–13,60	11,20 10,3–11,9	13,8◊ 12,7–14,6	18,0◊△ 16,6–19,1

*: достоверно по Вилкоксону по сравнению с показателями контрольной группы, p < 0,05;
◊: достоверно по Вилкоксону по сравнению с показателями до применения лечебно-профилактического комплекса, p < 0,05;
△: достоверно по Вилкоксону по сравнению с показателями на 7 сутки после установления имплантатов, p < 0,05.

Положительное действие лечебно-профилактических комплексов, как правило, обусловлено патогенетическим воздействием на состояние гомеостаза ротовой полости благодаря компонентам, которые обладают противовоспалительным, противомикробным, мукозопротекторным и антиоксидантным действием, что на сегодня подтверждено рядом клинических исследований на пациентах [2,5,8–10].

Согласно результатам наших исследований восстановление активности каталазы, снижение содержания малонового диальдегида и активности уреазы, а также уменьшение уровня гликопротеинов, сиаловых кислот, воспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и рост ИЛ-4 в качестве противовоспалительного фактора указывают на эффективность ЛПК, который включает противовирусный препарат «Амиксин® IC» и антиоксидантный препарат «Квертулин». В результате применения ЛПК у больных после установления имплантатов на 21 сутки существенно снизился уровень маркеров воспаления и уровень активности ферментов, которые отражают статус ротовой жидкости. Также с помощью ЛПК нам удалось повысить активность неспецифической иммунной и антиоксидантной защиты. По данным наших исследований, у больных-носителей герпетической инфекции восстановление биохимических маркеров ротовой жидкости происходило достаточно интенсивно, что было обусловлено применением ЛПК.

Выводы

1. Динамика иммунобиохимических показателей ротовой жидкости у пациентов-носителей герпетической инфекции свидетельствует об эффективности терапии с применением предложенного лечебно-профилактического комплекса.

2. Положительную динамику изменения можно объяснить действием лечебно-профилактического комплекса, способного существенно снизить уровень маркеров воспаления и уровень активности ферментов, которые отражают степень контаминации инфектагентами и антиоксидантный статус ротовой жидкости у больных исследуемой группы, а также повысить активность неспецифической иммунной и антиоксидантной защиты.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется проведение наблюдений с целью получения отдаленных результатов для установления взаимосвязи результатов клинического обследования пациентов-носителей герпетической инфекции и биохимических показателей ротовой жидкости.

Список литературы

[1] Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко и др. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.

[2] Романова Ю.Г. Влияние зубного эликсира «Биодент-4» на состояние полости рта у пациентов со съемным протезированием / Ю.Г. Романова, Н.В. Рожкова, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2010. – №1. – С. 46–48.

[3] Kirkwood B.R. Essential medical statistic / B.R. Kirkwood, J.A.C. Sterne. – 2-nd ed. – Blackwell Publishing, 2003. – 513 p.

[4] Лечебно-профилактические зубные эликсиры : учебное пособие / К.Н. Косенко, Ю.Г. Романова, И.П. Двулит и др. ; под ред. А.П. Левицкого. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 246 с.

[5] Лечебно-профилактический синергизм флавоноида, пребиотика и цитрата кальция / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, Е.М. Левченко, О.Ю. Цисельская // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – №4(27). – С. 23–24.

[6] Мозгова О.М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування герпетичної інфекції порожнини рота у дітей : автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.00.21 – Стоматологія / О.М. Мозгова. – К. : Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, 2010. – 18 с.

[7] Морозенко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьєва // Молодий вчений. – 2016. – №2(29). – С. 168–172.
[8] Мукозальные гели – эффективная лекарственная форма при стоматогенной патологии / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, Е.П. Ступак и др. // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – №4(27). – С. 23.
[9] Ковач И.В. Применение мукозального геля «Квертулин» в комплексном лечении поражений слизистой оболочки полости рта при острых формах лейкемии у детей / И.В. Ковач, Ю.В. Хотимская // Современная стоматология. – 2015. – Т. 7. – №4(78). – С. 63.
[10] Романова Ю.Г. Влияние комплексного лечения на антиоксидантно-прооксидантный статус полости рта у пациентов после различных видов протезирования / Ю.Г. Романова // Вісник стоматології. – 2011. – №4. – С. 66–68.
[11] Спиридонова С.А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита : автореф. диссертации на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.21 – Стоматология / С.А. Спиридонова. – Нижний Новгород, 2013. – 14 с.
[12] Хламова О.Г. Клинико-терапевтические аспекты герпетического стоматита на фоне хронического тонзиллита : автореф. диссертации на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.21 – Стоматология / О.Г. Хламова. – Саратов, 2014. – 16 с.
[13] Шевела Т.Л. Динамика биохимических показателей ротовой жидкости в послеоперационном периоде у пациентов при выполнении отсроченной дентальной имплантации / Т.Л. Шевела, И.О. Походенько-Чудакова // Медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 113–116.

References

[1] Levickij, A. P., Den'ga, O. V., Makarenko, O. A., et al. (2010) *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity, method. recommendations].* Odessa. [in Russian].
[2] Romanova, Yu. G., Rozhkova, N. B., & Rossakhanova, L. N. (2010) Vliyanie zubnogo e'liksira "Biodent" na sostoyanie polosti rta u pacientov so s"emnym protezirovaniem [The influence of dentifrice water "Biodent-4" upon the state of oral cavity in patients with removable dentures]. *Visnyk stomatolohii*, 1, 46–48. [in Russian].
[3] Kirkwood, B. R., & Sterne, A. C. (2003) *Essential medical statistic*. Blackwell Publishing.
[4] Kosenko, K. N., Romanova, Yu. G., Dvulit, I. P. et al. (2010) *Lechebno-profilakticheskie zubnye e'liksiry [Treatment and preventive dental mouth wash].* Odessa. [in Russian].
[5] Levickij A. P., Makarenko, O. A., Levchenko, E. M., & Cisel'skaya, O. Yu. (2013) Lechebno-profilakticheskij sinergizm flavonoida, prebiotika i citrata kal'ciya [Treatment-and-prophylactic synergy of flavonoid, prebiotic and calcium citrate]. *Ukrainskyi biofarmatsevtychnyi zhurnal*, 4(27), 23–24. [in Russian].
[6] Mozhova, O. M. (2010) *Kliniko-laboratorna otsika efektyvnosti likuvannia herpetychnoi infektsii rota u ditei* (Avtoref. dis…kand. med. nauk) [Clinical and laboratory estimation of efficacy of treatment of herpetic infection of mouth in children] (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
[7] Morozenko, D. V., & Leontieva, F. S. (2016) Metody doslidzhennia markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanyny u suchasnii klinichnii ta eksperymentalnii medytsyni [Research methods markers of connective tissue metabolism in modern clinical and experimental medicine]. *Molodyi vchenyi*, 2(29), 168–172. [in Ukrainian].
[8] Levickij, A. P., Makarenko, O. A., Stupak, Ye. P., Khlystun, N. L., Khromagina, L. N., & Selivanskaya, I. A. (2013) Mukozal'nye geli – e'ffectivnaya lekarstvennaya forma pri stomatogennoj patologii [Mucosal gels – an effective dosage form for dental pathology]. *Ukrainskyi biofarmatsevtychnyi zhurnal*, 4(27), 23. [in Russian].
[9] Kovach, I., & Khotimskay, J. (2015) Primenenie mukozal'nogo gelya "Kvertulin" v kompleksnom lechenii porazhenij slizistoj obolochki polosti rta pri ostrykh formakh lejkemii u detej [The use of mucosal gel «Kvertulin» in complex treatment of lesions of the mucous membranes of the oral cavity in acute forms of leukiemia in children]. *Sovremennaya stomatologiya*, 7, 4(78), 63. [in Russian].
[10] Romanova, Yu. G. (2011) Vliyanie kompleksnogo lecheniya na antioksidantno-prooksidantnyj status polosti rta u pacientov posle razlichnykh vidov protezirovaniya [The influence of complex treatment upon the antioxidant-prooxidant state of oral cavity in patients after the different kinds of prosthetics]. *Visnyk stomatolohii*, 4, 66–68. [in Russian].
[11] Spiridonova, S. A. (2013) *Optimizaciya kompleksnogo lecheniya gerpeticheskogo stomatita* (Avtoref. dis…kand. med. nauk). [Optimization of complex treatment of herpetic stomatitis]. (Extended abstract of candidate's thesis). Nizhnij Novgorod. [in Russian].
[12] Khlamova, O. G. (2014) *Kliniko-terapevticheskie aspekty gerpeticheskogo stomatita na fone khronicheskogo tonzillita* (Avtoref. dis…kand. med. nauk). [Clinical and therapeutic aspects of herpetic stomatitis at the background of chronic tonsillitis]. (Extended abstract of candidate's thesis). Saratov. [in Russian].
[13] Shevela, T. L., & Pokhodenko-Chudakova, I. O. (2011) Dinamika biokhimicheskikh pokazatelej rotovoj zhidkosti v posleoperacionnom periode u pacientov pri vypolnenii otsrochennoj dental'noj implantacii [Oral fluid iochemical parameters dynamics at the post-operative period in patients at conducting the late term dental implantation]. *Medicinskij zhurnal, 1,* 113–116. [in Russian].

Сведения об авторах:
Романова Ю. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Беда А. В., аспирант каф. терапевтической стоматологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:
Романова Ю. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Одеський національний медичний університет, Україна.
Біда А. В., аспірант каф. терапевтичної стоматології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Romanova Yu. G., MD, PhD, DSc, Professor, the Head of Department of Therapeutic Dentistry, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.
Bida A. V., MD, Post Graduate Student, Department of Therapeutic Dentistry, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.10.2017
Після доопрацювання / Revised: 26.10.2017
Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2017