

# Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 2(107), март – апрель 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

## 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 Зięтек (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. Джэннаро Пагано (Неаполь, Италия)  
доц. О.П. Пахолчук (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)  
проф. А.С. Свиницкий (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)

## Zaporozhye Medical Journal

Volume 20 No. 2 March – April 2018

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

Submit papers are peer-reviewed

© Запорожский медицинский журнал, 2018

## 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

## 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)  
Lucjusz 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. Netazhenko (Kyiv, Ukraine)  
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)  
A.S. Svintytsky (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)

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  
научометрические базы данных.  
Статьи рецензируются  
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



**Рекомендован к печати**  
Учёным советом ЗГМУ,  
протокол № 7 от 20.02.2018 г.  
Подписан в печать  
06.03.2018 г.

**Редакция:**  
Начальник редакционно-  
издательского отдела  
В.Н. Миклашевский  
Литературный редактор  
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 60x84/8.  
☉ Бумага мелованная,  
бескислотная.  
Усл. печат. л. 6.  
Тираж 200 экз. Зак. № 3/18.

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

## Оригинальные исследования

**Бачинська Н. Ю., Копчак О. О.**

Оцінка стану когнітивних функцій у пацієнтів із метаболічним синдромом після перенесеного ішемічного інсульту

**Кузнєцов А. А.**

Інтегральні клініко-нейровізуалізаційні критерії прогнозування наслідків гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

**Волошина І. М.**

Клінічне оцінювання впливу дієтичних інтервенцій зі зменшення споживання кухонної солі на перебіг артеріальної гіпертензії

**Сагалевич А. І., Возіанов О. С., Ожогін В. В., Джуран Б. В., Когут В. В., Гайсенюк Ф. З., Сергійчук Р. В.**

Перкутанна антеградна уретеролітотрипсія в лікуванні уретеролітіазу

**Розенко О. В., Синєпупов Д. М., Сорокін А. М.**

Порівняльне оцінювання різних способів хірургічного лікування небілярного некротичного панкреатиту

**Клименко В. М., Сиволап Д. В.**

Лапароскопічна холецистолітомія проти лапароскопічних (одно- і чотирипортових) холецистектомій

**Вірстюк Н. Г., Сливка Н. О.**

Прогностичне значення шкали CLIF-C-ACLF щодо короткострокової смертності при алкогольному цирозі

**Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Березнякова Н. Л., Шпичак О. С., Гриценко В. І., Германюк Т. А., Івко Т. І.**

Дослідження гепатозахисної активності таблеток Лавафлам в умовах субхронічного гепатиту у щурів, що викликаний тетрахлорметаном

**Фурик О. О., Рябоконець Ю. Ю., Рябоконець О. В.**

Клініко-патогенетичне значення імунних порушень у маніфестації змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С

**Гула В. І., Сікора В. З., Ярмоленко О. С., Бумейстер В. І., Пернаков М. С., Бойко В. О.**

Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму

**Пашкова О. Є., Леженко Г. О.**

Фактори ризику формування кардіоваскулярних розладів у дітей із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи

**Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В.**

Динаміка показників цитокінового профілю у дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, у процесі застосування антимікобактеріальної терапії

**Годованець О. І., Попеску Д. Г., Годованець О. С., Безрук В. В., Безрук Т. О.**

Ефективність застосування пробіотика в комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей

**Петрушанко Т. О., Мошель Т. М., Ганчо О. В., Попович І. Ю., Бублій Т. Д., Боброва Н. О.**

Ефективність застосування NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом

**Романова Ю. Г., Дізік С. В.**

Вплив комбінованого застосування антиоксидантів при патології пародонта в жінок із синдромом полікістозу яєчників

## Original research

**146 Bachinskaya N. Yu., Kopchak O. O.**

Assessment of cognitive functions in patients with metabolic syndrome after ischemic stroke

**152 Kuznetsov A. A.**

Integral clinical and neuroimaging criteria for the prognosis of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage acute period outcome

**157 Voloshyna I. M.**

Clinical evaluation of the low-salt dietary interventions impact on arterial hypertension

**162 Sagalevich A. I., Vozianov O. S., Ozhohin V. V., Dzhuran B. V., Kogut V. V., Gaysenyuk F. Z., Sergiychuk R. V.**

Treatment of ureterolithiasis with the use of percutaneous antegrade ureterolithotripsy

**167 Rozenko O. V., Synerupov D. N., Sorokin A. M.**

Comparative assessment of different methods of surgical treatment of nonbiliary necrotizing pancreatitis

**172 Klimenko V. M., Syvolap D. V.**

Laparoscopic cholecystolithotomy versus laparoscopic (single-port and four-port) cholecystectomy

**178 Virstiuik N. H., Slyvka N. O.**

Prognostic value of CLIF-C-ACLF scale for short-term mortality in alcoholic cirrhosis

**182 Aslanian M. A., Bobrytska L. A., Bereznyakova N. L., Shpychak O. S., Hrytsenko V. I., Germanyuk T. A., Ivko T. I.**

Histological research of hepatoprotective activity of tablets Lavafflam in rats with subchronic hepatitis

**188 Furyk O. O., Riabokon Yu. Yu., Riabokon E. V.**

Clinical and pathogenetic value of immune disruptions in manifestation of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C

**193 Hula V. I., Sikora V. Z., Yarmolenko O. S., Bumeister V. I., Pernakov M. S., Boiko V. O.**

Microscopic and ultramicroscopic changes of the gastric mucosa chief exocrinocytes under the influence of sublethal general dehydration of the organism

**199 Pashkova O. Ye., Lezhenko G. O.**

The risk factors of cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary diseases

**206 Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V.**

Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy

**211 Godovanets O. I., Popesku D. G., Godovanets O. S., Bezruk V. V., Bezruk T. O.**

Efficacy of probiotic administration in the complex treatment of chronic catarrhal gingivitis in children

**216 Petrushanko T. A., Moshel T. N., Hanchko O. V., Popovych I. Yu., Bublik T. D., Bobrova N. A.**

Effectiveness of NBF Gingival Gel use for treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis

**221 Romanova Yu. G., Dizik S. V.**

The influence of combined antioxidants usage on periodontal pathology in women with polycystic ovarian syndrome

## Оригинальные исследования

**Питько В. А., Щербаков А. Ю., Логинова О. А., Синило Н. Н., Нипот Е. Е., Черкашина Я. О., Павлов И. В.**

Эффективность вспомогательного хетчинга замороженных – оттаянных эмбрионов

**Колокот Н. Г.**

Удосконалення діагностики затримки росту плода у вагітних шляхом використання біохімічних маркерів, що характеризують порушення стрес адаптації

**Синяченко О. В., Егудина Е. Д., Ермолаева М. В., Ханюков А. А., Такташов Г. С., Потапов Ю. А., Гашинова Е. Ю.**

Связь эффективности лечения больных анкилозирующим спондилитом с состоянием костного метаболизма

**Хомицкий Н. Е.**

Компаративный анализ показателей социальной дезадаптации и критичности у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией как компонентов патоперсоналогических трансформаций

## Вопросы фармации

**Донченко А. О., Васюк С. О.**

Кількісне визначення бетагістину дигідрохлориду в лікарських формах за реакцією з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфокислоти

## Обзоры

**Каджарян В. Г., Соловьев А. О.**

Современные взгляды на лечение болезни Кушинга

**Бойчук Т. М., Гоженко А. І., Філіпец Н. Д., Ходоровський В. М.**

Патогенетичні механізми гострого пошкодження та хронічної хвороби нирок (огляд літератури)

**Андрейчин Ю. М., Міхньов В. А.**

Сучасні уявлення про пато- і морфогенез верхньощелепних синуситів (огляд літератури)

**Севальнев А. І., Шаравара Л. П., Нефьодов О. О., Нефьодова О. О., В. Ф. Шаторна**

Актуальні питання оцінювання ризику впливу високодисперсних аерозолів та аерозолів наночасток

**Богомолов А. Є.**

Характеристика пристроїв доставки нікотину – електронних сигарет – як засобу боротьби із тютюновою залежністю

**Ярова С. П., Саноян В. В.**

Современные концепции лечения начального кариеса зубов

## Клинический случай

**Шумна Т. Є., Макарова М. О., Панченко О. В.**

Сучасна діагностика та лікування поєднаних вроджених вад розвитку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту

## Корпоративная информация

**Муквич О. М., Янковський Д. С., Ширококов В. П., Димент Г. С., Лавренчук О. В.**

Ад'ювантна терапія хронічних гастродуоденітів у дітей із дисплазією сполучної тканини

## Original research

**226 Pitko V. A., Shcherbakov A. Yu., Lohinova O. A., Sinilo N. N., Nipot E. Ye., Cherkashina Ya. O., Pavlov I. V.**

Efficiency of assisted hatching of the cryopreserved – melted embryos

**231 Kolokot N. G.**

Improvement of fetus growth restriction diagnostics in pregnant women by means of biochemical markers that characterize the disorder of stress-adaptation

**236 Syniachenko O. V., Yehudina Ye. D., Yermolaeva M. V., Khaniukov O. O., Taktashov H. S., Potapov Yu. O., Gashinova K. Yu.**

Connection between the effectiveness of ankylosing spondylitis treatment and the state of bone tissue metabolism

**242 Khomitskiy M. Ye.**

Comparative analysis of social disadaptation and criticality indicators in patients with schizoaffective disorder and paranoid schizophrenia as components of pathopersonological transformations

## Problems of pharmacy

**248 Donchenko A. O., Vasyuk S. O.**

Betahistine dihydrochloride quantitative determination in dosage forms by the reaction with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate

## Review

**253 Kadzharian V. G., Soloviuk O. O.**

Modern views on Cushing's disease treatment

**259 Boychuk T. M., Gozhenko A. I., Filipets N. D., Khodorovskyy V. M.**

The pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease (a literature review)

**265 Andreichyn Yu. M., Mikhnirov V. A.**

Current concepts of maxillitis pathogenesis and morphogenesis (a literature review)

**270 Sevalnev A. I., Sharavara L. P., Nefedov O. O., Nefedova O. O., Shatorna V. F.**

Actual problems of exposure risk assessment of finely dispersed aerosols and aerosols of nanoparticles

**275 Bogomolov A. Ye.**

Characteristic of nicotine delivery devices – electronic cigarettes – as a tool to fight against tobacco dependence

**280 Yarova S. P., Sanoyan V. V.**

Modern conceptions of initial dental caries treatment

## Case report

**285 Shumna T. Ye., Makarova M. O., Panchenko O. V.**

Modern diagnostics and treatment of combined congenital cardiovascular system and gastrointestinal tract malformations

## Corporate information

**291 Mukvich O. M., Yankovskiy D. S., Shirobokov V. P., Dymant H. S., Lavrenchuk O. V.**

Adjuvant therapy of chronic gastroduodenitis in children with dysplasia of connective tissue

# Оцінка стану когнітивних функцій у пацієнтів із метаболічним синдромом після перенесеного ішемічного інсульту

Н. Ю. Бачинська, О. О. Копчак

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

**Ключові слова:**  
когнітивні порушення, метаболічний синдром.

**Запорізький медичний журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 146–151

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2018.2.124817

**E-mail:**  
onevko@kopchak@gmail.com,  
n.y.bachinskaya@gmail.com

Постінсультні когнітивні порушення (ПІКП) посідають чільне місце серед когнітивних порушень, що пов'язані з судинною патологією головного мозку.

**Мета роботи** – дослідити стан когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, залежно від наявності метаболічного синдрому (МС) і визначити особливості динаміки когнітивних функцій у ранньому відновному періоді після ішемічного інсульту в каротидному басейні у хворих із метаболічним синдромом і без нього залежно від локалізації вогнища ішемії.

**Матеріали та методи.** Обстежили 122 хворих, які були в ранньому відновному періоді після ішемічного інсульту. Залежно від наявності МС пацієнтів з ішемічним інсульту в анамнезі поділили на 2 групи: з МС (n = 72) та без МС (n = 50). Усіх пацієнтів поділили на 3 вікових підгрупи: 45–59 – середній вік, 60–74 – похилий вік, 75–89 років – старечий вік. Усім пацієнтам виконали загальноклінічне, нейропсихологічне обстеження, лабораторні дослідження, МРТ головного мозку.

**Результати.** У пацієнтів основних клінічних груп не спостерігали вірогідної різниці за частотою легких і помірних когнітивних порушень, однак у пацієнтів із МС виявлено вірогідно більшу частоту постінсультної деменції порівняно з пацієнтами без МС. Спостерігали вірогідне зростання тяжкості ПІКП у пацієнтів із МС і без МС зі збільшенням віку. Відповідно до результатів нейропсихологічних досліджень, вірогідно краще відновлення когнітивних функцій через 6 місяців після інсульту (в ранньому відновному періоді) спостерігали у хворих без МС, особливо при локалізації вогнища ішемії в лівій півкулі головного мозку.

**Висновки.** Пацієнти з МС мали вірогідно вираженіші ПІКП порівняно з хворими без МС. Збільшення віку негативно позначалося на вираженості ПІКП у пацієнтів як із метаболічним синдромом, так і без нього. Наявність МС погіршувала процес відновлення когнітивних функцій у хворих із когнітивними порушеннями після перенесеного ішемічного інсульту.

**Ключевые слова:**  
когнитивные нарушения, метаболіческий синдром.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 146–151

## Оценка состояния когнитивных функций у пациентов с метаболіческим синдромом после перенесенного ишемического инсульта

Н. Ю. Бачинская, О. О. Копчак

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) занимают одно из ведущих мест среди когнитивных нарушений, связанных с сосудистой патологией головного мозга.

**Цель работы** – исследовать состояние когнитивных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от наличия метаболіческого синдрома (МС) и определить особенности динамики когнитивных функций в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта в каротидном бассейне у больных с МС и без него в зависимости от локализации очага ишемии.

**Материалы и методы.** Обследованы 122 больных, находящихся в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта. В зависимости от наличия МС пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе разделили на 2 группы: с МС (n = 72) и без МС (n = 50). Всех пациентов разделили на 3 возрастные подгруппы: 45–59 – средний возраст, 60–74 – пожилой возраст, 75–89 лет – старческий возраст. Всем пациентам проведено общеклиническое, нейропсихологическое обследование, лабораторные исследования, МРТ головного мозга.

**Результаты.** У пациентов основных клинических групп не наблюдали достоверной разницы по частоте легких и умеренных когнитивных нарушений, однако у пациентов с МС отмечено достоверно большую частоту постинсультной деменции по сравнению с больными без МС. Наблюдали достоверное нарастание тяжести ПИКН у пациентов с МС и без МС с увеличением возраста. Согласно результатам нейропсихологических исследований, достоверно лучшее восстановление когнитивных функций через 6 месяцев после инсульта (в раннем восстановительном периоде) отмечено у больных без МС, особенно при локализации очага ишемии в левом полушарии головного мозга.

**Выводы.** Пациенты с МС имели достоверно более выраженные ПИКН по сравнению с больными без МС. Увеличение возраста отрицательно сказывалось на выраженности ПИКН у пациентов как с МС, так и без него. Наличие МС ухудшало процесс восстановления когнитивных функций у больных с когнитивными нарушениями после перенесенного ишемического инсульта.

**Key words:**  
cognitive dysfunction, metabolic syndrome.

## Assessment of cognitive functions in patients with metabolic syndrome after ischemic stroke

N. Yu. Bachinskaya, O. O. Kopchak

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) occupies a prominent position among cognitive impairment associated with vascular brain pathology.



**The purpose** – to assess cognitive functions in patients with the history of ischemic stroke, depending on the metabolic syndrome (MS) presence and to determine the peculiarities of cognitive functions dynamics in the early recovery period after ischemic stroke in the anterior circulation area in patients with and without metabolic syndrome depending on ischemic lesion localization.

**Materials and methods.** There were 122 patients in the early recovery period after ischemic stroke enrolled into the study. Depending on the MS presence, patients with the history of ischemic stroke were divided into 2 groups: with MS (n = 72) and without MS (n = 50). All the patients were divided into 3 age subgroups: 45–59 years – middle age, 60–74 years – elderly, 75–89 years – senile age. All patients had general clinical, neuropsychological examination, laboratory tests; MRI of the brain.

**Results.** There was no significant difference among patients of the main clinical groups on the frequency of pre-mild and mild cognitive impairment; however the incidence of post-stroke dementia was significantly higher among patients with MS comparing with those without MS. There was significant augmentation of PSCI severity with age in patients with MS and without it. According to the results of neuropsychological tests, the best cognitive functions recovery in 6 months after the stroke (in the early recovery period) was observed in patients without MS, especially in the cases of left hemisphere ischemic lesions.

**Conclusions.** Patients with MS had significantly more pronounced PSCI than patients without MS. The increase in age had a negative effect on the PSCI severity both in patients with and without metabolic syndrome. The presence of MS worsened the process of cognitive functions restoration in patients with PSCI.

Інсульт – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, оскільки часто призводить до інвалідизації хворих, а також є однією з основних причин смерті. Постінсультні когнітивні порушення (ПІКП) посідають чільне місце серед когнітивних порушень, що пов'язані з судинною патологією головного мозку. ПІКП виникають у переважній більшості пацієнтів після інсульту й мають чималий вплив на їхню побутову, соціальну, професійну адаптацію, уповільнюють процес функціонального відновлення після інсульту та можуть бути поганим прогностичним чинником [1]. Саме тому раннє розпізнавання й адекватна корекція ПІКП і чинників, що поглиблюють їхню вираженість, можуть підвищити ефективність процесу реабілітації після інсульту й уповільнити прогресування змін у когнітивній сфері. До ПІКП належать когнітивні порушення (КП), які спостерігають у хворих у перші 3 місяці після інсульту (ранні ПІКП) і пізніше, як правило, не більше як рік після перенесеного інсульту (пізні ПІКП) [2]. Згідно з даними фахової літератури, інсульт підвищує ризик розвитку деменції у хворих від 4 до 12 разів. У пацієнтів, котрі перенесли інсульт, наявність деменції є вірогідним предиктором поганої виживаності та підвищення смертності [3].

Відомо, що ризик розвитку клінічно явного інсульту та німих ішемічних вогнищ підвищується в декілька разів за наявності в пацієнтів метаболічного синдрому (МС). У фаховій літературі останніх років встановлено вірогідний взаємозв'язок між наявністю МС і розвитком когнітивних порушень. При цьому серед складових МС виявлено найбільш суттєвий вплив підвищеного рівня глюкози та високого артеріального тиску (АТ) на стан когнітивних функцій пацієнтів [4,5,6]. P. Li et al. встановили: метаболічний синдром, крім прискорення когнітивного старіння, є достовірним чинником ризику когнітивних порушень після гострого ішемічного інсульту незалежно від інших відомих чинників ризику розвитку когнітивного зниження [7].

Актуальним є вивчення особливостей КП у пацієнтів із МС, котрі перенесли ішемічний інсульт.

## Мета роботи

Дослідити стан когнітивних функцій у пацієнтів залежно від наявності МС. Визначити особливості динаміки когнітивних функцій у ранньому відновному періоді після

ішемічного інсульту в каротидному басейні у хворих із МС і без нього залежно від локалізації вогнища ішемії.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 122 хворих, які перебували у ранньому відновному періоді після ішемічного інсульту. Залежно від наявності МС пацієнтів поділили на 2 групи: з МС (n = 72) та без МС (n = 50). Пацієнтів основних клінічних груп поділили на 3 вікових підгрупи: 45–59 – середній вік, 60–74 – похилий вік, 75–89 років – старечий вік. Серед хворих із МС, які перенесли ішемічний інсульт, 21 особа середнього, 46 – похилого, 5 – старечого віку. Локалізація патологічного судинного ішемічного вогнища в усіх вікових підгрупах переважала в системі внутрішніх сонних артерій: у 25 (35 %) хворих зліва, у 25 (35 %) справа. Локалізація ішемічного судинного вогнища в вертебро-базиллярному басейні (ВББ) виявлена у 22 (30 %) пацієнтів.

Серед 50 хворих без МС, які перенесли ішемічний інсульт, було 17 осіб середнього, 23 – похилого, 10 – старечого віку. Локалізація патологічного судинного ішемічного вогнища у групі пацієнтів без МС: у 18 (36 %) хворих у системі внутрішніх сонних артерій зліва, у 20 (40 %) – в системі внутрішніх сонних артерій справа, у ВББ – у 12 (24 %) пацієнтів.

Для оцінювання ступеня порушення неврологічних функцій використовували шкалу NIHSS (National Institute of Health stroke scale) [8]. Ступінь порушення життєдіяльності пацієнтів оцінювали за допомогою індексу Бартел (ІБ) [9].

Хворі з афатичними порушеннями не залучені в дослідження у зв'язку з утрудненнями при обстеженні когнітивних функцій.

У хворих, які взяли участь в дослідженні, МС діагностували за оновленими критеріями згідно з рекомендаціями асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України [10]. У всіх пацієнтів визначили стан когнітивних функцій. Синдром легких КП визначали відповідно до діагностичних критеріїв В. В. Захарова, М. М. Яхна [11]. Для визначення синдрому помірних КП використали модифіковані діагностичні критерії Petersen R.C. [12]. Клінічний діагноз синдрому деменції і його тип встановлювали відповідно до МКХ-10 на підставі загальноклінічного, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного обстеження.

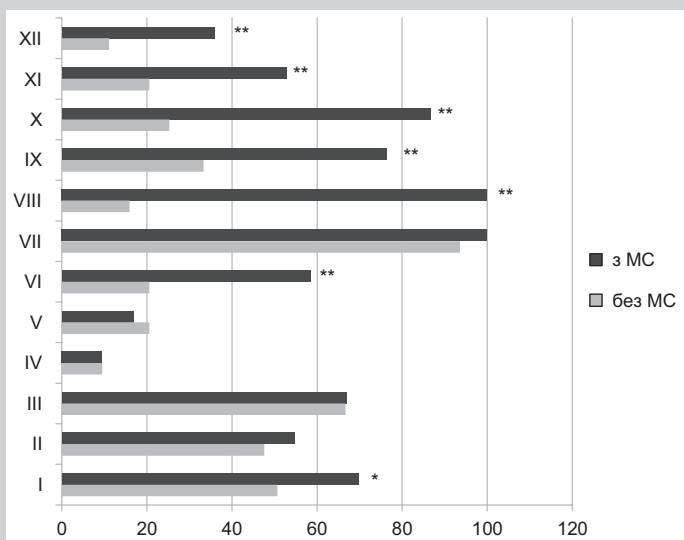


Рис. 1. Частота судинних чинників ризику у групі пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт залежно від наявності МС.

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ ; I – паління; II – TIA в анамнезі; III – серцева недостатність; IV – миготлива аритмія; V – інфаркт міокарда в анамнезі; VI – цукровий діабет II типу; VII – артеріальна гіпертензія або прийом гіпотензивних препаратів; VIII – ожиріння; IX – підвищення тригліцеридів сироватки крові  $> 1,7$  ммоль/л; X – зниження рівня холестерину ЛПВЩ чоловік  $< 1$  ммоль/л, жінок  $< 1,3$  ммоль/л; XI – підвищення рівня глюкози крові натще  $> 5,6$  ммоль/л або терапія гіперглікемії; XII – приймання статинів або інших ліпідознижувальних препаратів.

Загальноклінічне обстеження включало огляд терапевта, окуліста, ендокринолога, гінеколога (для жінок) та уролога для виключення супутньої патології, що могла призводити до порушення когнітивних функцій; визначення антропометричних показників: маси тіла (кг) та зросту (м), враховуючи які обчислювали індекс маси тіла (ІМТ); ЕКГ; лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, ліпідограму, визначення у крові вмісту гормонів щитоподібної залози; встановлення рівня глюкози та інсуліну у крові натще; МРТ головного мозку.

Для оцінювання загального ментального статусу використовували міні-тест ментального обстеження (mini mental state examination/MMSE) [13]. Нейропсихологічне дослідження також включало тест заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test/PALT); методику заучування 10 слів; таблиці Шульте; тест кольорово-словесної інтерференції (the Stroop Color-Word Interference Test/SCWT).

Під час обстеження пацієнтів, які перенесли інсульт, їхніх родичів просили оцінити стан когнітивних функцій пацієнтів до інсульту та після такого шляхом заповнення короткого варіанта інформативного опитувальника з когнітивного зниження у літніх людей (IQCODE/Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) [14].

Дослідження здійснили згідно зі стандартами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципами Гельсінської декларації. Протокол схвалено комісією з питань біоетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». У дослідження залучали пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистично результати опрацювали з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 97. Ві-

рогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента ( $t$ ), оцінювання вірогідності результатів виконали на рівні значущості не менше ніж 95 % ( $p < 0,05$ ). Вірогідність різниці між відносними величинами, що пов'язані між собою певною ознакою, перевірку наявності зв'язку між явищами (без вимірювання її величини) здійснювали з використанням показника відповідності хі-квадрат ( $\chi^2$ ).

## Результати та їх обговорення

У клінічній картині захворювання в більшості хворих з інсультом в анамнезі відзначали скарги на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, частий головний біль, запаморочення, шум у голові, вухах, зниження пам'яті та уваги, порушення нічного сну, дратівливість, обмеження та утруднення рухів, зниження м'язової сили в паретичних кінцівках, утруднення під час ходьби. При об'єктивному неврологічному обстеженні з боку черепної іннервації виявляли слабкість акомодациї, конвергенції, асиметрію м'язів обличчя: згладженість носогубної складки та зміщення кута рота вниз, відхилення язика при висовуванні у протилежний до вогнища бік. Провідними симптомами в обстежених хворих були легкі та помірні рухові порушення – парез контрлатеральних ішемічному вогнищу кінцівок. Ступінь глибини парезу в переважній більшості пацієнтів був легким, у незначній частині хворих – помірним. М'язовий тонус у паретичних кінцівках був підвищений за спастичним типом. На боці парезу виявлена гіперрефлексія, зниження або відсутність черевних рефлексів, патологічні рефлекси. Майже в усіх хворих виявляли різного ступеня вираженості рефлекси орального автоматизму: хоботковий рефлекс Бехтерева, долонно-підборідний рефлекс Марінеску–Радовичі. Чутливі порушення в обстежених характеризувались частіше порушенням поверхневих видів чутливості у вигляді гемігіпестезії і, рідше, порушенням глибоких видів чутливості. Хворі з афатичними порушеннями не входили в цю підгрупу у зв'язку з утрудненнями при дослідженні когнітивних функцій. У всіх хворих цієї клінічної групи спостерігали зниження інтелектуально-мнестичних функцій різного ступеня вираженості. Згідно з даними IQCODE, в усіх пацієнтів відсутні когнітивні порушення до інсульту.

У пацієнтів з ішемічним інсультом в анамнезі за наявності МС порівняно з хворими без МС була вірогідно вищою частота судинних чинників ризику: паління ( $p < 0,05$ ), цукровий діабет II типу ( $p < 0,001$ ), ожиріння ( $p < 0,001$ ), підвищення вмісту тригліцеридів сироватки крові  $\geq 1,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), підвищення рівня глюкози плазми крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л або терапія гіперглікемії ( $p < 0,001$ ), приймання статинів або інших ліпідознижувальних препаратів ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Пацієнти з МС і без МС, які перенесли ішемічний інсульт, вірогідно не відрізнялись за частотою транзиторних ішемічних атак (TIA) в анамнезі, артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності, миготливої аритмії та інфаркту міокарда ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Після обстеження пацієнтів із застосуванням MMSE у хворих із МС і без МС, які перенесли інсульт, виявлено когнітивні порушення різного ступеня вираженості (рис. 2).

У пацієнтів без МС легкі ПІКП виявили у 8 (16 %) осіб, помірні ПІКП – у 27 (54 %), постінсультну деменцію – у 15 (30 %). У пацієнтів із МС, які перенесли ішемічний інсульт, легкі ПІКП визначили у 6 (9 %), помірні ПІКП – у 30 (41 %), постінсультну деменцію – у 36 (50 %) обстежених. У пацієнтів із МС порівняно з хворими без МС, котрі перенесли ішемічний інсульт, достовірно частіше діагностували постінсультну деменцію ( $\chi^2 = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2). Отже, виходячи з наведених даних, пацієнти з МС після перенесеного інсульту мали вірогідно вираженіше порушення когнітивних функцій порівняно з хворими без МС.

Оцінювали вплив рівня освіти пацієнтів обох клінічних груп на вираженість ПІКП. У групі пацієнтів без МС із вищою освітою легкі ПІКП виявили у 7 (19 %), помірні – у 18 (49 %), постінсультну деменцію – у 12 (32 %). Серед пацієнтів без МС із середньою освітою, які перенесли ішемічний інсульт, легкі ПІКП визначили у 1 (7 %) пацієнта, помірні – у 8 (62 %), постінсультну деменцію – у 4 (31 %). Різниця за частотою постінсультних КП різного ступеня вираженості в пацієнтів без МС із вищою та середньою освітою була недостовірною ( $p > 0,05$ ). У групі пацієнтів із МС із вищою освітою, котрі перенесли ішемічний інсульт, легкі ПІКП діагностували у 5 (10 %), помірні – у 24 (49 %), постінсультну деменцію – у 20 (41 %) осіб. У пацієнтів з МС із середньою освітою легкі ПІКП виявили у 1 (4 %) особи, помірні – у 6 (26 %), постінсультну деменцію – у 16 (79 %) обстежених. У пацієнтів із МС із середньою освітою порівняно з хворими з вищою освітою була вірогідно більшою частота постінсультної деменції ( $\chi^2 = 5,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Вивчили вплив віку на вираженість ПІКП в обох клінічних групах. У пацієнтів без МС середнього віку легкі ПІКП виявили у 5 (29 %), помірні ПІКП – у 10 (59 %), ПД – у 2 (12 %) обстежених. Серед пацієнтів із МС середнього віку легкі ПІКП діагностували у 2 (10 %), помірні ПІКП – у 13 (62 %), ПД – у 6 (28 %) хворих. У підгрупі хворих середнього віку не встановили вірогідної різниці за частотою постінсультних КП різного ступеня вираженості залежно від наявності МС.

У підгрупі пацієнтів без МС похилого віку легкі ПІКП виявили у 3 (13 %), помірні ПІКП – у 13 (57 %), ПД – у 7 (30 %) хворих. Серед пацієнтів із МС похилого віку легкі ПІКП діагностували у 4 (9 %), помірні – у 15 (32 %), ПД – у 27 (59 %) обстежених. У хворих похилого віку після перенесеного ішемічного інсульту за наявності МС вірогідно частіше діагностували постінсультну деменцію ( $\chi^2 = 4,8$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами без МС (рис. 3).

У пацієнтів старечого віку з МС і без МС не виявлено легких ПІКП. У підгрупі хворих старечого віку без МС помірні ПІКП виявили у 4 (40 %), ПД – у 6 (60 %). Серед пацієнтів із МС старечого віку помірні ПІКП діагностували у 2 (40 %), ПД – у 3 (60 %). У підгрупі хворих старечого віку не встановлено вірогідної різниці за частотою помірних ПІКП та постінсультної деменції залежно від наявності МС ( $p > 0,05$ ).

Проаналізували динаміку когнітивних порушень у хворих у ранньому відновному періоді після інсульту в каротидному басейні (через 3 та 6 місяців) залежно від наявності МС на тлі постійного лікування стандартною терапією, що включала гіпотензивні препарати, за потреби – антиагреганти, статини, цукрознижувальні

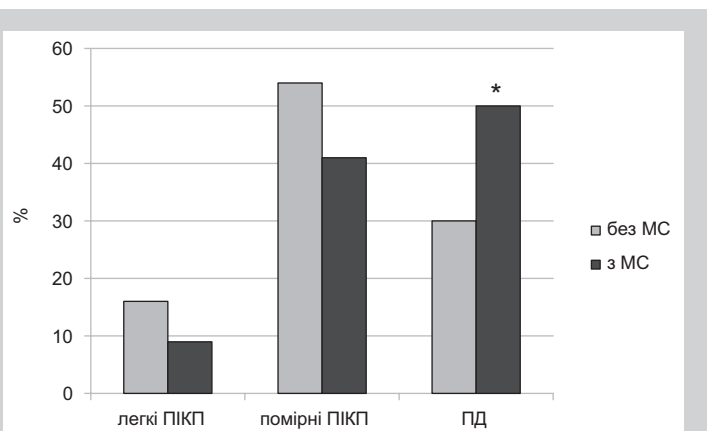


Рис. 2. Частота постінсультних когнітивних порушень різного ступеня вираженості в пацієнтів залежно від наявності МС.

ПІКП: постінсультні когнітивні порушення; ПД: постінсультна деменція; \*:  $p < 0,05$ .

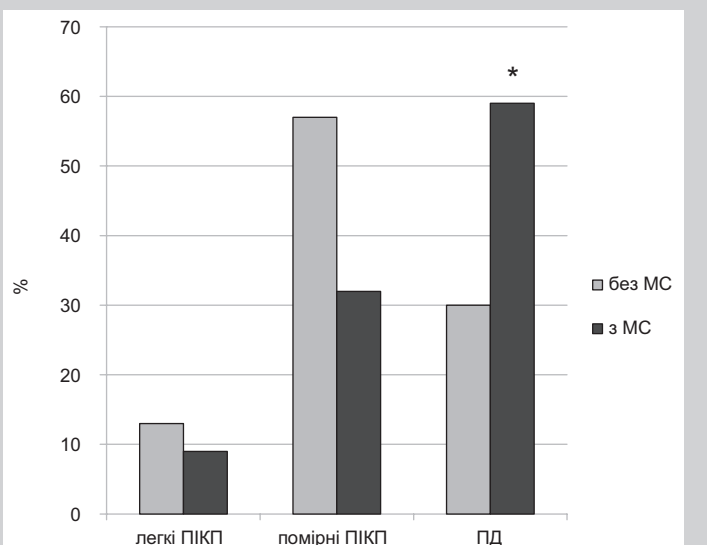


Рис. 3. Частота ПІКП різного ступеня вираженості в пацієнтів похилого віку залежно від наявності МС.

ПІКП: постінсультні когнітивні порушення; ПД: постінсультна деменція; \*:  $p < 0,05$ .

препарати, нейропротектори (табл. 1).

Відповідно до результатів нейропсихологічних тестів, у пацієнтів без МС через 6 місяців після інсульту вірогідно поліпшились короткочасна вербальна та семантична пам'ять за методикою заучування 10 слів, підвищився обсяг негайної пам'яті та відстроченої асоціативної пам'яті за методикою PALT, зросла ефективність процесів опрацювання інформації, уваги за методикою SCWT, зменшився час виконання завдання за таблицями Шульте, що вказувало на зростання темпу сенсомоторних реакцій ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із МС через 6 місяців після інсульту виявлено достовірне поліпшення тільки показників короткочасної вербальної та семантичної пам'яті за методикою заучування 10 слів, а також зростання ефективності процесів опрацювання інформації, уваги за методикою SCWT ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Отже, наявність МС погіршувала процес відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із ПІКП.

**Таблиця 1.** Динаміка відновлення когнітивних функцій у хворих після перенесеного інсульту за даними нейропсихологічних тестів залежно від наявності МС (M ± m)

Назва тесту	без МС (n = 30)		з МС (n = 30)	
	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту
Методика 10 слів (слова)	28,80 ± 1,08	35,30 ± 1,61*	25,63 ± 0,75	29,33 ± 0,96*
PALT (негайна пам'ять) (слова)	20,23 ± 0,79	24,97 ± 1,09*	18,10 ± 0,90	21,43 ± 1,31
PALT (відстрочена пам'ять) (слова)	37,17 ± 1,55	45,10 ± 2,16*	35,57 ± 1,52	39,73 ± 1,79
SCWT (бали)	66,23 ± 1,67	80,90 ± 2,90*	66,57 ± 1,39	71,57 ± 1,68*
Таблиці Шульте (секунди)	217,20 ± 2,80	197,20 ± 3,90*	216,50 ± 1,66	209,90 ± 1,90

\*: p &lt; 0,05.

**Таблиця 2.** Динаміка відновлення когнітивних функцій у хворих без МС після перенесеного ішемічного інсульту в каротидному басейні за даними нейропсихологічних тестів залежно від локалізації вогнищ інсульту (M ± m)

Назва тесту	Хворі з локалізацією вогнищ у лівій півкулі ГМ (n = 15)		Хворі з локалізацією вогнищ у правій півкулі ГМ (n = 15)	
	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту
MMSE (бали)	23,63 ± 0,18	24,73 ± 0,26*	24,36 ± 0,36	25,00 ± 0,33
Методика 10 слів (слова)	25,88 ± 1,53	32,00 ± 2,79	28,91 ± 1,67	33,82 ± 2,48
PALT (негайна пам'ять) (слова)	20,00 ± 1,15	24,38 ± 1,39*	19,27 ± 1,25	24,00 ± 1,94
PALT (відстрочена пам'ять) (слова)	35,25 ± 2,59	41,50 ± 2,89	35,00 ± 0,86	42,09 ± 2,38*
SCWT (бали)	60,63 ± 1,47	73,13 ± 3,39*	69,73 ± 3,21	78,27 ± 4,31
Таблиці Шульте (секунди)	225,00 ± 3,27	206,90 ± 5,17*	220,00 ± 2,94	204,30 ± 4,17*

\*: p &lt; 0,05.

**Таблиця 3.** Динаміка відновлення когнітивних функцій у хворих із МС після перенесеного ішемічного інсульту за даними нейропсихологічних тестів залежно від локалізації вогнищ інсульту (M ± m)

Назва тесту	Хворі з локалізацією вогнищ у лівій півкулі ГМ (n = 15)		Хворі з локалізацією вогнищ у правій півкулі ГМ (n = 15)	
	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту	3 місяці після інсульту	6 місяців після інсульту
MMSE (бали)	23,40 ± 0,51	24,13 ± 0,46	24,50 ± 0,22	25,10 ± 0,23
Методика 10 слів (слова)	26,20 ± 1,04	29,93 ± 1,31*	27,70 ± 0,84	31,80 ± 1,06*
PALT (негайна пам'ять) (слова)	18,33 ± 1,22	22,00 ± 1,59	21,10 ± 1,32	25,30 ± 1,59
PALT (відстрочена пам'ять) (слова)	36,67 ± 2,08	42,80 ± 2,54	40,10 ± 1,64	44,40 ± 1,97
SCWT (бали)	64,33 ± 2,12	71,27 ± 2,72	68,00 ± 2,13	74,80 ± 2,02
Таблиці Шульте (секунди)	218,30 ± 2,42	211,1 ± 2,69	215,0 ± 3,33	208,80 ± 3,89

\*: p &lt; 0,05.

Проаналізували динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих із МС і без МС після перенесеного ішемічного інсульту в каротидному басейні відповідно до даних нейропсихологічних тестів залежно від локалізації вогнищ ішемії (табл. 2, 3).

У пацієнтів без МС через 6 місяців після інсульту в каротидному басейні більш виражене покращення когнітивних функцій виявлено при локалізації вогнищ ішемії в лівій півкулі головного мозку. Зокрема, при лівопівкульній локалізації вогнищ ішемії встановлено вірогідне підвищення загального балу MMSE, обсягу негайної пам'яті за методикою PALT, зростання ефективності процесів опрацювання інформації, уваги за методикою SCWT, темпу сенсо-моторних реакцій за таблицями Шульте. У хворих без МС із локалізацією вогнища ішемії в правій півкулі виявлено вірогідне покращення обсягу відстроченої пам'яті за методикою PALT, темпу сенсо-моторних реакцій за таблицями Шульте (табл. 2).

Виходячи з результатів нейропсихологічних тестів, у пацієнтів із МС через 6 місяців після інсульту в каротидному басейні встановили вірогідне покращення лише показників короткочасної вербальної та семантичної пам'яті за методикою заучування 10 слів (p < 0,05), що

не залежало від локалізації вогнищ ішемії в правій або в лівій півкулі головного мозку (табл. 3).

У пацієнтів основних клінічних груп не виявили вірогідної різниці за частотою легких і помірних когнітивних порушень, однак у пацієнтів із МС і без МС виявлено достовірну різницю за частотою постінсультної деменції (у 50 % та 32 % обстежених відповідно,  $\chi^2 = 3,9$ , p < 0,05). Отже, пацієнти з МС мали вірогідно вираженіші ПІКП порівняно з хворими без МС. Залежно від віку у хворих із МС у похилому віці достовірно частіше виявляли постінсультну деменцію (p < 0,05) порівняно з пацієнтами без МС. Серед хворих старшого віку з МС і без МС після перенесеного ішемічного інсульту не встановлено легких ПІКП. Спостерігали вірогідне зростання тяжкості ПІКП у пацієнтів із МС і без МС зі збільшенням віку, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [15].

Відповідно до результатів нейропсихологічних досліджень, вірогідно краще відновлення когнітивних функцій через 6 місяців після інсульту (в ранньому відновному періоді) спостерігали у хворих без МС, особливо при локалізації вогнища ішемії в лівій півкулі головного мозку. Отже, наявність МС погіршувала процес відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із ПІКП.



## Висновки

1. Пацієнти з МС мали вірогідно більш виражені ПІКП порівняно з хворими без МС.

2. Збільшення віку негативно позначалося на вираженості ПІКП у пацієнтів як із метаболічним синдромом, так і без нього.

3. Наявність метаболічного синдрому погіршувала процес відновлення когнітивних функцій у хворих із КП після перенесеного ішемічного інсульту.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження стану та темпу відновлення когнітивних функцій після перенесеного ішемічного інсульту в пацієнтів із МС залежно від наявності цукрового діабету II типу.

## Список літератури

- [1] Мищенко Т.С. Сосудистая деменция (эволюция взглядов на проблему) / Т.С. Мищенко // Украинский вестник психоневрологии. – 2014. – Т. 22. – №1(78). – С. 5–10.
- [2] Левин О.С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений / О.С. Левин, М.А. Дударова, Н.И. Усольцева // Consilium Medicum. – 2010. №12(2). – С. 5–12.
- [3] Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population / J.H. Kim, S.M. Go, S.W. Seo et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2015. – Vol. 40(3–4). – P. 210–221.
- [4] Association between metabolic syndrome and mild cognitive impairment and its age difference in a Chinese community elderly population / M. Liu, Y. He, B. Jiang et al. // Clinical endocrinology. – 2015. – Vol. 82(6). – P. 844–853.
- [5] Kopchak O. Diabetes mellitus and cognition in patients with metabolic syndrome / O. Kopchak // Wiadomosci Lekarskie. – 2014. – Vol. 67. – №4. – P. 443–446.
- [6] Метаболический синдром и когнитивные нарушения у больных старшего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией / О.В. Коркушко, О.О. Копчак, В.Б. Шатило, Н.Ю. Бачинская // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – №3. – С. 546–554.
- [7] Association between Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population / P. Li, W. Quan, Lu Da., et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(12). – e0167327.
- [8] Spontaneous improvement after acute ischemic stroke A pilot study / J. Biller, B.B. Love, E.E. March et al // Stroke. – 1990. – Vol. 21(7). – P. 1008–1012.
- [9] Mahoney F.L. Functional evaluation: The Barthel index / F.L. Mahoney, D.W. Barthel // Md. State Med.J. – 1965. – Vol. 114. – P. 61.
- [10] Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України / О.І. Мітченко, В.В. Карпачов // Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Моріон, 2011. – С. 68–79.
- [11] Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Методическое пособие для врачей. – М., 2005. – 71 с.
- [12] Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R.C. Petersen // J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 256. – P. 183–194.
- [13] Folstein M. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical / M. Folstein, S. Folstein, P.R. McHugh // J. Psychiatr. Res. – 1975. – №12. – P. 189–198.
- [14] Jorm A.F. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): A review / A.F. Jorm // Int. Psychogeriatr. – 2004. – №16. – P. 275–93.
- [15] Копчак О.О. Вікові особливості когнітивних порушень у хворих з метаболічним синдромом / О.О. Копчак, Н.Ю. Бачинська, В.О. Холин // Wiadomosci Lekarskie. – 2014. – Vol. LXVII. – №2. – P. 202–206.

## References

- [1] Mishchenko, T. S. (2014). Sosudistaya demenciya (evolyuciya vzglyadov na problemu) [Vascular dementia (the evolution of views on the problem)]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 22(1), 5–10. [in Russian].
- [2] Levin, O. S., Dudarova, M. A., & Usol'tseva, N. I. (2010). Diagnostika i lechenie postinsul'tnykh kognitivnykh narushenij [Diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairment]. *Consilium medicum*, 12(2), 5–12. [in Russian].
- [3] Kim, J. H., Go, S. M., Seo, S. W., Kim, S. H., Chin, J., Moon, S. Y., et al. (2015). Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. *J. Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 40(3–4), 210–221. doi: 10.1159/000434626.

- [4] Liu, M., He, Y., Jiang, B., Wu, L., Wang, J., Yang, S., & Wang, Y. (2015). Association between metabolic syndrome and mild cognitive impairment and its age difference in a Chinese community elderly population. *Clinical endocrinology*, 82(6), 844–853. doi: 10.1111/cen.12734.
- [5] Kopchak, O. (2014). Diabetes mellitus and cognition in patients with metabolic syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*, 67(4), 443–446.
- [6] Korkushko, O. V., Kopchak, O. O., Shatilo, V. B., & Bachinskaya, N. U. (2015). Metabolicheskij sindrom i kognitivnye narusheniya u bol'nykh starshego vozrasta s distsirkulyatornoj encefalopatiej [Metabolic syndrome and cognitive impairment in aging patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Uspekhi gerontologii*, 28(3), 546–554. [in Russian].
- [7] Li, P., Quan, W., Lu, Da, Wang, Y., Zhang, H-H., Liu, Sh., et al. (2016). Association between Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *PLoS One*, 11(12), e0167327. doi: 10.1371/journal.pone.0167327.
- [8] Biller, J., Love, B. B., Marsh, E. E., Jones, M. P., Knepper, L. E., Jiang, D., et al. (1990). Spontaneous improvement after acute ischemic stroke A pilot study. *Stroke*, 21(7), 1008–1012.
- [9] Mahoney, F. L., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: The Barthel index. *Md. State Med.J.*, 114, 61.
- [10] Mitchenko, O. I., & Karpachov, V. V. (2011). Diahnostyka i likuvannia metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu, prediabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta asotsiatsii endokrynologiv Ukrainy [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes mellitus, prediabetes and cardiovascular diseases: recommendations of the association of cardiologists of Ukraine and the association of endocrinologists of Ukraine]. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: rekomendatsii z diahnostyky, profilaktyky ta likuvannia.* ( V. M. Kovalenko, M.I. Lutaj, eds.). (P. 68–79). Kyiv: Morion, [in Ukrainian].
- [11] Zakharov, V. V., & Yakhno, N. N. (2005). Kognitivnye rasstrojstva v pozhilom i starchyeskom vozraste [Cognitive disorders in elderly and senile age]. *Metodicheskoe posobie dlya vrachej.* Moscow. [in Russian].
- [12] Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.*, 256, 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- [13] Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. *J. Psychiatr. Res.*, 12, 189–198.
- [14] Jorm, A. F. (2004). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): A review. *Int. Psychogeriatr.*, 16, 275–93. doi: 10.1017/S1041610204000390.
- [15] Kopchak, O. O., Bachynska, N. Yu., & Kholyn, V. O. (2014). Vikovi osoblyvosti kognitivnykh porushen u khvorykh z metabolichnym syndromom [Cognitive impairment in patients of different age with metabolic syndrome]. *Wiadomosci Lekarskie*, 67(2), 202–206. [in Ukrainian].

## Відомості про авторів:

Бачинська Н. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. відділу вікової фізіології та патології нервової системи, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
Копчак О. О., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу вікової фізіології та патології нервової системи, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

## Сведения об авторах:

Бачинская Н. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом возрастной физиологии и патологии нервной системы, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев.  
Копчак О. О., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев.

## Information about authors:

Bachinskaya N. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Aging Physiology and Pathology of the Nervous System, SI "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotarev of NAMS of Ukraine", Kyiv.  
Kopchak O. O., MD, PhD, DSc, Senior Scientific Researcher, Department of Aging Physiology and Pathology of the Nervous System, SI "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotarev of NAMS of Ukraine", Kyiv.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 23.10.2017

# Integral clinical and neuroimaging criteria for the prognosis of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage acute period outcome

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

## Key words:

cerebral hemorrhage, X-Ray tomography, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 152–156

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124820

E-mail: titus3.05@gmail.com

**The purpose of this study** was to develop integrated clinical and neuroimaging criteria for the prediction of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) acute period outcome.

**Materials and methods.** Complex clinical and neuroimaging study was conducted in 105 patients (56 men and 49 women, mean age  $63.6 \pm 1.2$  years) with SSICH in acute period of the disease receiving conservative therapy. The examination included computer tomography of the brain and clinical assessment using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Glasgow Coma Scale (GCS). The disability level was detected in accordance with the modified Rankine Scale (mRS) on the 21st day of the disease.

**Results.** Lethal outcome (21.9 %), unfavourable functional outcome in the form of 4–5 points in accordance with the mRS (33.4 %) and favourable functional outcome in the form of  $\leq 3$  points in accordance with the aforementioned scale on the 21st day of SSICH (45.7 %) were registered. The mathematical model has been elaborated for the prediction of lethal outcome of SSICH acute period, which takes into account the initial level of neurological deficit in accordance with NIHSS, the lesion volume and septum pellucidum displacement at the onset of the disease (AUC = 0.91 (0.84–0.96),  $P < 0.01$ ). The mathematical model has been elaborated for the prediction of functional outcome of SSICH acute period, which takes into account the patient's age, the level of neurological deficit in accordance with NIHSS, the lesion volume at the onset of the disease (AUC = 0.89 (0.80–0.95),  $P < 0.01$ ).

**Conclusions.** Integral clinical and neuroimaging predictors of the lethal outcome of SSICH acute period (Se = 91.3 %; Sp = 82.9 %; accuracy of prediction = 85.7 %) and mRS score  $\leq 3$  on the 21st day of the disease (Se = 85.4 %; Sp = 82.4 %; accuracy of prediction = 80.5 %) were determined.

## Ключові слова:

внутрішньо-мозковий крововилив, комп'ютерна томографія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 152–156

## Інтегральні клініко-нейровізуалізаційні критерії прогнозування наслідків гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

A. A. Кузнєцов

**Мета роботи** – розробка інтегральних клініко-нейровізуалізаційних критеріїв прогнозування наслідків гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК).

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-нейровізуалізаційне дослідження 105 пацієнтів (56 чоловіків і 49 жінок, середній вік –  $63,6 \pm 1,2$  року) в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Дослідження включало комп'ютерну томографію головного мозку та оцінювання за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS), Шкалою коми Глазго (GCS). Рівень інвалідизації оцінювали на 21 добу захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

**Результати.** У структурі наслідків гострого періоду ССВМК зареєстрували летальний результат (21,9 %), несприятливий функціональний вихід у формі значення 4–5 балів за шкалою Ренкіна (33,4 %) та сприятливий функціональний вихід у формі значення  $\leq 3$  бали за названою шкалою на 21 добу захворювання (45,7 %). Розроблено математичну модель для прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК, що враховує вихідний рівень неврологічного дефіциту за NIHSS, обсяг осередку ураження та зміщення прозорої перетинки в дебюті захворювання (AUC = 0,91 (0,84–0,96),  $p < 0,01$ ). Розроблено математичну модель для прогнозування функціонального виходу гострого періоду ССВМК, що враховує вік пацієнта, рівень неврологічного дефіциту за NIHSS, обсяг осередку ураження в дебюті захворювання (AUC = 0,89 (0,80–0,95),  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Розроблено інтегральні клініко-нейровізуалізаційні предиктори летального результату гострого періоду ССВМК (чутливість = 91,3 %; специфічність = 82,9 %; точність прогнозування = 85,7 %) і значення  $\leq 3$  бали за МШР на 21 добу захворювання (чутливість = 85,4 %; специфічність = 82,4 %; точність прогнозування = 80,5 %).

## Ключевые слова:

внутричерепное кровоизлияние, компьютерная томография, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 152–156

## Інтегральні клініко-нейровізуалізаційні критерії прогнозування исхода гострого періоду спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизлияния

A. A. Кузнєцов

**Цель работы** – разработка интегральных клинико-нейровізуалізаційних критерієв прогнозування исхода острого периода спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК).

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинико-нейровізуалізаційное исследование 105 пациентов (56 мужчин и 49 женщин, средний возраст –  $63,6 \pm 1,2$  года) в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Исследование включало компьютерную томографию головного мозга и оценку по Шкале инсульта Нацио-

нального института здоровья США (NIHSS), Шкале комы Глазго (GCS). Уровень инвалидизации оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (мШР).

**Результаты.** В структуре исходов острого периода ССВМК зарегистрировали летальный исход (21,9 %), неблагоприятный функциональный исход в форме значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина (33,4 %) и благоприятный функциональный исход в форме значения  $\leq 3$  балла по указанной шкале на 21 сутки заболевания (45,7 %). Разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода острого периода ССВМК, которая учитывает исходный уровень неврологического дефицита по NIHSS, объем очага поражения и смещение прозрачной перегородки в дебюте заболевания (AUC = 0,91 (0,84–0,96),  $p < 0,01$ ). Разработана математическая модель для прогнозирования функционального исхода острого периода ССВМК, которая учитывает возраст пациента, уровень неврологического дефицита по NIHSS, объем очага поражения в дебюте заболевания (AUC = 0,89 (0,80–0,95),  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Разработаны интегральные клинично-нейровизуализационные предикторы летального исхода острого периода ССВМК (чувствительность = 91,3 %, специфичность = 82,9 %, точность прогнозирования = 85,7 %) и значения  $\leq 3$  балла по мШР на 21 сутки заболевания (чувствительность = 85,4 %, специфичность = 82,4 %, точность прогнозирования = 80,5 %).

## Introduction

In spite of the significant progress in fundamental sciences and clinical vascular neurology, cerebral hemorrhagic stroke and its most common form – spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) continues to be one of the most significant and, unfortunately, still unresolved medical and social problems of our time, taking leading positions in the structure of death and disability of the adult population in most countries of the world [7,11].

At the present day there is no doubt in the significance of individual vital and functional prognosis verification that are among the reasons for the differentiated choice of tactics in the acute period of SSICH [1,2,5]. Numerous studies have convincingly proved the relationship between the initial neurological deficiency level, lesion volume, the dislocation syndrome severity with the disease outcome [4,9,10]. Moreover, informative criteria for the prediction of SSICH acute period outcome, which would take into consideration the clinical and neurological symptomatology and the results of CT scan of brain at the onset of disease, are not currently available [6].

## Purpose

Purpose of this study was to develop integrated clinical and neuroimaging criteria for the prediction of SSICH acute period outcome.

## Materials and methods

Complex clinical and paraclinical study was conducted in 105 patients (56 men and 49 women, mean age  $63.6 \pm 1.2$  years) with SSICH. They were hospitalized within the first 24 hours since the onset of the disease and received conservative therapy at Brain Circulation Disorders Department of the Municipal Institution "City Clinical Hospital No. 6". The study excluded patients who had acute disorders of cerebral circulation in the anamnesis, oncological and/or decompensated somatic pathology. The cases of extracerebral cause of death in accordance with the autopsy results were also excluded.

The following results were taken into consideration: the results of clinical and neurological study with the initial levels of neurologic deficit assessment in accordance with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and level of consciousness assessment in accordance with

the Glasgow Coma Scale (GCS), as well as the disability level in accordance with the modified Rankine Scale (mRS) on the 21st day of the disease. Herewith, in accordance with this scale, the value of  $\leq 3$  points were considered as a favourable functional outcome. Computed Tomography (CT) Scanner "Siemens Somatom Spirit" was used for neuroimaging investigation of the brain. The following results of CT scan of the brain were analysed – lesion volume, severity of dislocation syndrome due to median brain structures displacement, presence of blood breakthrough into the ventricular system of the brain. Hemphill-ICH Scale and ICH-GS were used for complex clinical and neuroimaging assessment of patient status severity at the onset of SSICH.

The statistical data processing was carried out with the help of Statistica 6.0 software (StatSoft Inc., USA, series number AXXR712D833214FAN5) and MedCalc (version 16.4) using nonparametric analysis of variance, binary logistic regression and ROC analysis.

## Results and discussion

Lethal outcome (21.9 %), unfavourable functional outcome in the form of 4–5 points in accordance with the mRS (33.4 %) and favourable functional outcome in the form of  $\leq 3$  points in accordance with the aforementioned scale on the 21st day of SSICH (45.7 %) were registered in the outcome structure in the acute period of the disease.

On the basis of nonparametric analysis of variance it has been determined that patients with lethal outcome of SSICH acute period had a higher level of neurologic deficit in accordance with the NIHSS, a more pronounced cerebral syndrome in accordance with the GCS as well as a bigger lesion volume and more pronounced indexes (Table 1).

The following multivariant mathematical model in the form of binary logistic regression equation was elaborated within the informative criteria study for the SSICH acute period outcome prediction:

$$\beta_1 = 0.122 \times P_1 + 0.021 \times P_2 + 0.118 \times P_3 - 4.52$$

4.52 – intercept ( $\beta_0$ );

P1 – NIHSS score on admission;

P2 – lesion volume on admission (ml);

P3 – septum pellucidum displacement on admission, mm.

The approximation accuracy of interrelation between

**Table 1.** Analysis of clinical and neurological data and the results of CT brain scan at the onset of SSICH in comparison with the acute period outcome, Me (Q1; Q3)

Indexes	Lethal outcome (n = 23)	Non-lethal outcome (n = 82)	P
Age, years	62.0 (52.0–75.5)	63.5 (57.0–75.0)	0.9356
NIHSS score on the 1 <sup>st</sup> day	22.0 (16.0–28.0)	9.0 (5.0–15.0)	<0.0001
GCS score on the 1 <sup>st</sup> day	10.0 (5.0–13.0)	15.0 (13.0–15.0)	<0.0001
Lesion volume, ml	58.7 (29.2–89.8)	11.2 (3.2–24.5)	<0.0001
Septum pellucidum displacement, mm	10.0 (4.5–12.0)	1.0 (0.0–4.8)	<0.0001
Pineal gland displacement, mm	5.0 (2.5–10.5)	1.0 (0.0–4.0)	<0.0001

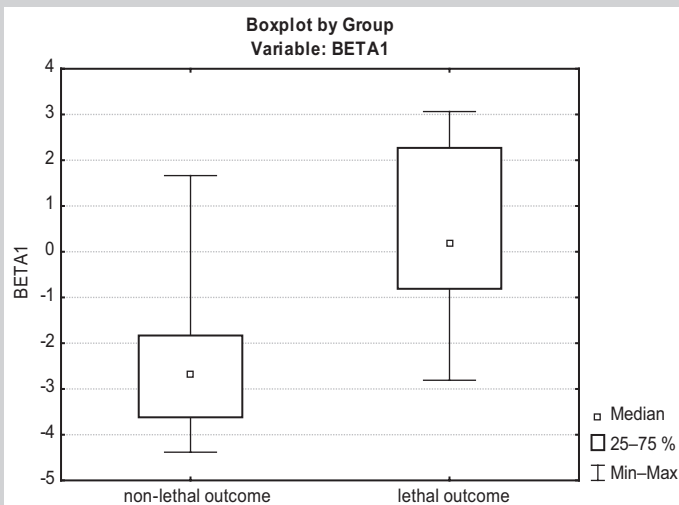


Fig. 1.  $\beta_1$  index level in comparison with SSICH acute period outcome.

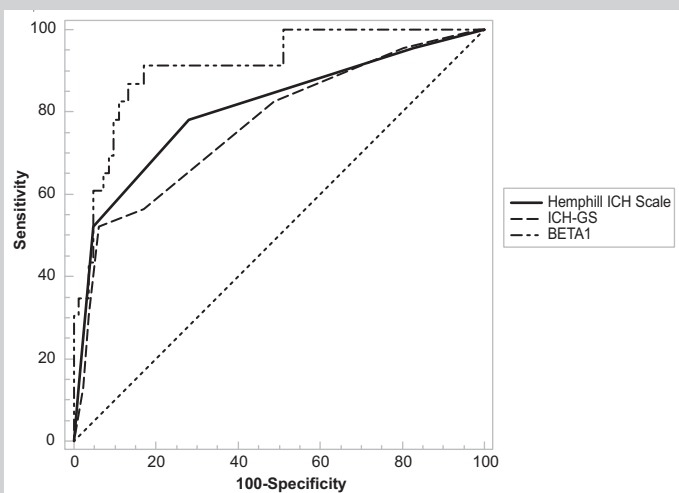


Fig. 2. Results of the comparative ROC-analysis in relation to the informative value of Hemphill-ICH Scale, ICH-GS assessment and the elaborated mathematical model for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage acute period lethal outcome prediction.

predictors and dependent variable constituted 85.7 % (Chi-square = 44.562,  $P < 0.0001$ ; Hosmer & Lemeshow test  $P = 0.29$ ; AUC = 0.91 (0.84–0.96),  $P < 0.01$ ).

Patients with lethal outcome of SSICH acute period showed higher indexes of  $\beta_1$  ( $P < 0.01$ ) at the onset of disease (Fig. 1).

On the basis of the ROC analysis it has been determined

that the value  $\beta_1 > -1.68$  was an integral predictor of SSICH acute period lethal outcome with sensitivity levels 91.3 % and specificity levels 82.9 %.

The lethal outcome rate constituted 60.0 % in the group of patients having a value of  $\beta_1 > -1.68$  ( $n = 35$ ), while it constituted 2.9 % (RR = 21, 0 (5.2–84.5),  $P < 0.01$ ) in patients with a value of  $\beta_1 \leq -1.68$  ( $n = 70$ ).

Thus, the value of  $\beta_1 > -1.68$  appears to be an integral clinical and neuroimaging factor of an unfavorable vital prognosis, being associated with an increase of SSICH acute period lethal outcome risk by 21 times.

On the basis of the comparative ROC analysis, it has been determined that the elaborated mathematical model (AUC = 0.91 (0.84–0.96)) had a higher informative value in comparison with the Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.81 (0.72–0.88),  $P < 0.01$ ) and ICH-GS (AUC = 0.77 (0.68–0.85),  $P < 0.01$ ) as for individual vital prognosis of SSICH acute period outcome determination (Fig. 2).

On the basis of a non-parametric dispersion analysis, it has been determined that patients with an unfavorable functional outcome of SSICH acute period revealed the following indexes at the onset of disease in terms of the following criteria: age, NIHSS neurologic deficit, GCS scores, pineal gland and septum pellucidum displacement degree (Table 2).

The following multivariant mathematical model in the form of the binary logistic regression equation was elaborated for the prognosis of the functional outcome of SSICH acute period:

$$\beta_2 = 7.41 - 0.06 \times P_1 - 0.252 \times P_2 - 0.027 \times P_3$$

- 7.41 – intercept ( $\beta_0$ );
- $P_1$  – age (years);
- $P_2$  – NIHSS score on admission;
- $P_3$  – lesion volume on admission (ml).

The approximation accuracy of the functional prognosis with the help of present model constituted 80.5 % (Chi-square = 40.33,  $P < 0.0001$ ; Hosmer & Lemeshow test  $P = 0.88$ ; AUC = 0.89 (0.80–0.95),  $P < 0.01$ ).

Patients with favourable functional outcome of SSICH acute period at the onset of disease showed higher indexes of  $\beta_2$  ( $P < 0.01$ ) (Fig. 3).

On the basis of the ROC analysis, it has been determined that the value  $\beta_2 > 0.188$  was the integral criterion of a favorable functional outcome of SSICH acute period with sensitivity levels 85.4 % and specificity levels 82.4 %.

In the group of patients with a value of  $\beta_2 > 0.188$  ( $n = 47$ ), the frequency of a favorable functional outcome constituted 87.2 %, in patients with a value of  $\beta_2 \leq 0.188$  ( $n = 35$ ) – 20.0 % (RR = 4.4 (3.8 – 5.0),  $P < 0.01$ ).

Thus, the value  $\beta_2 > 0.188$  can be fairly associated with the mRS score  $\leq 3$  on the 21st day of SSICH and it appears to be an integral clinical and neuroimaging factor for a favorable functional prognosis of SSICH acute period outcome.

On the basis of the comparative ROC-analysis, it has been determined that the elaborated mathematical model (AUC = 0.89 (0.80–0.94)) had a higher informative value in comparison with Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.71 (0.60–0.80),  $P < 0.01$ ) and ICH-GS (AUC = 0.75 (0.64–0.84),  $P < 0.01$ ) for individual functional prognosis of SSICH acute period outcome determination (Fig. 4).



Thus, the study made it possible to develop multivariate mathematical models in the form of binary logistic regression equations for the SSICH acute period outcome prediction. Herewith, the combination of neurological deficit level, lesion volume and septum pellucidum displacement at the onset of disease appeared to be the most informative criteria for the lethal outcome of SSICH acute period prediction, while the degree of functional recovery on the 21<sup>st</sup> day of SSICH was determined by the neurological deficit and lesion volume at the onset of the disease, as well as by the patient's age. The neurological deficit presence and the lesion volume in both mathematical models are consistent with the results of other studies, which proved the interrelation between clinical and neuroimaging criteria for brain damage degree due to SSICH and the disease acute period outcome assessment [3,9,10]. The presence of septum pellucidum displacement as part of a mathematical model for the vital prognosis determination confirms the leading role of the dislocation syndrome, caused by SSICH volume combined with perifocal edema, in the progredient course of disease acute period [8].

In the course of the study the values of binary logistic regression equations were determined, namely, the values which appear to be highly sensitive and highly specific, integrated clinical and neuroimaging prognostic criteria that take into account the complex of clinical and neurological data and the results of CT brain scan at the onset of disease. On the basis of the comparative analysis of AUC values results the elaborated mathematical models had a higher predictive accuracy than both Hemphill-ICH Scale and ICH-GS, which justifies their rational use in routine clinical practice as tools for the individual vital and functional outcome prognosis and in choosing optimal therapeutic tactics at the onset of disease. Level  $\beta_1 > -1.68$  defines the vital prognosis as unfavorable. It is necessary to determine the functional prognosis on the basis of  $\beta_2$  level assessment in patients who have level  $\beta_1 \leq -1.68$  and a favorable vital prognosis. The functional prognosis is defined as favorable if level  $\beta_2 > 0.175$ , while  $\beta_2 \leq 0.175$  – as unfavorable.

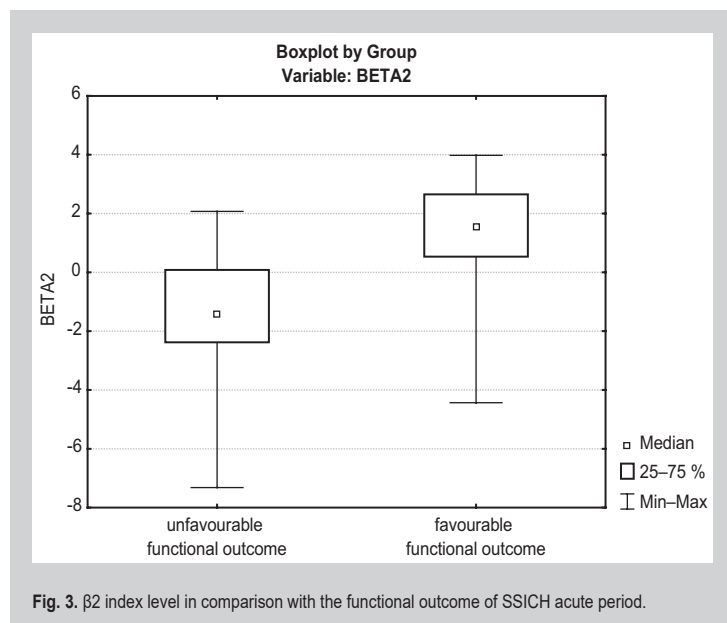
## Conclusions

1. The mathematical model was elaborated for the prediction of the lethal outcome of SSICH acute period, which takes into account the initial level of neurological deficit in accordance with NIHSS, the lesion volume and septum pellucidum displacement at the onset of the disease (AUC = 0.91 (0.84–0.96)) and it has a higher informative value than both Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.81 (0.72–0.88),  $P < 0.01$ ) and ICH-GS (AUC = 0.77 (0.68–0.85),  $P < 0.01$ ) for the individual vital prognosis, while the index  $\beta_1 > -1.68$  is the integral predictor of the lethal outcome of SSICH acute period (Se = 91.3 %; Sp = 82.9 %; accuracy of prediction = 85.7 %).

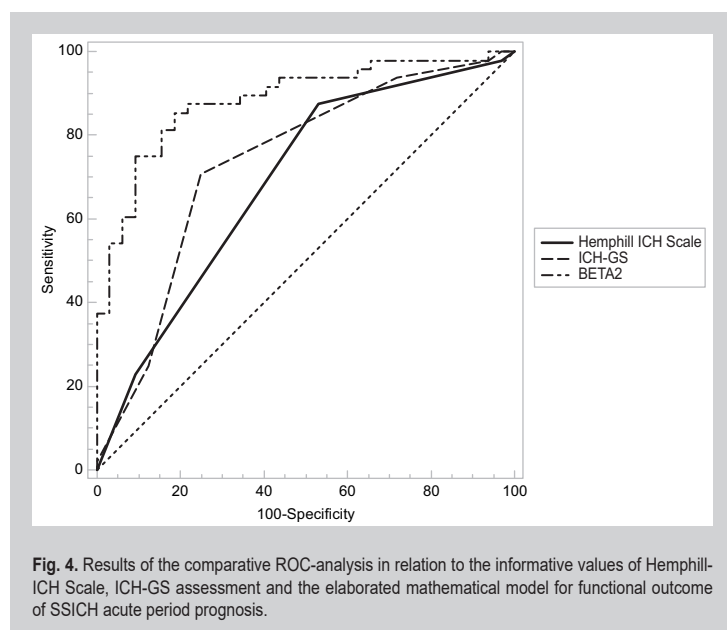
2. The mathematical model was elaborated for the prediction of the functional outcome of SSICH acute period, which takes into account the age of the patient, the level of neurological deficit in accordance with NIHSS, the lesion volume at the onset of the disease (AUC = 0.89 (0.80–0.95)) and has a higher informative value than both Hemphill-ICH Scale (AUC = 0.71 (0.60–0.80),  $P < 0.01$ )

**Table 2.** Analysis of clinical and neurological data and the results of CT brain scan at the onset of SSICH in comparison with functional outcome of the acute period of disease

Indexes	Unfavourable functional outcome (n = 34)	Favourable functional outcome (n = 48)	P
Age, years	70.0 (63.5–75.8)	59.0 (55.8–73.3)	0.0101
NIHSS score on the 1 <sup>st</sup> day	15.0 (12.0–17.0)	6.0 (4.0–9.0)	<0.0001
GCS score on the 1 <sup>st</sup> day	13.5 (12.0–15.0)	15.0 (14.0–15.0)	0.0023
Lesion volume, ml	15.5 (5.4–32.3)	7.2 (1.8–17.1)	0.0387
Septum pellucidum displacement, mm	3.5 (0.3–7.0)	0.0 (0.0–3.0)	0.0007
Pineal gland displacement, mm	2.5 (0.3–5.0)	0.0 (0.0–2.3)	0.0007



**Fig. 3.**  $\beta_2$  index level in comparison with the functional outcome of SSICH acute period.



**Fig. 4.** Results of the comparative ROC-analysis in relation to the informative values of Hemphill-ICH Scale, ICH-GS assessment and the elaborated mathematical model for functional outcome of SSICH acute period prognosis.

and ICH-GS (AUC = 0.75 (0.64–0.84), while the index  $\beta_2 > 0.175$  is the integral predictor of mRS score  $\leq 3$  at the 21<sup>st</sup> day of SSICH (Se = 85.4 %; Sp = 82.4 %; accuracy of prediction = 80.5 %).

**The perspective for further research** is the elaboration of integral clinical and neuroimaging criteria for prognosis of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke with secondary intraventricular hemorrhage acute period outcome.

## References

- [1] Aiyagari, V. The clinical management of acute intracerebral hemorrhage. (2015). *Expert Rev Neurother*, 15(12), 1421–1432. doi: 10.1586/14737175.2015.1113876.
- [2] 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.
- [3] Camacho, E., LoPresti, M. A., Bruce, S., Lin, D., Abraham, M., Appelboom, G., et al. (2015). The role of age in intracerebral hemorrhages. *J Clin Neurosci*, 22(12), 1867–1870. doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.020.
- [4] Chen, G., Ping, L., Zhou, S., Liu, W., Liu, L., Zhang, D., et al. (2016). Early prediction of death in acute hypertensive intracerebral hemorrhage. *Exp Ther Med*, 11(1), 83–88. doi: 10.3892/etm.2015.2892.
- [5] Godoy, D. A., Piñero, G. R., Koller, P., Masotti, L., & Di Napoli, M. (2015). Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage. *World J Crit Care Med*, 4(3), 213–229. doi: 10.5492/wjccm.v4.i3.213.
- [6] Heeley, E., Anderson, C. S., Woodward, M., Arima, H., Robinson, T., Stapf, C., et al. (2015). Poor utility of grading scales in acute intracerebral hemorrhage: results from the INTERACT2 trial. *Int J Stroke*, 10(7), 1101–1107. doi: 10.1111/ijs.12518.
- [7] Jolink, W. M., Klijn, C. J., Brouwers, P. J., Kappelle, L. J., & Vaartjes, I. (2015). Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 85(15), 1318–1324. doi: 10.1212/WNL.0000000000002015.
- [8] Ozdinc, S., Unlu, E., Karakaya, Z., Turamanlar, O., Dogan, N., Isler, Y., et al. (2016). Prognostic value of perihematoma edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma. *Am J Emerg Med*, 34(7), 1241–1246. doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.048.
- [9] Panchal, H. N., Shah, M. S., & Shah, D. S. (2015). Intracerebral Hemorrhage Score and Volume as an Independent Predictor of Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients. *Indian J Surg*, 77(Suppl 2), 302–304. doi: 10.1007/s12262-012-0803-2.
- [10] Safatli, D. A., Günther, A., Schlattmann, P., Schwarz, F., Kalff, R., & Ewald, C. (2016). Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int*, 7(Suppl 18), 510–517. doi: 10.4103/2152-7806.187493.
- [11] Stein, M., Hamann, G. F., Misselwitz, B., Uhl, E., Kolodziej, M., & Reinges, M. H. (2016). In-Hospital Mortality and Complication Rates in Surgically and Conservatively Treated Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Central Europe: A Population-Based Study. *World Neurosurg*, 88, 306–310. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.075.

## Information about author:

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

## Відомості про автора:

Кузнецов 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: 15.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 22.01.2018

# Клінічне оцінювання впливу дієтичних інтервенцій зі зменшення споживання кухонної солі на перебіг артеріальної гіпертензії

I. М. Волошина

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – клінічне оцінювання впливу дієтичних інтервенцій зі зменшення споживання кухонної солі на перебіг есенціальної артеріальної гіпертензії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 82 пацієнти з АГ (52 жінки, 30 чоловіків) віком 47–76 років. Усі хворі отримували базисну антигіпертензивну терапію, але без задовільного результату щодо адекватного контролю АТ нижче ніж 140/90 мм рт. ст. Методом рандомізації пацієнтів поділили на 2 групи, зіставні за віком і статтю. В першу групу включили 41 особу, яким надавали стандартні рекомендації з харчування при АГ. Пацієнтам другої групи проводили детальне роз'яснення дієтичного раціону з низьким вмістом натрію та пропонували використовувати гіпонатрієву сіль (у складі 70 % NaCl, 30 % KCl) замість звичайної кухонної солі. Курс спостереження тривав 4 ± 1 тиждень. Оцінювали динаміку самопочуття, результати анкетування хворих, щоденників самоконтролю АТ, аналізували частоту виникнення гіпертензивних кризів, частоту повторних звернень до лікаря щодо корекції схеми лікування протягом періоду спостереження, дані об'єктивного обстеження пацієнтів.

**Результати.** За даними «офісного» вимірювання АТ відзначено загальну тенденцію до зменшення рівня АТ в обох групах спостереження. Рівень ДАТ у другій клінічній групі виявився вірогідно нижчим, ніж у контрольній. Кількість хворих з «офісним» АТ понад 140/90 мм рт. ст. у контрольній групі зменшилась на 27 %, у другій групі – на 63,5 % ( $p < 0,0001$ ). Акцентовані дієтичні інтервенції щодо зменшення споживання солі асоціювалися з вірогідним зменшенням виразності набрякового синдрому ( $OR = 0,19$ ;  $p = 0,0016$ ). У другій групі гіпертензивні кризові стани пацієнти реєстрували вдвічі рідше, ніж у контрольній ( $OR = 0,38$ ;  $p = 0,11$ ). Необхідність повторних звернень до лікаря для корекції лікування виникла у 48 % пацієнтів, у другій групі – в 12 % ( $OR = 0,15$ ;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Дієтичний раціон з обмеженням кухонної солі сприяє зниженню АТ на тлі базисної антигіпертензивної терапії хворих на АГ. Застосування гіпонатрієвої солі, збагаченої 30 % калію хлоридом, сприяє ефективнішому контролю АТ, зменшенню проявів набрякового синдрому і меншій потребі повторних звернень до лікаря для корекції медикаментозного антигіпертензивного лікування порівняно з пацієнтами, яким надані загальноприйняті дієтичні рекомендації.

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, кухонна сіль, артеріальний тиск, калій.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 157–161

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124829

E-mail: phd.voloshyna@gmail.com

## Клиническая оценка влияния диетических интервенций по уменьшению потребления кухонной соли на течение артериальной гипертензии

И. Н. Волошина

**Цель работы** – проведение клинической оценки влияния диетических интервенций по уменьшению потребления поваренной соли на течение эссенциальной артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** В исследование включили 82 пациента с АГ (52 женщины, 30 мужчин) в возрасте 47–76 лет. Все больные получали базисную антигипертензивную терапию без удовлетворительного результата по адекватному контролю АД ниже 140/90 мм рт. ст. Методом рандомизации пациенты разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. В первую группу включены 41 человек, которым предлагались стандартные рекомендации по питанию при АГ. Пациентам второй группы проводили детальное разъяснение диетического рациона с низким содержанием натрия и предлагали использовать гипонатриевую соль (в составе 70 % NaCl, 30 % KCl) вместо обычной поваренной соли. Курс наблюдения составил 4 ± 1 неделя. Оценивали динамику самочувствия, результаты анкетирования больных, дневников самоконтроля АД, анализировали частоту возникновения гипертензивных кризов, частоту повторных обращений к врачу для коррекции схемы лечения в течение периода наблюдения, данные объективного обследования пациентов.

**Результаты.** По данным «офисного» измерения АД отмечена общая тенденция к снижению уровня АД в обеих группах наблюдения. Уровень ДАД во второй клинической группе оказался достоверно ниже, чем в контрольной. Количество больных с «офисным» АД выше 140/90 мм рт. ст. в контрольной группе уменьшилось на 27 %, во второй группе – на 63,5 % ( $p < 0,0001$ ). Акцентированные диетические интервенции по уменьшению потребления соли ассоциировались с достоверным уменьшением выраженности отечного синдрома ( $OR = 0,19$ ;  $p = 0,0016$ ). Гипертензивные кризы пациенты второй группы регистрировали вдвое реже, чем в контрольной группе ( $OR = 0,38$ ;  $p = 0,11$ ). Необходимость повторных обращений к врачу для коррекции лечения возникла у 48 % пациентов, во второй группе – у 12 % ( $OR = 0,15$ ;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Диетический рацион с ограничением поваренной соли способствует снижению АД на фоне базисной антигипертензивной терапии у больных АГ. Применение гипонатриевой соли, обогащенной 30 % калия хлоридом, ассоциируется с более эффективным контролем АД, уменьшением проявлений отечного синдрома и меньшей потребностью в повторных обращениях к врачу для коррекции медикаментозного антигипертензивного лечения по сравнению с пациентами, которым предоставлены общепринятые диетические рекомендации.

## Ключевые слова:

артериальная гипертензия, кухонная соль, артериальное давление, калий.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 157–161

**Key words:**  
hypertension,  
sodium chloride,  
blood pressure,  
potassium.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 157–161

## Clinical evaluation of the low-salt dietary interventions impact on arterial hypertension

I. M. Voloshyna

**Purpose.** The estimation of low-salt dietary interventions impact on arterial hypertension clinical manifestation.

**Materials and methods.** A randomized study was conducted with an intervention period of 4-weeks in 82 hypertensive subjects (52 women, 30 men) aged 47–76 years. All patients received baseline antihypertensive therapy with inadequate blood pressure (BP) control below 140/90 mm Hg. Patients were randomized on 2 groups, adjusted by age and sex. The first group included 41 subjects received standard recommendations for nutrition. Patients of the second group received a detailed explanation of the low-salt diet with indication on using low-salt supplement (consisting of 70 % NaCl, 30 % KCl) instead of the usual table salt. We analyzed the dynamics of BP, clinical signs, the data from the questionnaires, the frequency of urgent hypertensive cases, the frequency of patient's re-visit to physicians regarding changes in antihypertensive treatment regimen during the observation period, data of objective examination.

**Results.** According to the "office" measurements of BP, a general tendency to decrease the BP level in both groups has been noted. The diastolic BP level in the second clinical group was significantly lower than in the control group. The number of patients with "office" BP above 140/90 mmHg in the control group decreased by 27 %, in the second group – by 63.5 % ( $P < 0.0001$ ). Intensive dietary interventions for salt reduction intake were associated with a significant reduction of the manifestation of ankle swelling (OR = 0.19;  $P = 0.0016$ ). In the second group, hypertensive urgent cases were registered twice as less than in the control group (OR = 0.38;  $P = 0.11$ ). The frequency of re-visit of the physician for the treatment correction has been noted in 48 % of first group patients and in 12 % in the second group (OR = 0.15,  $P < 0.001$ ).

**Conclusions.** Intensive low-salt dietary interventions have been associated with better blood pressure control in hypertensive patients received antihypertensive therapy. Low-sodium salt, enriched with 30 % potassium chloride, can be used as a supplement for effective control of blood pressure, helps to reduce ankle swelling manifestations and to lower the frequency of short-term re-visits to the physician for the correction of the antihypertensive treatment, compared with patients who accepted usual dietary recommendations.

Ініціація та прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) тісно асоційовані з численними факторами ризику, включно з генетичними, чинниками довкілля, шкідливими звичками тощо. Зловживання кухонною сіллю – загально визнаний модифікований фактор ризику АГ [1, 14]. Зменшення споживання кухонної солі асоціюється зі зниженням артеріального тиску (АТ), що знайшло відбиття в чинних міжнародних рекомендаціях із лікування АГ [5].

За даними ВООЗ і щонайменше 40 національних агенцій по всьому світу, є пряма залежність між вмістом натрію в раціоні та ризиком серцево-судинних ускладнень. Провідні організації в галузі кардіології, дієтології наголошують на необхідності різкого обмеження щоденного споживання харчової солі до 3–5 г [8, 14].

Результати мета-аналізу 107 рандомізованих досліджень впливу натрію на рівень АТ і визначення добової секреції натрію залежно від дієти серед мешканців 66 країн, які здійснила група вчених Гарвардського університету, показали: Україна посідає абсолютне перше місце серед країн світу за показниками серцево-судинної смертності, що пов'язана з надмірним вживанням кухонної солі [9]. Отже, очевидною є доцільність редуції кількості кухонної солі в раціоні мешканців України. Це сприяло б зниженню частоти виникнення АГ та її ускладнень в Україні. Але наявний ряд невизначеностей та обмежень як на місцевих, так і на державному рівні, зокрема:

- в Україні не створений Національний реєстр споживання солі для визначення конкретної кількості натрію і калію в щоденному раціоні українців;

- обізнаність лікарів і пацієнтів щодо конкретних ефектів від дотримання сучасних дієтичних рекомендацій не є достатньою. Отже, вкрай важлива участь експертів у регулярному проведенні семінарів і майстер-класів для фахівців, організація шкіл з основ здорового харчування для пацієнтів. Не менш актуальною

є роль засобів масової інформації для висвітлення основних переваг низькосольового раціону;

- центральна та місцева влада має брати участь у переговорах із представниками харчової промисловості для впровадження обов'язкового маркування вмісту солі та ймовірного зменшення кількості солі в оброблених харчових продуктах.

### Мета роботи

Клінічне оцінювання впливу дієтичних інтервенцій зі зменшення споживання кухонної солі на перебіг есенціальної артеріальної гіпертензії.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 82 пацієнти з АГ (52 жінки, 30 чоловіків) віком 47–76 років. Клінічна характеристика учасників дослідження наведена в таблиці 1.

Усі хворі надали добровільну інформовану згоду на обробку персональних даних та участь у дослідженні.

До початку дослідження всі хворі отримували базисну антигіпертензивну терапію – в середньому 3 препарати протягом щонайменш 30-денного періоду, але без задовільного результату щодо адекватного контролю АТ нижче ніж 140/90 мм рт. ст.

Методом простої рандомізації пацієнтів поділили на 2 групи, зіставні за віком і статтю. В першу (контрольну) включили 41 особу, яким надавали стандартні рекомендації з харчування при АГ. Пацієнтам другої групи проводили детальне роз'яснення дієтичного раціону з низьким вмістом натрію, пропонували використовувати гіпонатрієву сіль (у складі 70 % NaCl, 30 % KCl) замість звичайної кухонної солі. Курс спостереження – 4 ± 1 тиждень.

Оцінювали динаміку самопочуття, результати анкетування хворих, щоденників самоконтролю АТ, аналізу-



вали частоту виникнення гіпертензивних кризів, частоту звернень до лікаря з приводу корекції схеми лікування протягом періоду спостереження, дані об'єктивного обстеження пацієнтів на початку та наприкінці періоду спостереження. При анкетуванні письмово запитували: «чи надавав лікар Вам раніше рекомендації щодо раціонального харчування при АГ?»; «чи вважаєте Ви, що вживаєте багато кухонної солі?»; «чи досолоєте ви їжу перед її вживанням?».

У дослідження не залучали хворих на симптоматичні АГ, цукровий діабет, онкологічні захворювання.

Дані, що отримали, наведено у вигляді середньої (М) ± стандартне відхилення (SD) у випадку нормально-го розподілу або медіаною при асиметричному розподілі. Міжгрупові порівняння виконали за допомогою непарного t-тесту (при нормальному розподілі), Манна-Уїтні тесту (при асиметричному розподілі),  $\chi^2$  –тесту (для категоріальних даних). Для оцінювання взаємозв'язку між показниками визначали величину відношення шансів (OR). Значення P менше ніж 0,05 вважали за статистично вірогідне.

## Результати та їх обговорення

У результаті анкетування з'ясувалось, що більшість хворих (67 %) ніколи не отримували рекомендацій від терапевтів щодо раціонального харчування при АГ; 58 пацієнтів (71 %) вважали, що не вживають багато кухонної солі (на їхню думку); 80 (97,5 %) респондентів відзначили, що завжди досолоють їжу перед вживанням. Ці дані підтверджують актуальність проблеми зловживання кухонною сіллю серед хворих на АГ і окреслюють важливу роль лікаря в консультуванні пацієнтів щодо основ здорового харчування [7]. Саме лікарі загальної практики, обізнані з результатами сучасних досліджень щодо ефективності впливу низькосольової дієти на рівень АТ, здатні надавати рекомендації особам, які мають фактори ризику АГ [10,13].

Протягом 4 тижнів спостереження жоден із пацієнтів не вибув із дослідження. Пацієнти основної групи, котрі вживали гіпонатрієву сіль, не відзначили побічних явищ і реакцій, пов'язаних із цим продуктом, що свідчить про безпечність її застосування.

За даними «офісного» вимірювання АТ відзначено загальну тенденцію до зменшення рівня АТ в обох групах спостереження. У контрольній групі систолічний АТ (САТ) знизився на 5,2 %, у другій групі – на 8,6 %. Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) знизився на 3 % і 4 % відповідно, але рівень ДАТ у другій клінічній групі виявився вірогідно нижчим, ніж у контрольній (табл. 2). Протягом аналізу кількості хворих з «офісним» АТ понад 140/90 мм рт. ст. наприкінці 4 тижнів з'ясували, що в контрольній групі цей показник вірогідно зменшився на 27 %, у другій групі – на 63,5 % ( $p < 0,0001$ ). Отже, дієтичний раціон з обмеженням кухонної солі асоціювався зі збільшенням частоти досягнення цільових рівнів АТ у всіх пацієнтів. На тлі застосування гіпонатрієвої солі частота досягнення рівня АТ нижче ніж 140/90 мм рт. ст. була вірогідно більшою, а рівень ДАТ меншим порівняно з контрольною групою.

Антигіпертензивна ефективність довгострокових дієтичних інтервенцій була раніше продемонстрована

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика осіб, яких залучили в дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Перша (контрольна) група, n = 41	Друга (основна) група, n = 41	p значення
Вік, років	65,0 ± 3,5	67,0 ± 4,4	>0,05
Стать			
Жінки, %	61	66	>0,05
Кількість курців, (%)	22	17	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,1 ± 4,8	27,5 ± 5,1	>0,05
Систолічний АТ, мм рт. ст.	153,0 ± 4,1	151,0 ± 3,8	>0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	97,0 ± 2,7	95,0 ± 3,6	>0,05
ЧСС, уд/хв	76,0 ± 4,6	73,0 ± 4,5	>0,05
Супутні захворювання:			
ішемічна хвороба серця (%)	7	5	>0,05
цереброваскулярні захворювання (%)	10	12	>0,05
Частота набряків нижніх кінцівок, %	29	32	>0,05
Кількість антигіпертензивних препаратів за добу	3 ± 1	3 ± 1	>0,05

**Таблиця 2.** Динаміка клінічних показників під впливом дієтичних інтервенцій зі зменшення кухонної солі

Показник, одиниці вимірювання	Перша (контрольна) група, n = 41	Друга (основна) група, n = 41	p значення
Систолічний АТ, мм рт. ст.	145,0 ± 3,5	138,0 ± 4,1	0,839
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	94,0 ± 3,8	91,0 ± 2,7	<b>0,016</b>
ЧСС, уд/хв	74,0 ± 4,1	67,0 ± 3,4	0,120
Кількість хворих з АТ нижче ніж 140/90 мм рт. ст., %	73	36,5	<b>0,0017</b>
Частота набряків нижніх кінцівок, %	29	7,3	<b>0,016</b>
Частота гіпертензивних кризів, %	27	12	0,11
Частота звернень до лікаря для корекції лікування, %	48	12	<b>&lt;0,001</b>
Частота збільшення дози або кількості антигіпертензивних препаратів, %	44	12	<b>0,0027</b>
Зміни сироваткового рівня натрію, %	-2,2 %	-2,8 %	0,86
Зміни сироваткового рівня калію, %	+3 %	+13 %	<b>&lt;0,001</b>

результатами низки клінічних досліджень з інших країн і проаналізована в Кокранівському огляді британських вчених інституту Превентивної Медицини (м. Лондон) [4].

Показник частоти серцевих скорочень (ЧСС) мав тенденцію до зменшення під впливом дієтичних інтервенцій, але міжгрупова різниця була статистично незначущою. Отже, вживання солі з 30 % вмістом хлориду калію не призводило до виникнення брадикардії.

Частота набряків нижніх кінцівок у контрольній групі не змінилась, а в другій групі скоротилась на 76 % і стала втричі меншою, ніж у контрольній. Отже, акцентовані дієтичні інтервенції зі зменшення споживання солі асоціювалися з вірогідним зменшенням виразності набрякового синдрому (OR = 0,19;  $p = 0,0016$ ), що можна пояснити збільшенням споживання калію хлориду і, відповідно, зменшенням ретенції рідини.

За частотою виникнення гіпертензивних кризів протягом періоду спостереження групи вірогідно не різнились, проте в другій групі гіпертензивні кризові стани пацієнти реєстрували вдвічі рідше, ніж у контрольній (OR = 0,38;  $p = 0,11$ ). Аналіз частоти звернень до лікаря для корекції лікування протягом 4 тижнів показав, що 48 % пацієнтів мали необхідність повторних звернень для модифікації антигіпертензивного лікування з причини недостатньої ефективності. Здебільшого під час корекції лікування

були збільшені дози препаратів або їхня кількість. У другій групі частота повторних звернень була вчетверо нижчою (12 %), ніж у контрольній групі, що вказує на кращий контроль рівня АТ (OR = 0,15;  $p < 0,001$ ).

Середній рівень натрію та калію в сироватці крові хворих першої групи вірогідно не змінився. У другій групі вміст калію в сироватці крові збільшився на 13 %, але в жодному випадку не перевищував норми. Отже, дотримання дієтичного раціону з обмеженням натрію у складі кухонної солі та використанням гіпонатрієвої солі, збагаченої 30 % калію хлоридом, сприяло помірного зниженню сироваткового натрію та збільшенню вмісту калію у хворих на АГ у межах нормативних значень, що є додатковим протективним фактором зниження серцево-судинного ризику і кращого контролю АТ [2,11].

Науковий інтерес до вивчення впливу дієтичних інтервенцій, зокрема гіпонатрієвого раціону з використанням солі, збагаченої мінералами (наприклад, калій і магній), залишається високим, незважаючи на методичну складність контролю за дотриманням пацієнтами певного раціону. Доцільність збільшення вживання калію, а не тільки обмеження натрію, показано результатами дослідження Taiwan Veteran Trial (2006), де вживання гіпонатрієвої солі, збагаченої калієм, призводило до зниження серцево-судинної смертності на 41 % порівняно з групою осіб, які вживали звичайну сіль, за 30-місячний період спостереження [2].

Необхідність збільшувати вживання калію в раціоні як дорослого населення, так і дітей для профілактики серцево-судинних захворювань наголошує ВООЗ, опублікувавши рекомендації з цього приводу [14].

Фінляндія є однією з перших країн, де впровадили вживання гіпонатрієвої солі серед населення на тлі потужної інформаційної кампанії щодо модифікації способу життя з залученням державних регуляторних і контролюючих механізмів для виробників харчових продуктів. Завдяки цьому проекту під назвою «Північна Карелія» за 3 декади в країні досягли 65 % зниження смертності від серцево-судинних захворювань [6]. Фінські вчені першими показали ефективність вживання гіпонатрієвої солі для ліпшого контролю АТ, що надалі підтверджено результатами досліджень з інших країн світу [3,8,12].

Масштабні клінічні випробування щодо використання гіпонатрієвої солі для зниження серцево-судинної смертності здійснюються в КНР, вже зроблені висновки щодо високої ефективності цього продукту при наднизькій собівартості [3].

В Україні пілотне клінічне дослідження здійснюється вперше і, вочевидь, має перспективи для наступного впровадження, зважаючи на високий рівень серцево-судинної смертності, пов'язаної зі зловживанням кухонною сіллю.

## Висновки

1. Обізнаність хворих на АГ щодо ризиків, що пов'язані зі зловживанням кухонною сіллю, є низькою з причини недостатнього роз'яснення проблеми лікарями первинної ланки.

2. Дотримання дієти з обмеженням кухонної солі асоціюється зі збільшенням частоти досягнення ці-

льових рівнів АТ у хворих на АГ. На тлі застосування гіпонатрієвої солі частота досягнення цільових рівнів АТ може збільшуватись, а рівень ДАТ досягати нижчих значень порівняно зі звичайним низькосольовим раціоном.

3. Застосування гіпонатрієвої солі, збагаченої 30 % калію хлоридом, є доцільною альтернативою кухонній солі в раціоні хворих на АГ, адже сприяє ефективнішому контролю АТ, зменшенню проявів набрякового синдрому та потреби в корекції медикаментозного антигіпертензивного лікування, порівняно з пацієнтами, яким надані загальноприйнятні дієтичні рекомендації.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільною є розробка і впровадження на національному рівні практичних рекомендацій щодо зменшення споживання кухонної солі для хворих на АГ в Україні. Актуальним є визначення вживаної кількості кухонної солі та співвідношення натрій/калій у раціоні мешканців різних регіонів України для зіставлення з рівнем захворюваності на АГ та асоційованих ускладнень.

## Список літератури

- [1] Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease / A.J. Adler, F. Taylor, N. Martin, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – 18 December. – CD009217.
- [2] Urinary sodium and potassium excretion and risk of hypertension in Chinese: report from a community-based cohort study in Taiwan / K.L. Chien, H.C. Hsu, P.C. Chen et al. // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26(9). – P. 1750–1756.
- [3] Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial / China Salt Substitute Study Collaborative Group // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2011–2018.
- [4] Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure / F.J. He, J. Li, G.A. Macgregor // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 4. – CD004937.
- [5] Systematic review of dietary salt reduction policies: Evidence for an effectiveness hierarchy? / L. Hyseni, A. Elliot-Green, F. Lloyd-Williams et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(5). – e0177535.
- [6] 40-Year CHD Mortality Trends and the Role of Risk Factors in Mortality Decline: The North Karelia Project Experience / P. Jousilahti, T. Laatikainen, V. Salomaa et al. // *P. Glob. Heart.* – 2016. – Vol. 11(2). – P. 207–212.
- [7] Kim H. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet / H. Kim, F.C.D. Andrade // *Preventive Medicine Reports.* – 2016. – Vol. 4. – P. 525–531.
- [8] Effects of Dietary Salt on Blood Pressure / M.A. Lala, C.M.J. Nazar, B.M. Mauton, H. Lala // *Endocrinol. Metab. Syndr.* – 2015. – Vol. 4. – P. 175.
- [9] Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes / D. Mozaffarian, S. Fahimi, G.M. Singh, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 624–634.
- [10] Sodium Reduction: An Important Public Health Strategy for Heart Health / K.L. Mugavero, J.P. Gunn, D.O. Dunet, et al. // *J. Public Health Manag. Pract.* – 2014. – Vol. 20(101). – S1–S5.
- [11] Perez V. Sodium-to-Potassium Ratio and Blood Pressure, Hypertension, and Related Factors / V. Perez, E.T. Chang // *Adv. Nutr.* – 2014. – Vol. 5. – P. 712–741.
- [12] Feasibility and antihypertensive effect of replacing regular salt with mineral salt - rich in magnesium and potassium – in subjects with mildly elevated blood pressure / E.S. Sarkkinen, M.J. Kastarinen, T.H. Niskanen, et al. // *Nutr. J.* – 2011. – Vol. 10. – P. 88.
- [13] Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low- and middle-income countries / O.A. Uthman, L. Hartley, K. Rees et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 4. – Issue 8. – CD011163.
- [14] WHO. WHO issues new guidance on dietary salt and potassium [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу: [http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt\\_potassium\\_20130131/en/#](http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt_potassium_20130131/en/#).

## References

- [1] Adler, A. J., Taylor, F., Martin, N., Gottlieb, S., Taylor, R. S., & Ebrahim, S. (2014) Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, 18, CD009217. doi: 10.1002/14651858. CD009217.pub3.

- [2] Chien, K. L., Hsu, H. C., Chen, P. C., Su, T. C., Chang, W. T., Chen, M. F., & Lee, Y. T. (2008). Urinary sodium and potassium excretion and risk of hypertension in Chinese: report from a community-based cohort study in Taiwan. *J Hypertens*, 26(9), 1750–1756. doi: 10.1097/HJH.0b013e328306a0a7.
- [3] China Salt Substitute Study Collaborative Group (2007). Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *J Hypertens*, 25, 2011–2018. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282b9714b.
- [4] He, F. J., Li, J., & Macgregor, G. A. (2013) Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4, CD004937. doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2.
- [5] Hyseni, L., Elliot-Green, A., Lloyd-Williams, F., Kypridemos, C., O'Flaherty, M., McGill, R., et al. (2017). Systematic review of dietary salt reduction policies: Evidence for an effectiveness hierarchy? *PLoS One.*, 12(5), e0177535. doi: 10.1371/journal.pone.0177535.
- [6] Jousilahti, P., Laatikainen, T., Salomaa, V., Pietilä, A., Vartiainen, E., & Puska, P. (2016). 40-Year CHD Mortality Trends and the Role of Risk Factors in Mortality Decline: The North Karelia Project Experience. *Glob. Heart.*, 11(2), 207–212. doi: 10.1016/j.heart.2016.04.004.
- [7] Kim, H., & Andrade, F. C. D. (2016). Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Preventive Medicine Reports*, 4, 525–531. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.09.009.
- [8] Lala, M. A., Nazar, C. M. J., Mauton, B. M., & Lala, H. (2015). Effects of Dietary Salt on Blood Pressure. *Endocrinol. Metab. Syndr.*, 4, 175. doi: 10.4172/2161-1017.1000175.
- [9] Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha, R., Khatibzadeh, Sh., Engell, R. E., et al. (2014). Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J. Med.*, 371, 624–634. doi: 10.1056/NEJMoa1304127.
- [10] Mugavero, K. L., Gunn, J. P., Dunet, D. O., & Bowman, B. A. (2014). Sodium Reduction: An Important Public Health Strategy for Heart Health. *J. Public Health Manag. Pract.*, 20(10), S1–S5. doi: 10.1097/PHH.0b013e3182aa659c.
- [11] Perez, V., & Chang, E. T. (2014). Sodium-to-Potassium Ratio and Blood Pressure, Hypertension, and Related Factors. *Adv. Nutr.*, 5, 712–741. doi: 10.3945/an.114.006783.
- [12] Sarkkinen, E. S., Kastarinen, M. J., Niskanen, T. H., Karjalainen, P. H., Venäläinen, T. M., Udani, J. K., & Niskanen, L. K. (2011). Feasibility and antihypertensive effect of replacing regular salt with mineral salt -rich in magnesium and potassium– in subjects with mildly elevated blood pressure. *Nutr. J.*, 10, 88. doi: 10.1186/1475-2891-10-88.
- [13] Uthman, O. A., Hartley, L., Rees, K., Taylor, F., Ebrahim, S., & Clarke, A. (2015) Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.*, 8, CD011163. doi: 10.1002/14651858.CD011163.pub2.
- [14] WHO (2017). WHO issues new guidance on dietary salt and potassium. Retrieved from [http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt\\_potassium\\_20130131/en/#](http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/salt_potassium_20130131/en/#).

#### Відомості про автора:

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

#### Сведения об авторе:

Волошина И. Н., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии и кардиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about author:

Voloshyna I. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Therapy and Cardiology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2017

# Treatment of ureterolithiasis with the use of percutaneous antegrade ureterolithotripsy

A. I. Sagalevich, O. S. Vozianov, V. V. Ozhohin, B. V. Dzhuran, V. V. Kogut, F. Z. Gaysenyuk, R. V. Sergiychuk

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

## Key words:

ureterolithiasis, percutaneous lithotripsy, mini percutaneous nephrolithotripsy.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 162–166

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124838

E-mail: b.dzhuran@yahoo.com

**Study purpose** – to assess the possibility of percutaneous antegrade ureterolithotripsy as an alternative treatment for patients with large calculi of the proximal part of ureter.

**Patients and methods.** Results of 75 mini percutaneous antegrade ureterolithotripsy with contact lithotripsy were studied. The mean size of the ureteral calculi was  $1.8 \pm 0.7$  cm. The operations were performed with epidural anesthesia with intravenous sedation, in the patient's position "on the abdomen" in 62 (82.7 %) cases and in the patient's position "on the back" in 13 (17.3 %) cases. Puncture of the renal cavity system was performed with combined ultrasound and fluoroscopic guidance. Accesses were performed through the lower calices group in 14 (18.7 %) cases, through the middle calices group in 39 (52.0 %), and through the upper calices group in 22 (29.3 %) cases.

**Results.** The mean time of mini percutaneous antegrade ureterolithotripsy was  $58.5 \pm 15.4$  min, while the stone free rate was achieved in all 100% of patients. The mean level of hemoglobin drop was not more than  $15.5 \pm 5.4$  GM/DL In the postoperative period, aggravation of pyelonephritis was noted in 8 (10.6 %) patients. Nephrostomy drainage followed percutaneous antegrade ureterolithotripsy in 24 (32.0 %) cases, nephrostomy drainage and internal ureteral JJ stent in 33 (44.0 %), and the operation was ended with a tubeless method with only ureteral JJ stent placement in 14 (18.7%) cases. Nephrostomy drainage, as well as ureteral stants (with tubeless method), were removed in 1–2 days. The mean period of postoperative stay of patients in the hospital was  $2.3 \pm 0.8$  days. It was noted that antegrade fiberoptopyeloscopia is an extremely time-consuming and cost-demanding method, as an alternative to which may be percutaneous antegrade ureterolithotripsy with use of mini-nephroscope tubes.

**Conclusions.** Analysis of urolithiasis treatment with the method of mini percutaneous antegrade ureterolithotripsy indicates that this method is an attractive direction in the treatment of patients with large calculi of the proximal parts of ureter that allows achievement of the full stone free rate state, time of surgical treatment and hospital stay for patients with this pathology reduction.

## Ключові слова:

уретеролітіаз, перкутанна літотрипсія, мініперкутанна нефролітотрипсія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 162–166

## Перкутанна антеградна уретеролітотрипсія в лікуванні уретеролітіазу

A. I. Sagalevich, O. S. Vozianov, B. V. Ozhohin, B. V. Dzhuran, V. V. Kogut, F. Z. Gaysenyuk, R. V. Sergiychuk

**Мета роботи** – оцінити можливість антеградної перкутанної уретеролітотрипсії як альтернативного варіанта лікування пацієнтів із великими конкрементами проксимального відділу сечоводу.

**Матеріали та методи.** Вивчили результати 75 мініперкутанних антеградних уретеролітотрипсій із контактною літотрипсією. Середній розмір каменю сечоводу становив  $1,8 \pm 0,7$  см. Операції виконали під епідуральною анестезією з внутрішньовенною седацією в положенні хворого на животі в 62 (82,7 %) випадках, в 13 (17,3 %) випадках – у положенні хворого на спині. Пункцію порожнинної системи нирки виконали під комбінованим ультразвуковим і флюороскопічним наведенням. Через нижню групу чашечок доступи виконали в 14 (18,7 %) випадках, через середню – в 39 (52,0 %), через верхню – у 22 (29,3 %) випадках.

**Результати.** Середній час антеградної мініперкутанної уретеролітотрипсії становив  $58,5 \pm 15,4$  хв, стан «stone free gate» досягнуто у 100 % хворих. Середній рівень падіння гемоглобіну становив не більше ніж  $15,5 \pm 5,4$  г/л. У післяопераційному періоді загострення пієлонефриту визначили у 8 (10,6 %) хворих. Операції завершувалися встановленням нефростомічного дренажу у 24 (32,0 %) випадках, нефростомічного дренажу та внутрішнього сечовідного JJ стенту у 33 (44,0 %), в 14 (18,7 %) випадках операція закінчувалася бездренажним методом (tubeless) із встановленням тільки сечовідного JJ стенту. Нефростомічний дренаж, як і сечоводні стенти (при tubeless), видаляли на 1–2 добу. Середній термін післяопераційного перебування хворих у стаціонарі становив  $2,3 \pm 0,8$  доби. Антеградна фіброуретеропієлоскопія – вкрай трудомісткий та економічно затратний метод, альтернативою якому може бути перкутанна антеградна уретеролітотрипсія з використанням тубусів мінінефроскопа.

**Висновки.** Аналіз лікування уретеролітіазу методом антеградної мініперкутанної уретеролітотрипсії свідчить, що ця методика є перспективним напрямом у лікуванні хворих із великими конкрементами проксимальних відділів сечоводів, що дає можливість досягти повного стану «stone free gate», скоротити час операції та терміни перебування у стаціонарі хворих із цією патологією.

## Ключевые слова:

уретеролитиаз, перкутанная литотрипсия, миниперкутанная нефролитотрипсия.

## Перкутанная антеградная уретеролитотрипсия в лечении уретеролитиаза

A. I. Sagalevich, O. S. Vozianov, B. V. Ozhohin, B. V. Dzhuran, V. V. Kogut, F. Z. Gaysenyuk, R. V. Sergiychuk

**Цель работы** – оценить возможность антеградной перкутанной уретеролитотрипсии как альтернативного варианта лечения пациентов с крупными конкрементами проксимального отдела мочеточника.

**Материалы и методы.** Изучены результаты 75 миниперкутаных антеградных уретеролитотрипсий с контактной литотрипсией. Средний размер камня мочеточника составил  $1,8 \pm 0,7$  см. Операции проводили под эпидуральной



анестезией с внутривенной седацией в положении больного на животе в 62 (82,7 %) случаях, в 13 (17,3 %) случаях в положении больного на спине. Пункцию полостной системы почки проводили под комбинированным ультразвуковым и флюороскопическим наведением. Через нижнюю группу чашечек доступы выполнены в 14 (18,7 %) случаях, через среднюю – в 39 (52,0 %), через верхнюю – в 22 (29,3 %) случаях.

**Результаты.** Среднее время проведения антеградной миниперкутанной уретеролитотрипсии составило  $58,5 \pm 15,4$  мин, состояние «stone free rate» достигнуто у 100 % больных. Средний уровень падения гемоглобина составил не более  $15,5 \pm 5,4$  г/л. В послеоперационном периоде обострение пиелонефрита отмечено у 8 (10,6 %) больных. Операции завершались установкой нефростомического дренажа в 24 (32,0 %) случаях, нефростомического дренажа и внутреннего мочеточникового JJ стента в 33 (44,0 %), в 14 (18,7 %) случаях операция заканчивалась бездренажным методом (tubeless) с установкой только мочеточникового JJ стента. Нефростомический дренаж, как и мочеточниковые стенты (при tubeless), удаляли на 1–2 суток. Средние сроки послеоперационного пребывания больных в стационаре составили  $2,3 \pm 0,8$  суток. Отмечено, что антеградная фиброуретеропиелоскопия является крайне трудоемким и экономически затратным методом, альтернативой которого может являться перкутанная антеградная уретеролитотрипсия с использованием тубусов мининефроскопа.

**Выводы.** Анализ лечения уролитиаза методом антеградной миниперкутанной уретеролитотрипсии свидетельствует, что данная методика является перспективным направлением в лечении больных с крупными конкрементами проксимальных отделов мочеточников, позволяет достичь полного состояния «stone free rate», сократить время оперативного лечения и сроки нахождения в стационаре у больных с данной патологией.

## Introduction

Today, the tactics of patients with ureteral calculi treatment is highlighted in up-to-date urological guidelines and recommendations, where a large arsenal of methods exists for this pathology treatment. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), laparoscopic and retro-peritoneoscopic ureterolithotripsy, transurethral retrograde contact ureterolithotripsy and percutaneous nephrolithotripsy (PNL) are widely applied [1].

Over the past 15 years, retrograde ureteroscopy has been specified as a minimally invasive method for the ureteral calculi superior treatment in efficiency of ESWL [1,2]. Recently, advances in endoscopic instruments, especially the new-generation flexible ureteroscopes and the holmium laser contact lithotriptors, have made it possible for the retrograde ureteroscopy to become the first line option for most ureteral calculi and even small intrarenal calculi. The combination of these tools allows the treatment of ureterolithiasis against a background of short-term treatment with high postoperative efficacy and low complication rates [4,5]. However, in certain circumstances the retrograde ureteroscopy (RURS) is not successful due to anatomical and functional individual characteristics of the upper urinary tract (anatomical narrowness and pathological tortuosity of the ureter) that makes it difficult to access to the middle and upper parts of the ureter. Large (more than 1.0 cm) or impacted calculi of the proximal ureteral parts result in decrease of the method effectiveness and increase the percentage of intraoperative complications, including proximal migration of both the calculus and its fragments into the renal cavity system [10].

In such circumstances, percutaneous antegrade ureteroscopy (PAURS) performed through percutaneous transparenchymal access to the upper urinary tract is often the only endoscopic alternative to the proximal and middle part of ureter calculi treatment, when RURS cannot be performed or can cause various complications [6–9]. Percutaneous antegrade stones removal from the proximal ureteral parts is also used when ESWL is prognostically impossible (high density of the calculus, stricture of the renal duct, etc.) or has failed, and retrograde access is difficult, as well as with ureterolithiasis of the transplanted kidney [3,7].

Thus, despite the availability of various methods of ureterolithiasis treatment, there is still no ideal, effective and absolutely safe method of calculi removal from the middle and upper third of the ureter. A number of other factors influencing the choice of methodologies should be noted, in particular, the method available in the clinic with its pros and cons is often offered to a patient. At the same time, priority is given to the method that is better mastered and for which technical support is provided. In turn, the technical level of hospital provision, availability of various endoscopes, fiberoptics, laser lithotriptors, X-ray and ultrasound devices, and most importantly – qualified and sufficiently experienced in the above method personnel, are crucial when applying a method or their combination in the treatment of proximal ureterolithiasis.

## Study purpose

To assess the possibility of percutaneous antegrade ureterolithotripsy as an alternative treatment for patients with large calculi of the proximal part of ureter.

## Patients and methods

During the period from 2014 to 2017, 75 mini percutaneous antegrade ureterolithotripsy (PAULT) with contact lithotripsy were performed in P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, on the basis of the Kyiv Regional Hospital and Kyiv City Hospital No 6. Among them 54 (72.0 %) operations were performed as monotherapy and in 21 (28.0 %) cases – as a stage of surgical treatment (during percutaneous nephrolithotripsy surgery). Among the patients, there were 34 (45.3 %) women and 41 (54.7 %) men aged from 23 to 69 years. The mean size of the ureteral calculi was  $1.8 \pm 0.7$  cm. There was bilateral ureterolithiasis in 8 (10.1 %) patients.

Preoperatively, patients were examined according to generally accepted criteria: clinical blood and urine analysis; biochemical blood parameters; bacterial urine culture with antibiotics sensitivity test (if the clinical situation allowed); ultrasound examination of the urinary tract; KUB and excretory urography; SCT and dynamic scintigraphy (if the methods were required).

When performing endourological operations, the following endoscopic equipment, manufactured by Karl Storz (Germany), was used: a rigid ureteroscope 6.8–8.0 Ch, a FLEX X<sup>2</sup> fiberureteropyeloscope (7.5 Ch) and a rigid mini-nephroscope with a set of tubes (14, 16, 21 Ch) for mini-percutaneous nephrolithotripsy performing (m-PNL). All operations were performed with epidural anesthesia with intravenous sedation, in the patient's position "on the abdomen" (prone position) in 62 (82.7 %) cases and in the patient's position "on the back" (supine position – Valdivia position) in 13 (17.3 %) cases. Puncture of the renal cavity system was performed with combined ultrasound and fluoroscopic guidance. Access to the kidney was performed through the lower, middle and upper calices groups. The choice of an access point was based on geometric anatomy between the caliceal neck and the proximal ureter part. We tried to access to pyelocaliceal system through that calix, which axis of the neck had an obtuse angle with the axis of the upper third ureter. Thus, accesses were performed through the lower calices group in 14 (18.7 %) cases, through the middle calices group in 39 (52.0 %), and through the upper calices group in 22 (29.3 %) cases.

In a number of cases with multiple kidney calculi additional access to the kidney cavity system was used that occurred in 11 (14.7 %) patients.

Direct contact lithotripsy was performed using a holmium laser of the Dornier H-20 and a pneumatic lithotriptor of Karl Storz.

It should be noted that all endoscopic interventions were performed only in the absence of an acute phase of inflammatory process in the upper urinary tract (UUT). One of the predisposing factors contributing to the percutaneous antegrade ureterolithotripsy performance was the presence of detected earlier functioning percutaneous nephrostomy for obstructive calculi of the proximal parts of ureter in 23 (30.7 %) cases.

The statistical processing of the data was carried out using the Statistica software package (version 6.0, StatSoft Inc., USA). Reliability of the difference in a number of parameters between groups of patients was determined on the basis of Student's t-test. The results of the analysis were considered statistically significant at the level of  $P < 0.05$ .

## Results and discussion

When choosing the tactics for calculi of the proximal part of ureter treatment, we took into account the following criteria: the size of the calculus and the duration of its "standing" in the ureter, state of urodynamics (degree of pyelocaliceal system dilatation), functional state of the kidney and anatomical state of the ureter below calculus standing (its luminal diameter, tortuosity, presence of strictures below the calculus standing).

We determined the following indications for percutaneous nephrolithotripsy (or m-PNL) with calculi of the proximal part of ureter: calculi with a total mass of more than 1.0–1.5 cm; technical difficulties in performing the retrograde ureteroscopy; technical contraindications to remote lithotripsy or lack of remote crushing efficacy.

Acute purulent obstructive pyelonephritis (or pyonephrosis) against the background of upper or middle third of the ureter calculus; the presence of extensive ureter

stricture, its high shift, an additional vessel of the kidney should be considered as contraindications to the PAULT application. In such cases surgical correction of these states is indicated above all.

The percutaneous antegrade ureteroscopy was performed directly after the percutaneous access to the kidney using mini-nephroscope tubes and doing the nephroscopy, followed by entering the nephroscope optics in the proximal part of ureter and performing the ureteroscopy.

It was noted that the performance of both m-PNL and percutaneous antegrade ureterolithotripsy allowed only lithoextraction of whole calculi 0.5–0.7 cm from the proximal parts of ureter or from the kidney cavity moved to the pelvis during ureter catheterization before the main stage of m-PNL performance. In particular, this variant of litholapaxy was successfully performed in 21 (28.0 %) cases, while the time of the operative intervention main stage (access to the kidney, dilatation of the nephrostomy channel, nephroureteroscopy, litholapaxy, nephrostomy drainage procedures) was  $17.3 \pm 5.2$  minutes in average.

With calculi of the proximal part of ureter more than 0.8–1.0 cm and especially long standing (impacted), their movement into the renal cavity system was not always successful. In these cases, the retrograde ureteral catheter was placed distal to the calculus and the irrigation fluid, flowing through it, prevented calculus fragments distal migration when percutaneous antegrade ureterolithotripsy performing.

The mean time of percutaneous antegrade ureterolithotripsy (the main stage of the operation with the lithotripsy) was  $58.5 \pm 15.4$  min, while the stone free rate was achieved in all 100% of patients. Such complications as bleeding were not noted, the mean level of hemoglobin drop was  $15.5 \pm 5.4$  GM/DL. In the postoperative period there was a slight aggravation of pyelonephritis (subfebrility to 37.5) in 8 (10.6 %) patients, which was stopped by the antibacterial therapy intensification.

With long standing calculi in the ureter an internal ureteral JJ stent was placed by the antegrade method after the lithotripsy and litholapaxy. Thus, the nephrostomy drainage was placed in 24 (32.0 %) cases, nephrostomy drainage and internal ureteral JJ stent was placed in 33 (44.0 %), and the operation was ended with tubeless method and ureteral stent placement according to the Shpall method in 14 (18.7 %) cases. Nephrostomy drainage, as well as ureteral stants (with tubeless method), were removed in 1–2 days. The mean period of postoperative stay of patients in the hospital was  $2.3 \pm 0.8$  days. The duration of the ureteral stent application was determined individually and it was  $2.1 \pm 0.8$  weeks in average.

In the course of the work, we were faced with very important moments, both tactical and technical. Thus, access to the renal cavity system was performed as standard with the use of the mini-nephroscope tubes and we proceeded directly to contact lithotripsy of the calculus in the kidney or ureter after renal system examination. However, in cases where it was impossible to reach the calculus in the upper or middle third of the ureter by a nephroscope or as a result of calculus fragments distal migration along the ureter, the nephroscope was removed and a urethroscope (flexible or rigid) was entered through a tube to a point, where the calculus stands in the ureter, and the lithotripsy was performed there. The fragments were extracted with forceps

or washed through the tube of the nephroscope (together with the ureteroscope) by intensive fluid flow through a pre-placed ureteral catheter.

Analyzing the procedure of percutaneous antegrade ureterolithotripsy performing and its results of treatment, it has been noted that the antegrade approach is a safe and effective option for ureteral calculi treatment in individual patients. And the use of the nephroscope tube allows for large fragments of calculi evacuation that significantly reduces the time of operation. These conclusions have been noted by previous researchers [7–10]. However, a number of authors believe that with large ureteral calculi the frequency of urethral injury and the percentage of ureteric stricture development in the antegrade approach are higher than in retrograde ureteroscopy [9, 10]. To prevent these complications they recommend using a smaller caliber ureteroscope and avoiding the ureteral mucosal damage during lithotripsy, which is achieved using a flexible ureteroscope that usually has a smaller caliber than a rigid or semi-rigid ureteroscope, and using an ureteroscope with a casing can reduce friction between the mucosa ureter and ureteroscope. Also, the use of a laser lithotripter avoids direct thermal damage and reduces the risk of mechanical mucosa damage by calculi fragments compared to other lithotripters.

However, in our opinion, the method of the anterograde flexible ureteroscopy has two peculiarities, on the one hand, it is of less traumatic treatment and allows the successful passage of “complex” ureteral areas, as well as a highly efficient for calculi lithotripsy, but on the other hand, it is extremely time-consuming and long-lasting at stages of lithotripsy and litholapaxy, especially with large calculi of the ureter (more than 1.0 cm) and, importantly, cost demanding. Therefore, its use is necessary in complex cases of antegrade ureteroscopy.

## Conclusions

Analysis of experience gained in urolithiasis with application of antegrade mini percutaneous ureterolithotripsy treatment indicates that this method is an attractive direction in the treatment of patients with large calculi of the proximal parts of ureter which are not suitable for retrograde ureteroscopy options, that allows achievement of the full state of stone free rate, reduction of not only the time of surgical treatment and the length of stay in the hospital, but also the number of repeated operations for residual calculi in patients with this pathology.

However, for this technique more active application more extensive and in-depth studies are needed.

## References

- [1] Türk, C., Petřík, A., Sarica, K., Seitz, C., Skolarikos, A., Straub, M., & Knoll, T. (2016). EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *European Urology*, 69(3), 475–482. doi: 10.1016/j.eurouro.2015.07.041.
- [2] el-Nahas, A. R., Eraky, I., el-Assmy, A. M., Shoma, A. M., el-Kenawy, M. R., Abdel-Latif, M., et al. (2006). Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. *Urology*, 68, 500–504. doi: 10.1016/j.urology.2006.03.065.
- [3] Rhee, B. K., Bretan, P. N., & Jr Stoller, M. L. (1999). Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. *J. Urology*, 161, 1458–1462. doi: 10.1016/S0022-5347(05)68926-4.
- [4] Gupta, P. K. (2007) Is the holmium:YAG laser the best intracorporeal lithotripter for the ureter? A 3-year retrospective study. *J. Endourol*, 21, 305–309. doi: 10.1089/end.2006.0247.
- [5] Wolf, J. S. (2007). Treatment selection and outcomes: ureteral calculi. *Urol. Clin. North Am.*, 34, 421–430. doi: 10.1016/j.ucl.2007.04.010.
- [6] Kumar, V., Ahlawat, R., Banjeree, G. K., Bhaduria, R. P., Elhence, A., & Bhandari, M. (1996). Percutaneous ureterolitholapaxy: the best bet to clear large bulk impacted upper ureteral calculi. *Arch. Esp Urol.*, 49, 86–91.
- [7] Goel, R., Aron, M., Kesarwani, P. K., Dogra, P. N., Hemal, A. K., & Gupta, N. P. (2005). Percutaneous antegrade removal of impacted upper-ureteral calculi: still the treatment of choice in developing countries. *J. Endourol.*, 19, 54–57. doi: 10.1089/end.2005.19.54.
- [8] Yuh-Shyan, Tsai, Yeong-Chin, Jou, Cheng-Huang, Shen, Chang-Te, Lin, Pi-Che, Chen, & Ming-Chin, Cheng. (2015). Antegrade ureteroscopic assistance during percutaneous nephrolithotomy for complete renal staghorn stone: Technique and outcomes. *Urological Science*, 26, 61–64. doi: https://doi.org/10.1016/j.urols.2014.09.002
- [9] Winter, M., Lynch, C., Appu, S., & Kourambas, J. (2011). Access sheath-aided percutaneous antegrade ureteroscopy; a novel approach to the ureter. *BJU Int.*, 108(4), 620–622. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10538.x.
- [10] Li, H., Na, W., Jiang, Y., Gu, X., Zhang, M., Huo, W., & Kong, X. (2013) Percutaneous Nephro lithotomy Versus Ureteroscopic Lithotomy for Large (>15 mm) Impacted Upper Ureteral Stones in Different Locations: Is the Upper Border of the Fourth Lumbar Vertebra a Good Indication for Choice of Management Method? *J. Endourology*, 27(9), 1046–1050. doi: 10.1089/end.2012.0535.

## 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 A. S., MD, Assistant, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine.

Ozhohin V. 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.

Sergiychuk R. V., MD, Postgraduate Student, Department of Urology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, 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.

Ожогін В. В., аспірант каф. урології, доцент, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Джурян 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.

Сергієвичук Р. В., аспірант каф. урології, доцент, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, 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.

Ожогин В. 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.

Сергийчук Р. В., аспирант каф. урологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, 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



# Comparative assessment of different methods of surgical treatment of nonbiliary necrotizing pancreatitis

O. V. Rozenko<sup>1</sup>, D. N. Synepupov<sup>1</sup>, A. M. Sorokin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine, <sup>2</sup>Mariupol Municipal Pancreas Center of Municipal Clinical Hospital No.1, Mariupol, Ukraine

Over the last decade, the issue of treatment of acute necrotizing pancreatitis has been requiring special attention because of the growth of this pathology worldwide and high mortality from it, especially with extended infected types of the disease.

**The aim** of the research was to improve results of treatment of patients with nonbiliary necrotizing pancreatitis by optimizing the surgical tactics, which depend on the extent of necrosis in the pancreas and peripancreatic fat.

**Materials and methods.** The study analyzed results of treatment of 220 patients with acute nonbiliary necrotizing pancreatitis, who were hospitalized in the clinic from 2014 to 2016. The age of the patients ranged from 18 to 80 years, including patients under the age of 50, who accounted for 54 %. Comparison of qualitative features was carried out through analysis of conjugacy tables, using the  $\chi^2$  Pearson criterion (Pearson Chi-square). For four-field tables (for 1 degree of freedom), the Yates's correction was used. When comparing the groups, the level of statistical significance (P) was calculated. At  $P < 0.05$ , the differences were considered statistically significant.

**Results.** The research argues that mortality depends not only on the extent of pancreatic necrosis, but also on the choice of method of surgical intervention. Use of puncture-draining operations under ultrasound control and lumbotomy made it possible to reduce postoperative mortality from lesser sac abscess from 6.5 % to 3.9 %, from retroperitoneal phlegmon – from 31.6 % to 15.8 %, and from their combination – from 60.0 % to 33.3 %. In cases of diffuse purulent peritonitis, mortality from laparostomy combined with the programmed sanitation of the abdominal cavity was 40 %; it included cases when carbapenem antibiotics (imipenem/cilastatin, and meropenem) were used in the complex treatment, accounting for 33.3 %, and cases of implementing laparostomy, sanitation, and drainage of the abdominal cavity, making 50 %.

**Conclusions.** The more extensive use of puncture-draining operations under ultrasound control and lumbotomy, as well as laparostomy in combination with the programmed sanitation of the abdominal cavity, allowed to reduce mortality from 26.1 % to 12.1 %.

## Key words:

acute necrotizing pancreatitis, necrosis, surgical.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (2), 167–171

## DOI:

10.14739/2310-1210.2018.2.124931

## E-mail:

oleg.rozenko@gmail.com,  
andrey-sorokin@i.ua

## Порівняльне оцінювання різних способів хірургічного лікування небіліарного некротичного панкреатиту

О. В. Розенко, Д. М. Синєпупов, А. М. Сорокін

**Мета роботи** – поліпшити результати лікування хворих на небіліарний некротичний панкреатит шляхом оптимізації хірургічної тактики залежно від поширеності некрозу в підшлунковій залозі та парапанкреальній клітковині.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати лікування 220 пацієнтів із гострим небіліарним некротичним панкреатитом, які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці з 2014 до 2016 року. Вік пацієнтів – від 18 до 80 років, 54 % хворих були віком до 50 років. Якісні ознаки порівнювали за допомогою аналізу таблиць спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона (Pearson Chi-square). Для чотирипольних таблиць (для 1 ступеня свободи) використовували поправку Йейтса (Yates's correction). Порівнюючи групи, розраховували рівень статистичної значущості (p). При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

**Результати.** Встановили, що летальність залежить не тільки від поширеності панкреонекрозу, але й від вибору способу хірургічного втручання. Так, застосування пункційно-дренуючих операцій під контролем ультразвуку та люмботомії порівняно з лапаротомією дало змогу знизити післяопераційну летальність при абсцесі сальникової сумки з 6,5 % до 3,9 %, при флегмоні заочеревинної клітковини – з 30,0 % до 16,7 %, а при їх поєднанні – з 60,0 % до 33,3 %. При розлитому гнійному перитоніті летальність при застосуванні лапаротомії в поєднанні з програмованими санаціями черевної порожнини становила 40 %, зокрема при застосуванні в комплексному лікуванні антибіотиків із групи карбапенемів (імпіпенем-целастатину та меропенему) – 33,3 %, а при застосуванні лапаротомії, санації та дренивання черевної порожнини – 50 %.

**Висновки.** Використання пункційно-дренуючих операцій під контролем ультразвуку та люмботомії, а також лапаротомії в поєднанні з програмованими санаціями черевної порожнини дало змогу знизити летальність порівняно з лапаротомією з 26,1 % до 12,1 % ( $\chi^2(1) = 6,183, p = 0,013$ ).

## Ключові слова:

небіліарний некротичний панкреатит, поширеність некротичного процесу, хірургічна тактика.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 167–171

## Сравнительная оценка разных способов хирургического лечения небилиарного некротического панкреатита

О. В. Розенко, Д. Н. Синєпупов, А. М. Сорокін

**Цель работы** – улучшить результаты лечения больных с небилиарным некротическим панкреатитом путем оптимизации хирургической тактики в зависимости от распространенности некроза в поджелудочной железе и парапанкреальной клетчатке.

## Ключевые слова:

небилиарный некротический панкреатит, распространенность некротического процесса, хирургическая тактика.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 220 пациентов с острым небилиарным некротическим панкреатитом, которые находились на стационарном лечении в клинике с 2014 по 2016 год. Возраст пациентов – от 18 до 80 лет, 54 % – больные в возрасте до 50 лет. Качественные признаки сравнивали с помощью анализа таблиц сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (Pearson Chi-square). Для четырехпольных таблиц (для 1 степени свободы) использовали поправку Йейтса (Yates's correction). При сравнении групп рассчитывали уровень статистической значимости ( $p$ ). При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми.

**Результаты.** Установлено, что летальность зависит не только от распространенности панкреонекроза, но и от выбора способа хирургического вмешательства. Так, применение пункционно-дренирующих операций под контролем ультразвука и люмботомии по сравнению с лапаротомией позволило снизить послеоперационную летальность при абсцессе сальниковой сумки с 6,5 % до 3,9 %, при флегмоне забрюшинной клетчатки – с 30,0 % до 16,7%, а при их сочетании – с 60,0 % до 33,3 %. При разлитом гнойном перитоните летальность при применении лапаротомии в сочетании с программированными санациями брюшной полости составила 40 %, в т.ч. при применении в комплексном лечении антибиотиков из группы карбапенемов (имепенем-целастатина и меропенем) – 33,3 %, а при применении лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости – 50 %.

**Выводы.** Использование пункционно-дренирующих операций под контролем ультразвука и люмботомии, а также лапаротомии в сочетании с программированными санациями брюшной полости позволило снизить летальность по сравнению с лапаротомией с 26,1 % до 12,1 % ( $\chi^2(1) = 6,183$ ,  $p = 0,013$ ).

During the last decade, the issue of treatment of acute necrotizing pancreatitis is relevant because of the growth of this pathology worldwide and high mortality (40–60 %) from it, especially with common infected types of the disease. Surgical treatment of patients with pancreatic necrosis is based on the differentiated approach to the choice of the method and scope of surgical interventions, depending on the phase of the course of the disease, its clinical and morphological features, a patient's health, and the duration of the disease [1–3].

Various extents of necrotizing lesions of the pancreas and various topographic departments of retroperitoneal fat (purulent necrotizing peripancreatitis) determine the variety of options for surgical tactics, including the use of puncture drainage operations under ultrasound control (PDO-US), lumbotomy, and laparotomy, using various methods of drainage of retroperitoneal fat and the abdominal cavity [4–6].

In the modern concept, infection of acute necrotizing pancreatitis is a septic process that has strictly defined patterns of development, which are determined by the duration of disease, the extent of necrosis of the pancreas and retroperitoneal fat, inflammatory response from the abdominal cavity, and antibiotic prophylaxis and therapy regimens. It has been proved that, in the case of large-scale damage, infection of the necrotizing tissues of the pancreas and retroperitoneal fat occurs in the early stages of the disease (10–14 days) [7,8].

In case of limited pancreatic necrosis, necrotic foci can be found in one part of the pancreas (the head, body or tail) or peripancreatic fat, and, as a rule, they do not extend to perirenal space and paracolic gutters. Focal necrosis (up to 30 %) of pancreatic parenchyma and / or peripancreatic fat does not potentially imply extensive damage and sequestration. Therefore, as a rule, the disease outcome is acute post-necrotic pseudocyst, and, when infection develops, the disease results in pancreatic abscess and/or lesser sac abscess. In case of widespread (30–50 % of pancreatic parenchyma) and subtotal/total (more than 50 %) necrotic process, extensive sequestration of the pancreas and peripancreatic fat contributes to the formation of not only abscesses, but also phlegmon (infected peripancreatitis) of the corresponding anatomical region (left or right, pelvic) with possible complications with the abdominal cavity (purulent peritonitis, intestinal obstruction, fistula, etc.). Extensive

damage to retroperitoneal fat, purulent impregnation of cell spaces like 'purulent honeycombs', the predominance of the liquid component over the tissue (necrotic tissues, sequestrants, detritus) and vice versa, require a variety of surgical treatment of retroperitoneal phlegmon (PDO-US, lumbotomy, laparotomy, or their combination) [9,10].

## Aim

To improve the results of treatment of patients with nonbiliary necrotizing pancreatitis by optimizing of the surgical tactics, which depend on the extent of necrosis in the pancreas and peripancreatic fat.

## Materials and methods

The research analyzed results of treatment of 220 patients with nonbiliary necrotizing pancreatitis who were hospitalized at the surgery clinic of Donetsk National Medical University based on the Municipal Pancreas Center of Municipal Clinical Hospital No.1 in Mariupol from 2014 to 2016.

The age of patients ranged from 18 to 80 years, including patients under the age of 50, who accounted for 54 %. There were 137 men (62.3 %) and 83 (37.7 %) women. Duration of the disease up to 24 hours was noted in 72 (32.7 %) patients, duration from 25 to 72 hours – in 44 (20 %) patients, duration of more than 72 hours – in 104 (47.3 %) patients.

The causes of nonbiliary necrotizing pancreatitis were the following: unhealthy nutrition (excessive intake of predominantly fatty foods) – in 123 (55.9 %) patients and alcohol intake (alcoholic excesses) or its surrogates – in 97 (44.1 %).

Limited pancreatic necrosis (less than 30 % necrosis of the pancreatic parenchyma) was detected in 21 (9.5 %) patients, widespread (from 30 % to 50 % necrosis of the pancreatic parenchyma) necrosis – in 135 (61.4 %) patients, and subtotal/total necrosis (more than 50 % necrosis of the pancreatic parenchyma) – in 64 (29.1 %) patients.

Purulent peritonitis was diagnosed in 22 (10 %) patients, being caused by pancreatic abscess or lesser sac abscess revealed in the abdominal cavity in 15 (68.2 %) patients, by retroperitoneal phlegmon with involvement of the peritoneum in inflammatory process – in 6 (27.3 %)

patients, and by interstitial abscess, which was opened in the abdominal cavity – in 1 (4.5 %) patient.

Post-necrotizing infected pancreatic and peripancreatic fluid collections in the lesser sac (pancreatic abscess or lesser sac abscess, infected acute pseudocyst) and in the retroperitoneal fat (phlegmon of the retroperitoneal fat) were detected in 108 (49.1 %) and 76 (34.5 %) patients respectively, and their combination – in 14 (6.4 %) patients.

39 (17.7 %) patients died after surgery. Sepsis and multiple organ failure were the causes of death in 36 patients, sepsis and multiple intestinal fistula – in 1 patient, arrosive bleeding from the splenic artery – in 1 patient, and pulmonary embolism – in 1 patient.

In addition to surgical methods to eliminate the focus of infection, intensive infusion-transfusion and drug therapy, antimicrobial therapy, the prevention of acute gastroduodenal ulcers and erosions, immunocorrection, nutritional support, active detoxification, and the prevention of fungal infection were used in the complex treatment of acute nonbiliary infected necrotizing pancreatitis.

Statistically obtained results were computer-processed on a personal computer Pentium IV with the programs Excel 7.0 and Statistica 6.0 by StatSoft (USA). When performing the work, the degree of reliability of the differences in the mean values in the compared groups was determined by using the Student's t-test. The effectiveness of diagnostic methods in the diagnosis was assessed by the criteria of information, sensitivity, and specificity.

Comparison of qualitative features was carried out through analysis of conjugacy tables, using the  $\chi^2$  Pearson criterion (Pearson Chi-square). For four-field tables (for 1 degree of freedom), the Yates's correction was used. When comparing the groups, the level of statistical significance (P) was calculated. At  $P < 0.05$ , the differences were considered statistically significant.

## Results and discussion

All patients were divided into three groups, depending on the extent of pancreatic necrosis. The first group included 21 (9.5 %) patients with limited necrosis of the pancreas (less than 30 % necrosis of the pancreatic parenchyma), one patient died; mortality was 4.8 %. With diffuse purulent peritonitis as the medical indication, laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed in 2 (9.5 %) patients, including opening and drainage of the lesser sac- in 1 patient; opening and drainage of retroperitoneal phlegmon – in 1 patient. One patient died after the operation.

About 14 (66.7 %) patients were operated for lesser sac abscess. There were no lethal outcomes. PDO-US was performed in 10 patients, laparotomy and drainage of the abscess – in 4 patients.

Retroperitoneal phlegmon was the medical indication for surgery in 5 (23.8 %) patients. There were no lethal outcomes. PDO-US was performed in 3 patients, including 1 patient, when retroperitoneal fat phlegmon was subsequently opened and drained by extraperitoneal access (with the help of lumbotomy) because of inadequate drainage. Laparotomy and drainage of retroperitoneal phlegmon were performed in 2 patients.

The second group included 135 (61.4 %) patients with widespread pancreatic necrosis (pancreatic parenchymal

necrosis constituted from 30 % to 50 %), 12 patients died; mortality accounted for 8.9 %.

Ten (7.4 %) patients were operated on for diffuse purulent peritonitis, including 6 patients with lesser sac abscess, which was opened and drained, and 4 patients with retroperitoneal phlegmon, which was opened and drained. Three (30 %) patients died after the operation. Laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed in 6 patients; two patients died (33.3 %). The operation was completed by the imposition of laparostoma followed by the programmed sanitation of the abdominal cavity in 4 patients; one patient (25 %) died.

Eighty-two (60.7 %) patients were operated on for lesser sac abscess; three patients (3.7 %) died. PDO-US was performed in 63 patients, including 1 patient, who had retroperitoneal phlegmon opened and drained by extraperitoneal access because of the inefficiency of the abscess drainage and the extent of the inflammatory response to the retroperitoneal fat. Two (3.2 %) patients died after surgery. Laparotomy and the abscess drainage were performed in 19 patients; one patient died; mortality accounted for 5.3 %.

Thirty-nine (28.9 %) patients were operated on for lesser sac abscess; five patients (12.8 %) died. PDO-US was performed in 10 patients. Later, retroperitoneal phlegmon was opened and drained in 2 of those patients by extraperitoneal access because of inefficiency of percutaneous drainage; laparotomy, sequestrectomy, omentobursostomy were made in 1 patient because of the formation of sufficiently large sequestrations in the region of the head and body of the pancreas. Lumbotomy and drainage of retroperitoneal phlegmon were performed in 8 patients; one patient (12.5 %) died. Laparotomy, opening, and draining of retroperitoneal phlegmon were performed in 21 patients; four patients (19.1 %) died.

The combination of lesser sac abscess and retroperitoneal phlegmon was the indication for surgical intervention in 4 (3 %) patients; one patient (25 %) died. PDO-US in combination with lumbotomy, retroperitoneal drainage or laparotomy, sequestrectomy, omentobursostomy were performed in 3 patients; one patient died. Laparotomy, opening and drainage of lesser sac abscess and retroperitoneal phlegmon were performed in 1 patient.

The third group included 64 (29.1 %) patients with subtotal/total necrotizing pancreatitis (necrosis of more than 50 % of the pancreatic parenchyma), 26 died, and mortality accounted for 40.6 %.

Ten (15.6 %) patients were operated on for purulent peritonitis, including 8 patients with lesser sac abscess, which was opened and drained, and 2 patients with retroperitoneal phlegmon, which was opened and drained. Six (60 %) patients died after the operation. Laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed in 4 patients; three (75 %) patients died. In 6 patients, the operation was completed by the imposition of laparostoma followed by the programmed abdominal sanitation; three (50 %) patients died.

For lesser sac abscess, 12 (16.7 %) patients were operated on; two (16.7 %) patients died. Four patients were eligible for PDO-US, including 1 patient, who subsequently underwent laparotomy, sequestrectomy, and omentobursostomy. One (25 %) patient died. Laparotomy

and abscess drainage were performed in 8 patients; one (12.5 %) patient died.

Retroperitoneal phlegmon was the indication for surgery in 32 (50 %) patients, 13 (40.6 %) patients died. PDO-US was performed in 8 patients. Later, 6 patients underwent lumbotomy and retroperitoneal drainage. Four (50 %) patients died after the operation. At the first stage, 2 patients underwent lumbotomy and retroperitoneal drainage with subsequent laparotomy, sequestrectomy and omentobursostomy. Lumbotomy and opening of retroperitoneal phlegmon were performed in 5 patients; one (20 %) patient died. Laparotomy, opening and draining of retroperitoneal phlegmon were performed in 17 patients; eight (47.1 %) patients died.

The combination of lesser sac abscess and retroperitoneal phlegmon was the indication for surgical intervention in 10 (15.6 %) patients; five patients (50 %) died. PDO-US in combination with lumbotomy, drainage of retroperitoneal fat or laparotomy, sequestrectomy, omentobursostomy were performed in 6 patients; two (33.3 %) patients died. Laparotomy, opening and draining of lesser sac abscess and retroperitoneal phlegmon were performed in 4 patients; three (75 %) patients died.

The analysis of the obtained data made it possible to state that the growing extent of pancreas necrosis increases the risk of development of acute infected necrotizing pancreatitis substantially. To illustrate, if, in case of infected necrotizing pancreatitis, necrosis of more than 50 % of pancreatic parenchyma was observed in 29.1 % of patients, in case of aseptic necrotizing pancreatitis, necrosis was detected only in 7.1 %. It was also noted that, in case of infected pancreatic necrosis, patients are presented beyond 72 hours after the onset of the disease more often than in case of aseptic pancreatic necrosis, accounting for 47.3 % and 31.8 % respectively.

Lesser sac abscess or abscesses of the pancreas and retroperitoneal phlegmon prevail in the structure of infected necrotizing pancreatitis, being found in 49.1 and 34.5 % of patients respectively. Purulent peritonitis, as well as a combination of lesser sac abscess and retroperitoneal phlegmon, are much less common, being diagnosed in 10 and 6.4 % of patients respectively. At the same time, the extent of pancreatic necrosis grows in line with retroperitoneal phlegmon, which is much more common now. To illustrate, patients with pancreatic necrosis, which exceeded 50 %, suffered from retroperitoneal phlegmon in 50 % of the cases under control, from lesser sac abscess – in 18.8 %, from their combination – in 15.6 %, and from diffuse purulent peritonitis – in 15.6 %.

The increase of postoperative mortality grows in line with the extent of pancreatic necrosis. To illustrate, if, in total amount, mortality rate among patients with acute infected necrotizing pancreatitis made 17.7 %, lethality among patients with limited pancreatic necrosis accounted for 4.8 %; individuals with widespread pancreatic necrosis died in 8.9 %, and mortality among patients with subtotal/total pancreatic necrosis was equal to 40.6 % ( $\chi^2(2) = 32.659$ ,  $P < 0.001$ ). As it was reported, with subtotal total pancreatic necrosis, postoperative lethality occurred statistically significantly more often than with limited ( $\chi^2(1) = 7.801$ ,  $P = 0.005$ ) and widespread pancreatic necrosis ( $\chi^2(1) = 26.288$ ,  $P < 0.001$ ). Mortality after surgery for lesser sac abscess

accounted to 0 in cases of limited pancreatic necrosis, 3.7 % – in cases of widespread pancreatic necrosis, 16.7 % – in cases of subtotal/total necrosis. After operations for abscess of retroperitoneal phlegmon, the mortality rate constituted 0, 12.8 %, and 40.6 % respectively. In cases of combination of the above-mentioned complications of acute pancreatitis, postoperative mortality accounted for 25 % among patients with widespread pancreatic necrosis, and for 50 % among patients with subtotal/total pancreatic necrosis. After surgery for diffuse purulent peritonitis, mortality rate made 30 % in cases of limited pancreatic necrosis, 50 % – in cases of widespread necrosis, and 60 % – in cases of subtotal/total necrosis.

At the same time, the research states that the lethality depends not only on the extent of pancreatic necrosis, but also on the choice of surgical intervention method. To illustrate, in comparison with laparotomy, the use of PDO-US made it possible to reduce postoperative mortality in cases of lesser sac abscess from 6.5 to 3.9 %, in cases of retroperitoneal phlegmon – from 30.0 to 16.7%, and when they were combined – from 60 to 33.3 %. In cases of diffuse purulent peritonitis, mortality from laparotomy combined with the programmed sanitation of the abdominal cavity was 40 %; it included cases when carbapenem antibiotics (imipenem/cilastatin, and meropenem) were used in complex treatment, accounting for 33.3 %, and cases of implementing laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity, making 50 %.

On implementing PDO-US and lumbotomy, as well as laparotomy combined with programmed abdominal sanitation, mortality from limited pancreatic necrosis was 0; in cases of widespread pancreatic necrosis, lethality accounted for 5.7 %; in cases of subtotal/total necrosis, lethality constituted 35.5 %; in cases when laparotomy was used, lethality was equal to 12.5 %, 14.9 %, and 45.5 % respectively. In general, the use of more sparing surgical interventions, as well as the step-by-step treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis, reduced mortality compared with laparotomy from 26.1 to 12.1 % ( $\chi^2(1) = 6.183$ ,  $P = 0.013$ ).

## Conclusions

1. The risk of development of infected necrotizing pancreatitis and, correspondingly, mortality is the higher the greater is the extent of pancreatic necrosis and the later is date after the onset of the disease when patients are admitted.

2. In case of diffuse purulent peritonitis, the operation of choice is midline laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity, including drainage of the lesser sac (in case of pancreatic abscess and/or lesser sac abscess) and retroperitoneal fat (in case of retroperitoneal phlegmon) and laparostomy followed by the programmed sanitation of the abdominal cavity.

3. In case of postnecrotic infected pancreatic and/or peripancreatic fluid collections in the pancreas or the lesser sac (pancreatic abscess or lesser sac abscess), puncture and drainage of the abscess under ultrasound control should be preferred.

4. In case of postnecrotic infected pancreatic and/or peripancreatic fluid collections in retroperitoneal fat



(retroperitoneal phlegmon) in the form of a fluid collection, the operation of choice is retroperitoneal drainage with several drainages under ultrasound control; in case of retroperitoneal phlegmon in the form of 'purulent honeycombs', opening and drainage by lumbar (extraperitoneal) access are to be chosen.

In cases of postnecrotic infected pancreatic and/or peripancreatic fluid collections in retroperitoneal fat (retroperitoneal phlegmon) in the form of fluid collections, the operation of choice is drainage of retroperitoneal fat by several drainages under ultrasound control. In cases of retroperitoneal phlegmon in the form of 'purulent honeycombs', the operation of choice is opening and drainage of phlegmon by lumbar (extraperitoneal) access.

5. If limited regions of necrotizing (infected) pancreatic parenchyma (sequesters) are sufficiently large size in the body and tail of the pancreas, preference should be given to their removal from the mini-accesses, extra-peritoneally (by lumbotomy). When localized in the head of the pancreas, it is advisable to perform laparotomy, sequestrectomy, omentobursostomy.

**Prospects for future scientific research.** A promising direction for solving the challenge of surgical treatment of necrotizing pancreatitis is further research related to the study of the criteria for early detection of necrotizing pancreatitis, objectification of its extension and development of infection that would allow for timely determination of the indications for minimally invasive interventions, reduce the number of unnecessary laparotomies, and diminish the mortality.

## References

- [1] Balnykov, S. I., & Petrenko, T. F. (2010) Prognostirovanie iskhoda zabolevaniya u bol'nykh nekroticheskim pankreatitom [Prediction of the outcome in patients with necrotic pancreatitis]. *Hirurgiya: Zhurnal im. N. I. Pirogova*, 3, 37–40. [in Russian].
- [2] Kondratenko, P. G. & Sobolev, V. V. (2007) *Khirurgicheskaya infekciya [Surgical infection]*. Doneck. [in Russian].
- [3] Lytras, D., Manes, K., Triantopoulou, C., Paraskeva, C., Delis, S., Avgerinos, C. & Dervenis, C. (2008) Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*, 36(3), 249–54. doi: 10.1097/MPA.0b013e31815acb2c.
- [4] Nychytaylo, M. Yu., Kondratiuk, O. P., & Snopok, Yu. V. (2009) Pankreonekroz. Profilaktyka infikovannia ta likuvannia infektsiynykh uskladnen [Pancreonecrosis. prophylaxis and treatment of infectious complications]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, 4, 104–108. [in Ukrainian].
- [5] Navaneethan, U., Vege, S. S., Chari, S. T. & Baron, T. H. (2009) Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis. *Pancreas*. 38(8), 867–75. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b3b237.
- [6] Besselink, M. G. H., van Santvoort, H. C., Nieuwenhuijs, V. B., Bormeester, M. A., Bollen, T. L., Buskens, E. et al. (2006) Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surgery*. 6, 6. doi: 10.1186/1471-2482-6-6.
- [7] Savel'ev, V. S., Filimonov, M. I., & Burnevich, S. Z. (2008) *Pankreonekrozy [Pancreatic necrosis]*. Moscow. [in Russian].
- [8] Oláh, A., Belágyi, T., Póto, L., Romics, L. Jr. & Bengmark, S. (2007) Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatology*, 54(74), 590–4.
- [9] Yareshko, V. G., Ryazanov, D. Yu., & Zhivica, S. G. (2008) Lechenie pankreaticheskoy flegmony [Treatment of pancreatic phlegmon]. *Klinichna khirurhiia*. 4–5, 61. [in Russian].
- [10] Khomiak, I. V. (2008). Malotraumatychna pozaocherevynna sanaciia vohnyshch pankreonekrozu v khirurhichnomu likuvanni hostroho nekrotychnoho pankreatytu [Low-traumatic extracorporeal sanitation of lesions of pancreatic necrosis in surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis]. *Klinichna khirurhiia*. 11/12, 76–77. [in Ukrainian].

## Information about authors:

Rozenko O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Faculty of Residency and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine.  
Sinepupov D. N., Assistant of the Department of Surgery, Faculty of Residency and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine.  
Sorokin A. M., Resident of the Department of Surgery, Municipal Clinical Hospital No.1, Mariupol, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Розенко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії, факультет інтернатури і післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна.  
Синєпупов Д. М., асистент каф. хірургії, факультет інтернатури і післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна.  
Сорокін А. М., ординатор хірургічного відділення МКЛ № 1, м. Маріуполь, Україна.

## Сведения об авторах:

Розенко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии, факультет интернатуры и последипломного образования, Донецкий национальный медицинский университет, г. Мариуполь, Украина.  
Синепупов Д. Н., ассистент каф. хирургии, факультет интернатуры и последипломного образования, Донецкий национальный медицинский университет, г. Мариуполь, Украина.  
Сорокин А. М., ординатор хирургического отделения ГКБ № 1, г. Мариуполь, Украина.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 13.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 18.12.2017

## Лапароскопична холецистолітомія проти лапароскопічних (одно- і чотирипортових) холецистектомій

В. М. Клименко, Д. В. Сиволап

Запорізький державний медичний університет, Україна

### Ключові слова:

лапароскопічна холецистолітомія, лапароскопічна холецистектомія.

### Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 172–177

### DOI:

10.14739/2310-1210.2018.2.124932

### E-mail:

syvolap89@gmail.com

**Мета роботи** – виконати порівняльний аналіз лапароскопічних холецистолітомій та (одно- та чотирипортових) холецистектомій у хворих на холецистолітіаз із поодинокими конкрементами жовчного міхура.

**Матеріали та методи.** В однокентрове відкрите проспективне дослідження залучили 136 хворих на холецистолітіаз віком від 22 до 78 років, середній вік –  $48,9 \pm 12,6$  року, 79,41 % жінок. Залежно від методу лікування хворих поділили на три групи: в першу групу ввійшли 53 особи, яким виконали лапароскопічну чотирипортову холецистектомію (4-port laparoscopic cholecystectomy – 4PLC); в другу – 50 пацієнтів, яким виконали лапароскопічну однопортову холецистектомію (single-incision laparoscopic cholecystectomy – SILC); у третю – 33 хворих, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію (Laparoscopic Cholecystolithotomy – LCLT). Групи хворих були зіставні за віком. Аналізували тривалість оперативного втручання, терміни активізації після операції, терміни перебування у стаціонарі, тривалість гіпертермії, наявність інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

**Результати.** Середня тривалість лапароскопічної чотирипортової холецистектомії становила  $42,83 \pm 16,97$  хвилини та була вірогідно більша за середню тривалість SILC ( $36,60 \pm 14,37$  хвилини), ( $p = 0,039$ ), але коротшою за середню тривалість лапароскопічної холецистолітомії ( $61,06 \pm 13,27$  хвилини), ( $p = 0,001$ ). Найменша тривалість стаціонарного перебування була у хворих групи LCLT. Період гіпертермії після оперативних втручань не залежав від виду операції ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість післяопераційної гіпертермії не перевищувала 1 добу при всіх видах операцій. У 42,6 % (58/126) від загальної кількості прооперованих підвищення температури не спостерігали взагалі: у 23 хворих групи 4PLC, 21 хворого групи SILC і 14 хворих групи LCLT.

**Висновки.** Лапароскопічна холецистолітомія дає можливість зберегти жовчний міхур і запобігти розвитку постхолецистектомічного синдрому у хворих на холецистолітіаз, зменшити кількість післяопераційних ускладнень і скоротити терміни стаціонарного перебування пацієнтів. Зменшення рецидивів утворення каменів жовчовивідних шляхів після операцій на жовчному міхурі асоціюється з органозберігальними втручаннями, як-от холецистолітомією.

### Ключевые слова:

лапароскопическая холецистолитотомия, лапароскопическая холецистэктомия.

### Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 172–177

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 172–177

## Лапароскопическая холецистолитотомия против лапароскопических (одно- и четырехпортовой) холецистектомий

В. Н. Клименко, Д. В. Сыволап

**Цель работы** – провести сравнительный анализ лапароскопических холецистолитотомий и (одно- и четырехпортовых) холецистэктомий у больных холецистолитиазом с одиночными конкрементами желчного пузыря.

**Материалы и методы.** В однокентровое открытое проспективное исследование включены 136 больных холецистолитиазом в возрасте от 22 до 78 лет, средний возраст –  $48,9 \pm 12,6$  года, 79,41 % женщин. В зависимости от метода лечения больные разделены на три группы: в первую группу вошли 53 больных, которым выполнена лапароскопическая четырехпортовая холецистэктомия (4-port laparoscopic cholecystectomy – 4PLC); во вторую – 50 пациентов, которым выполнена лапароскопическая однопортовая холецистэктомия (single-incision laparoscopic cholecystectomy – SILC), в третью – 33 больных, которым выполнена лапароскопическая холецистолитотомия (Laparoscopic Cholecystolithotomy – LCLT). Группы больных сопоставимы по возрасту. Анализировали продолжительность оперативного вмешательства, сроки активизации после операции, сроки пребывания в стационаре, продолжительность гипертермии, наличие интраоперационных и послеоперационных осложнений.

**Результаты.** Средняя продолжительность лапароскопической четырехпортовой холецистэктомии составила  $42,83 \pm 16,97$  минуты и была достоверно выше средней продолжительности SILC ( $36,60 \pm 14,37$  минуты), ( $p = 0,039$ ), но короче средней продолжительности лапароскопической холецистолитотомии ( $61,06 \pm 13,27$  минуты), ( $p = 0,001$ ). Наименьшая продолжительность стационарного пребывания была у больных группы LCLT. Период гипертермии после оперативных вмешательств не зависел от вида операции ( $p > 0,05$ ). При всех видах операций средняя продолжительность послеоперационной гипертермии не превышала суток. У 42,6 % (58/126) прооперированных больных повышение температуры не наблюдалось вообще: у 23 больных группы 4PLC, 21 больного группы SILC и у 14 больных группы LCLT.

**Выводы.** Лапароскопическая холецистолитотомия позволяет сохранить желчный пузырь и предотвратить развитие постхолецистэктомического синдрома у больных холецистолитиазом, уменьшить количество послеоперационных осложнений и сократить сроки стационарного пребывания пациентов. Уменьшение рецидивов образования камней желчевыводящих путей после операций на желчном пузыре ассоциируется с органосохраняющими вмешательствами, в частности с холецистолитотомией.

### Key words:

laparoscopic cholecystolithotomy, laparoscopic cholecystectomy.

## Laparoscopic cholecystolithotomy versus laparoscopic (single-port and four-port) cholecystectomy

V. M. Klimenko, D. V. Syvolap

**The purpose of the study** is a comparative analysis of laparoscopic cholecystolithotomy and (single-port and four-port) cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis with isolated gallstones.

**Material and methods.** 136 patients with cholecystolithiasis were involved in a one-center open prospective study, aged between 22 and 78 years, mean age was  $48.9 \pm 12.6$  years, among them 79.41 % were women. Depending on the method of treatment, the patients were divided into three groups. The first group consisted of 53 patients who underwent laparoscopic four-port cholecystectomy (4-port laparoscopic cholecystectomy – 4PLC), the second – 50 patients who underwent single-incision laparoscopic cholecystectomy (SILC), the third group – 33 patients who underwent laparoscopic cholecystolithotomy (LCLT). Groups of patients were comparable in age. The operating time, the terms of activation after surgery, the hospital length of stay, the duration of hyperthermia, intraoperative and postoperative complications presence were analyzed.

**Results.** The mean duration of laparoscopic four-port cholecystectomy was  $42.83 \pm 16.97$  minutes, that was significantly greater than the mean duration of SILC ( $36.60 \pm 14.37$  minutes), ( $P = 0.039$ ), but shorter than the mean duration of laparoscopic cholecystolithotomy ( $61.06 \pm 13.27$  minutes), ( $P = 0.001$ ). The shortest hospital length of stay was in LCLT group. The hyperthermia duration after surgical interventions did not depend on the type of operation ( $P > 0.05$ ) and did not exceed one day for all types of operations. In 42.6 % (58/126) of the total number of operated patients temperature rise was not observed at all, among them 23 patients in the 4PLC group, 21 patients in the SILC group and 14 patients in the LCLT group.

**Conclusions.** Laparoscopic cholecystolithotomy allows gall bladder-preserving and postcholecystectomy syndrome development preventing in patients with cholecystolithiasis, reducing the number of postoperative complications and the hospital length of stay. Reduction of recurrent stones formation in the bile ducts after operations on the gall bladder is associated with organ-preserving interventions, namely cholecystolithotomy.

Розрізняють радикальні та альтернативні методи лікування жовчнокам'яної хвороби. До радикальних належать холецистектомія з мінімального лапаротомного доступу та лапароскопічна холецистектомія. Альтернативні (органозберігальні) втручання поєднують контактно-хімічну й екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію, черезшкірний хімічний контактний літоліз, лікування препаратами жовчних кислот, холецистолітотомію тощо. Кожен із методів має певні переваги та недоліки.

Застосування лапароскопічної холецистектомії істотно знизило летальність і частоту післяопераційних ускладнень (вентральні грижі, лігатурні гнійні нориці та інфекційні ускладнення), скоротило вдвічі терміни лікування хворих, суттєво поліпшило косметичні й економічні ефекти [1,2,5,6,9]. На жаль, після відкритих і лапароскопічних втручань у 15–40 % пацієнтів виникають стійкі функціональні розлади органів травлення (постхолецистектомічний синдром) [4,7].

Недоліками сучасних альтернативних методів лікування є травматичність літотрипсії, висока вартість медикаментозної літолітичної терапії та тривале лікування (1–4 роки), обмежена можливість її застосування (тільки в 10–12 % пацієнтів) через протипоказання для розчинення конкрементів, розвиток ускладнень у вигляді ерозивного дуоденіту, панкреатиту, рецидив утворення каменів після холецистолітотомії [12].

Саме тому виникає потреба в диференційованому підході до вибору тактики лікування хворих на холецистолітіаз. Особливу увагу лікарів привертають пацієнти, які мають безсимптомний або малосимптомний холецистолітіаз, із поодинокими конкрементами та збереженою моторно-евакуаторною функцією жовчного міхура, в яких не тільки можливе, але й доцільне виконання органозберігальних операцій.

## Мета роботи

Виконати порівняльний аналіз лапароскопічної холецистолітотомії та (одно- та чотирипортових) холецистектомій у хворих на холецистолітіаз із поодинокими конкрементами жовчного міхура.

## Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди на участь в одноцентрове відкрите проспективне дослідження залучено 136 хворих на холецистолітіаз. Дослідження здійснили в період із 2015 по 2017 р. на базі кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – професор В. М. Клименко). Хворі на холецистолітіаз були віком від 22 до 78 років, середній вік –  $48,9 \pm 12,6$  року, 79,41 % жінок. Залежно від методу лікування хворих поділили на три групи: в першу ввійшли 53 особи, яким виконали лапароскопічну чотирипортову холецистектомію (4-port laparoscopic cholecystectomy – 4PLC), в другу – 50 пацієнтів, яким виконали лапароскопічну однопортову холецистектомію (single-incision laparoscopic cholecystectomy – SILC), в третю групу залучено 33 особи, яким виконали лапароскопічну холецистолітотомію (Laparoscopic Cholecystolithotomy – LCLT).

Групи хворих зіставні за віком. Хворі першої групи – віком від 22 до 75 років, середній вік –  $51,0 \pm 12,6$  року; другої групи – від 25 до 78 років, середній вік –  $48,1 \pm 12,4$  року; третьої групи – від 22 до 64 років, середній вік –  $46,8 \pm 12,7$  року. Вірогідність розбіжностей наведена в таблиці 1.

Серед усіх хворих на холецистолітіаз ( $n = 136$ ), яким виконали оперативне втручання, переважали жінки – 79,41 % (108) проти 20,59 % (28) (табл. 2). Найбільша питома вага жінок – 92 % – була у другій групі хворих на холецистолітіаз, яким виконано SILC; найменша – 66 % – в першій групі 4PLC, різниця вірогідна ( $p = 0,017$ ). Третя група (LCLT) вірогідно не відрізнялась за кількістю жінок від другої (SILC) – 81,8 % (27) проти 92 % (46),  $p = 0,174$

Таблиця 1. Характеристика хворих за віком

Вид операції	Вік, M $\pm$ SD	Вік, min–max
4PLC, n = 53	$51,00 \pm 12,64$	22–75
SILC, n = 50	$48,10 \pm 12,42$	25–78
LCLT, n = 33	$46,80 \pm 13,02$	22–64
All Grps, n = 136	$48,90 \pm 12,67$	22–78
P 4PLC vs SILC	0,249	
P 4PLC vs LCLT	0,139	
P SILC vs LCLT	0,652	

Таблиця 2. Характеристика хворих за статтю

Показник	n = 136	4PLC	SILC	LCLT	Усього
Питома вага хворих у своїй групі	жінки	66,04 % (35)	92,00 % (46)	81,82 % (27)	108
Питома вага від загальної кількості хворих		25,74 %	33,82 %	19,85 %	79,41 %
Питома вага хворих у своїй групі	чоловіки	33,96 % (18)	8,00 % (4)	18,18 % (6)	28
Питома вага від загальної кількості хворих		13,24 %	2,94 %	4,41 %	20,59 %
Загальна кількість у групах		38,97 % (53)	36,76 % (50)	24,26 % (33)	100,00 % (136)

Таблиця 3. Середня тривалість оперативних втручань (M ± SD)

Вид операції	Час операції, хв
4PLS, n = 53	42,83 ± 16,97
SILS, n = 50	36,60 ± 14,37
LCHLT, n = 33	61,06 ± 13,27
Загалом у групах, n = 136	44,96 ± 17,85
P 4PLC vs SILC	0,039
P 4PLC vs LCLT	0,001
P SILC vs LCLT	0,001

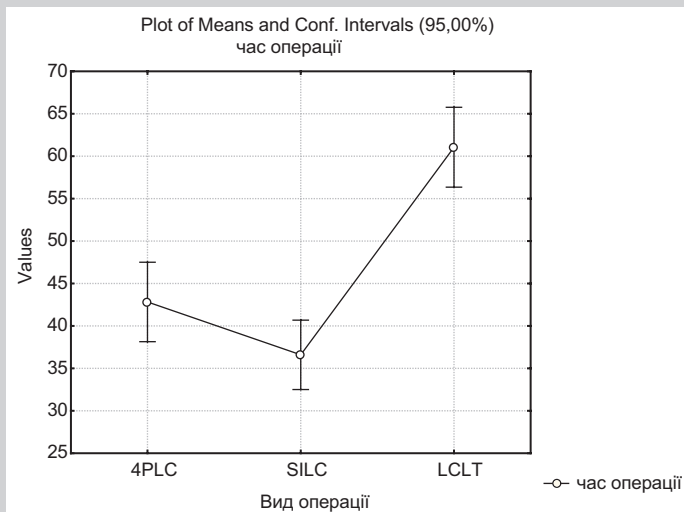


Рис. 1. Середня тривалість оперативних втручань на жовчному міхурі у хворих на холециститіаз.

та першої групи (4PLC) – 81,8 % (27) проти 66 % (35),  $p = 0,111$ .

Противопоказання до лапароскопічної холецистолітомії:

- дані ультразвукового дослідження жовчовивідних шляхів: наявність деформацій, аномалій форми та положення жовчного міхура, тришарової стінки жовчного міхура, понад 3 каменів у жовчному міхурі, холедохолітазу; порушена моторно-евакуаторна функція жовчного міхура;

- дані лабораторних досліджень: наявність прискореної ШОЕ, лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву, цитолізу;

- інтраопераційні дані – наявність ознак перихолециститу, холестерозу, набряку стінки жовчного міхура, внутрішньочеревних злук у зоні жовчного міхура.

Аналізували тривалість оперативного втручання, терміни активізації після операції, терміни перебування у стаціонарі, тривалість гіпертермії, наявність інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica версія 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Гіпотезу щодо нормальності розподілу кількісних показників аналізували з використанням Shapiro–Wilk test. Показники кількісних ознак наведені у вигляді середнього арифметичного (M) і стандартного відхилення (SD) за умов нормального розподілу або медіани (Me) та міжквартильного розмаху ( $Q_{25}; Q_{75}$ ) у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак подано у вигляді абсолютних і відносних частот. Різницю у групах за кількісними показниками визначали методом параметричної статистики (за критерієм Стюдента), непараметричної статистики (за критерієм Wilcoxon); за якісними показниками – критерій  $\chi^2$ . Статистичну розбіжність показників визначали на рівні  $p < 0,05$ , всі тести двосторонні.

## Результати та їх обговорення

Тривалість оперативних втручань на жовчному міхурі наведена в таблиці 3. Середня тривалість лапароскопічної чотирипортової холецистектомії становила 42,83 ± 16,97 хвилини та була вірогідно більша за середню тривалість SILC (36,60 ± 14,37 хвилини), ( $p = 0,039$ ), але коротшою за середню тривалість лапароскопічної холецистолітомії (61,06 ± 13,27 хвилини), ( $p = 0,001$ ).

Середня тривалість лапароскопічної холецистолітомії становила 61,06 ± 13,27 хвилини, що було достовірно більше тривалості лапароскопічної чотирипортової холецистектомії (42,83 ± 16,97 хвилини), ( $p = 0,001$ ) та однопортової холецистектомії (36,60 ± 14,37 хвилини), ( $p = 0,001$ ).

Дані, що одержали, збігаються з результатами Yang Zhang et al. (2016) [11]. У цьому дослідженні тривалість ендоскопічно-лапароскопічної холецистолітомії становила 56,3 ± 12,2 хвилини, а лапароскопічної холецистектомії – 53,4 ± 10,9 хвилини, різниця статистично невірогідна ( $p = 0,88$ ).

Аналізуючи тривалість перебування хворих на стаціонарному етапі лікування залежно від застосованого виду втручання на жовчному міхурі, встановили (табл. 4). Найменша тривалість стаціонарного перебування – у хворих групи LCLT (рис. 2).

Дві доби після операції в лікарні перебували 9,1 % (3/33) хворих групи LCLT і 3,78 % (2/53) хворих групи 4PLC. Мінімальна кількість днів перебування у стаціонарі при застосуванні SILC становила 3 доби. На третю добу після операції лікарню залишили 45,28 % (24) хворих групи 4PLC, 46 % (23) осіб групи SILC та 42,42 % (14) пацієнтів групи LCLT, різниця статистично невірогідна. На четверту добу зі стаціонару виписали 20,75 % (11) хворих групи 4PLC, 40 % (20) пацієнтів групи SILC і 33,33 % (11)



хворих групи LCLT. Отже, в перші чотири доби після оперативних втручань на жовчному міхурі з лікарні виписано 79,41 % (108/136) хворих. У групі LCLT максимальна тривалість стаціонарного перебування хворого після операції становила 8 днів, а при 4PLC та SILC – 14 днів. Усіх хворих у задовільному стані виписали зі стаціонару.

Період гіпертермії після оперативних втручань не залежав від виду операції ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість післяопераційної гіпертермії не перевищувала 1 доби при всіх видах операцій (рис. 3).

У 42,6 % (58) від загальної кількості прооперованих підвищення температури не спостерігали: у 23 хворих групи 4PLC, 21 пацієнта групи SILC і 14 осіб групи LCLT (табл. 5).

Підвищення температури протягом першої доби тривало у 32,4 % (44) хворих, а протягом двох перших днів ще у 14,7 % (20) пацієнтів. Отже, в переважній більшості хворих на холециститіаз – 89,7 % (122) – протягом перших 48 годин після операції спостерігали нормалізацію температури тіла. Гіпертермія на третю добу після операції була наявна у 3 хворих групи 4PLC, у 2 пацієнтів групи SILC та у 3 осіб із групи LCLT. У групі 4PLC ще в 1 хворого підвищення температури спостерігали до четвертої доби, а в ще 1 пацієнта – до п'ятої післяопераційної доби. У групі SILC гіпертермія була наявна ще в 1 хворого на четверту добу, в 1 пацієнта – на п'яту, і в 1 хворого – на шосту післяопераційну добу. У групі LCLT тільки в 1 хворого гіпертермію спостерігали до п'ятої післяопераційної доби. Отже, за кількістю хворих із гіпертермією понад 48 годин після операцій на жовчному міхурі групи 4PLC SILC та LCLT вірогідно не розрізнялись.

Аналогічні дані отримали Yang Zhang et al. (2016) [11]. Метою ретроспективного аналізу стало порівняння ендоскопічно-лапароскопічної холецистолітомії (ELC) і лапароскопічної холецистектомії (LC) у пацієнтів із холециститіазом. Проаналізували 251 випадок, серед них 107 хворих на холециститіаз, яким виконано ELC, і 144 пацієнти з холециститіазом, які перенесли LC. Порівнюючи ELC і LC, автори не отримали істотної різниці за тривалістю оперативного втручання ELC ( $56,3 \pm 12,2$  хвилини) та LC ( $53,4 \pm 10,9$  хвилини), ( $p = 0,88$ ) та витратами ( $p > 0,05$ ). Крововтрата була значно менша ( $p < 0,0001$ ) під час операції ELC ( $14,2 \pm 6,5$  мл) порівняно з LC ( $34,6 \pm 13,3$  мл). У пацієнтів, яким виконали ELC, були скорочені терміни відновлення ( $p < 0,0001$ ) та перебування в лікарні: ELC ( $2,12 \pm 1,20$  доби) проти LC ( $4,1 \pm 1,7$  доби), ( $p < 0,05$ ). Крім того, спостерігали вірогідне ( $p < 0,01$ ) зниження частоти виникнення диспепсії та діареї при ELC (2,38 %) порівняно з LC (17,2 %). Слід відзначити, що ELC суттєво знизила рецидив каменеутворення порівняно з LC. Рецидивність холелітазу при ELC становила 16,67 %, з них 5,95 % внаслідок утворення каменів у жовчному міхурі та 10,71 % – одночасного утворення каменів у загальному жовчному протоку та в жовчному міхурі. Рецидив каменеутворення в загальному жовчному протоку при LC становив 23,66 %. У хворих, яким виконано ELC, скоротлива функція жовчного міхура була близькою до норми ( $p < 0,05$ ), а товщина стінок жовчного міхура істотно знизилась ( $p < 0,001$ ) [11].

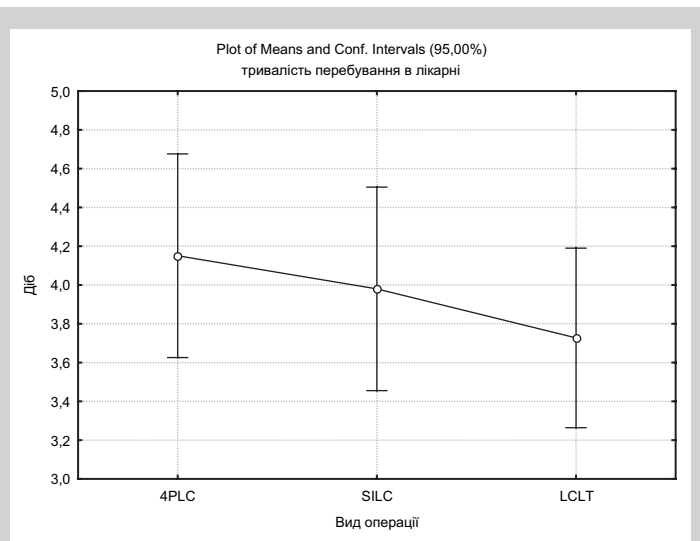


Рис. 2. Середня тривалість стаціонарного перебування хворих на холециститіаз залежно від виду оперативного втручання на жовчному міхурі.

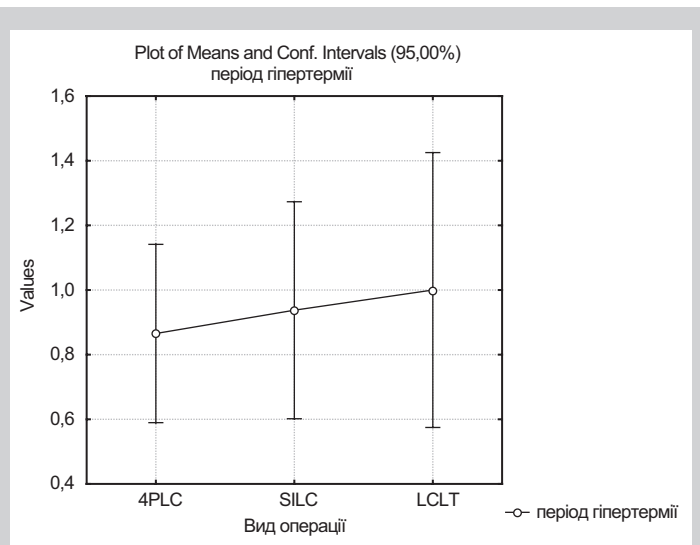


Рис. 3. Середня тривалість гіпертермії в післяопераційному періоді залежно від виду втручання на жовчному міхурі.

В іншому метааналізі Ye L. et al. (2015) [10] також продемонстровано переваги ендоскопічної мінімально-інвазивної холецистолітомії (EMIC) перед лапароскопічною холецистектомією (LC).

Для аналізу дослідники обрали 14 РКД (2030 пацієнтів). Автори не отримали суттєвої різниці за тривалістю оперативних втручань між EMIC і LC. Але втручання EMIC показало значно меншу кількість втраченої крові (WMD -23.45; 95 % ДІ -30.34; -16.55;  $Z = 6.66$ ;  $p < 0,00001$ ) порівняно з LC. У групі EMIC спостерігали скорочення часу відновлення (WMD -14.11; 95% ДІ -18.34; -9.88;  $Z = 6.53$ ;  $p < 0,00001$ ) і перебування в лікарні (WMD -1.31; 95% ДІ -1.91; -0.71;  $Z = 4.29$ ;  $p < 0,00001$ ). EMIC показали зменшення частки ускладнень (ВШ -0.14, 95 % ДІ -0.09 до -0.21;  $Z = 8.53$ ;  $p < 0,00001$ ) порівняно з LC. За двома процедурами дослідники не отримали вірогідної різниці за рецидивами утворення каменів, однак істотно

Таблиця 4. Тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні залежно від виду оперативного втручання на жовчному міхурі, % (n)

Показник	Діб	4PLC	SILC	LCLT	Всього
Питома вага у своїй групі	2	3,77 % (2)	0,00 % (0)	9,09 % (3)	5
Питома вага від загальної кількості хворих		1,47 %	0,00 %	2,21 %	3,68 %
Питома вага у своїй групі	3	45,28 % (24)	46,00 % (23)	42,42 % (14)	61
Питома вага від загальної кількості хворих		17,65 %	16,91 %	10,29 %	44,85 %
Питома вага у своїй групі	4	20,75 %	40,00 % (20)	33,33 % (11)	42
Питома вага від загальної кількості хворих		8,09 %	14,71 %	8,09 %	30,88 %
Питома вага у своїй групі	5	15,09 % (8)	8,00 % (4)	6,06 % (2)	14
Питома вага від загальної кількості хворих		5,88 %	2,94 %	1,47 %	10,29 %
Питома вага у своїй групі	6	7,55 % (4)	2,00 % (1)	3,03 % (1)	6
Питома вага від загальної кількості хворих		2,94 %	0,74 %	0,74 %	4,41 %
Питома вага у своїй групі	7	3,77 % (2)	0,00 % (0)	3,03 % (1)	3
Питома вага від загальної кількості хворих		1,47 %	0,00 %	0,74 %	2,21 %
Питома вага у своїй групі	8	1,89 % (1)	0,00 % (0)	3,03 % (1)	2
Питома вага від загальної кількості хворих		0,74 %	0,00 %	0,74 %	1,47 %
Питома вага у своїй групі	10	0,00 % (0)	2,00 % (1)	0,00 % (0)	1
Питома вага від загальної кількості хворих		0,00 %	0,74 %	0,00 %	0,74 %
Питома вага у своїй групі	14	1,89 % (1)	2,00 % (1)	0,00 % (0)	2
Питома вага від загальної кількості хворих		0,74 %	0,74 %	0,00 %	1,47 %
Загальна кількість у групах		38,97 % (53)	36,76 % (50)	24,26 % (33)	100,00 % (136)

Таблиця 5. Тривалість гіпертермії в післяопераційному періоді залежно від виду оперативного втручання на жовчному міхурі, % (n)

Тривалість гіпертермії, діб	4PLC, n = 53	SILC, n = 50	LCLT, n = 33	Row
Відсутня	43,4 % (23)	42,0 % (21)	42,4 % (14)	42,6 % (58)
Одна	33,9 % (18)	30,0 % (15)	33,3 % (11)	32,4 % (44)
Дві	13,2 % (7)	18,0 % (9)	12,1 % (4)	14,7 % (20)
Три	5,7 % (3)	4,0 % (2)	9,1 % (3)	5,9 % (8)
Чотири	1,9 % (1)	2,0 % (1)	0	1,5 % (2)
П'ять	1,9 % (1)	2,0 % (1)	3 % (1)	2,2 % (3)
Шість	0	2,0 % (1)	0	0,7 % (1)
Усього	53	50	33	100,0 % (136)

знижується частота рецидивів утворення жовчних каменів у хворих, яким виконано ЕМІС, порівняно зі звичайною холецистолітомією.

У дослідженні Yu-Yan Tan et al. (2014) [8] доведено, що у хворих, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію, функція жовчного міхура не зазнала впливу, а частота рецидивів утворення каменів була доволі низькою. У 61 випадку видалення каменів із жовчного міхура останній зберігався без будь-яких ускладнень. Тільки в 4 випадках дослідники перейшли на лапароскопічну холецистектомію через крихітні камені, що блокували жовчовивідні шляхи. Відсоток успішних холецистолітомій дорівнював 93,8 %. Наступне спостереження включало клінічне оцінювання та ультразвукове дослідження кожні 6 місяців після операції. Пацієнти з передопераційними симптомами були без симптомів, функція жовчного міхура добре збережена. Загальний відсоток рецидиву утворення каменів становив 4,92 % при середній тривалості спостереження 26 місяців (діапазон – від 6 до 40 місяців).

У дослідженні Howard D. P. J. et al. (2011) [3] здійснено аналіз імовірних причин затримки на стаціонарному етапі лікування понад 48 годин хворих, яким виконано лапароскопічну холецистектомію. Вивчили 776 випадків холецистектомій, з них у 8 % (62) перебували в лікарні понад 2 доби. Автори не встановили вплив показників віку, статі, індексу маси тіла, куріння, супутніх захворювань, ургентності оперативних втручань,

ступеня анестезіологічного ризику (ASA) на тривалість перебування у стаціонарі. Поряд з тим холецистектомії з приводу гострого холецистити (45,2 % проти 21,0 %,  $p < 0,01$ ), більша тривалість оперативних втручань (90 хвилин проти 60 хвилин,  $p < 0,001$ , MWU-тест), частіша конверсія до відкритих втручань (30,6 % проти 0,0 %), підтікання жовчі (45,2 % проти 1,6 %), пізні видалення дренажів, неадекватний контроль болю (11,3 % проти 4,8 %) та ранні післяопераційні ускладнення (42,9 % проти 16,2 %) вірогідно частіше призводили до подовження терміну перебування у стаціонарі. Найбільш значущими ускладненнями у хворих, які перебували у стаціонарі понад 48 годин після лапароскопічної холецистектомії, були підтікання жовчі (8,1 %), післяопераційна нудота та блювота (8,1 %).

## Висновки

1. Лапароскопічна холецистолітомія дає можливість зберегти жовчний міхур і запобігти розвитку постхолецистектомічного синдрому у хворих на холецистолітаз, зменшити кількість післяопераційних ускладнень і скоротити терміни стаціонарного перебування пацієнтів.

2. Зменшення рецидивів утворення каменів жовчовивідних шляхів після операцій на жовчному міхурі асоціюється з органозберігальними втручаннями, а саме холецистолітомією.

## Список літератури

- [1] Fathy O. Laparoscopic cholecystectomy: a report on 2000 cases / O. Fathy, M.A. Zeid, T. Abdallah // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 50. – P. 967–971.
- [2] Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review / T.C. Hall, A.R. Dennison, D.K. Bilku, et al. // *Archives of Surgery*. – 2012. – Vol. 147(7). – P. 657–666.
- [3] Factors associated with prolonged hospital stay following planned day-case laparoscopic cholecystectomy: General 0032 / D.P.J. Howard, J. Isherwood, Y. Jabri, et al. // *British Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 98. – P. 139.
- [4] Jaunoo S.S. Postcholecystectomy syndrome (PCS) / S.S. Jaunoo, S. Mohandas, L.M. Almond // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8. – P. 15–17.
- [5] Spectrum of Biliary and Nonbiliary Complications After Laparoscopic Cholecystectomy: Radiologic Findings / J.Y. Kim, K.W. Kim, C.S. Ahn, et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – Vol. 191. – Issue 3. – P. 783–789.
- [6] Lohan D. Imaging of the complications of laparoscopic cholecystectomy / D. Lohan, S. Walsh, R. McLoughlin, J. Murphy // *Eur Radiol.* – 2005. – Vol. 15. – Issue 5. – P. 904–912.
- [7] Lum Y.W. Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era / Y.W. Lum, M.G. House, A.J. Hayanga, M. Schweitzer // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* – 2006. – Vol. 16(5). – P. 482–485.
- [8] A New Strategy of Minimally Invasive Surgery for Cholecystolithiasis: Calculi Removal and Gallbladder Preservation / Y.-Y. Tan, G. Zhao, D. Wang, et al. // *Digestive Surgery*. – 2013. – Vol. 30(4). – P. 466–471.
- [9] Thurley P.D. Laparoscopic cholecystectomy: postoperative imaging / P.D. Thurley, R. Dhingra // *AJR*. – 2008. – Vol. 191. – Issue 3. – P. 794–801.
- [10] Endoscopic minimal invasive cholecystolithotomy vs laparoscopic cholecystectomy in treatment of cholecystolithiasis in China: a meta-analysis / L. Ye, J. Liu, Y. Tang, et al. // *Int J Surg.* – 2015. – Vol. 13. – P. 227–238.
- [11] Endoscopic-Laparoscopic Cholecystolithotomy in Treatment of Cholecystolithiasis Compared With Traditional Laparoscopic Cholecystectomy / Y. Zhang, J. Peng, X. Li, M. Liao // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2016. – Vol. 26(5). – P. 377–380.
- [12] Gallstone recurrence after successful percutaneous cholecystolithotomy: a 10-year follow-up of 439 cases / Y.P. Zou, J.D. Du, W.M. Li, et al. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2007. – Vol. 6. – P. 199–203.

## References

- [1] Fathy, O., Zeid, M. A., Abdallah, T., Fouad, A., Eleinien, A. A., el-Hak, N. G., et al. (2003) Laparoscopic cholecystectomy: a report on 2000 cases. *Hepatogastroenterology*, 50(52), 967–971.
- [2] Hall, T. C., Dennison, A. R., Bilku, D. K., Metcalfe, M. S., & Garcea, G. (2012) Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review. *Archives of Surgery*, 147(7), 657–666. doi: 10.1001/archsurg.2012.814.
- [3] Howard, D. P. J., Isherwood, J., Jabri, Y., Saunders, R., & Phillips, D. (2011) Factors associated with prolonged hospital stay following planned day-case laparoscopic cholecystectomy: General 0032. *British Journal of Surgery*, 98, 139.
- [4] Jaunoo, S. S., Mohandas, S., & Almond, L. M. (2010) Postcholecystectomy syndrome (PCS). *Int. J. Surg.*, 8, 15–17. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.10.008.
- [5] Kim, J. Y., Kim, K. W., Ahn, C. S., Hwang, S., Lee, Y. J., Shin, Y. M., & Lee, M. G. (2008) Spectrum of Biliary and Nonbiliary Complications After Laparoscopic Cholecystectomy: Radiologic Findings. *American Journal of Roentgenology*, 191(3), 783–789. doi: 10.2214/AJR.07.3602.
- [6] Lohan, D., Walsh, S., McLoughlin, R., & Murphy, J. (2005) Imaging of the complications of laparoscopic cholecystectomy. *Eur Radiol.*, 15(5), 904–912. doi: 10.1007/s00330-004-2519-6.
- [7] Lum, Y. W., House, M. G., Hayanga, A. J., & Schweitzer, M. (2006) Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, 16(5), 482–485. doi: 10.1089/lap.2006.16.482.
- [8] Tan, Y.-Y., Zhao, G., Wang, D., Wang, J.-M., Tang, J.-R., & Ji, Z.-L. (2013) A New Strategy of Minimally Invasive Surgery for Cholecystolithiasis: Calculi Removal and Gallbladder Preservation. *Digestive Surgery*, 30(4–6), 466–471. doi: 10.1159/000357823.
- [9] Thurley, P. D., & Dhingra, R. (2008) Laparoscopic cholecystectomy: postoperative imaging. *AJR*, 191(3), 794–801. doi: 10.2214/AJR.07.3485.
- [10] Ye, L., Liu, J., Tang, Y., Yan, J., Tao, K., Wan, C., & Wang, G. (2015) Endoscopic minimal invasive cholecystolithotomy vs laparoscopic cholecystectomy in treatment of cholecystolithiasis in China: a meta-analysis. *Int J Surg.*, 13, 227–238. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.12.014.

## Відомості про авторів:

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Сиволап Д. В., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Клименко В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Сиволап Д. В., аспирант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Klimenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Syvolap D. V., MD, Postgraduate Student, Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 22.01.2018

Прийнята до друку / Accepted: 04.02.2018

# Прогностичне значення шкали CLIF-C-ACLF щодо короткострокової смертності при алкогольному цирозі

Н. Г. Вірстюк<sup>1</sup>, Н. О. Сливка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна, <sup>2</sup>ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** алкогольний цироз печінки, смертність, шкала CLIF-C-ACLF.

**Запорізький медичний журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 178–181

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2018.2.124935

**E-mail:**  
if\_dermven@ukr.net,  
slyvkanataliia@gmail.com

Поняття гострої-на-хронічну печінкової недостатності (ГХПН) охоплює гостре погіршення функції печінки в пацієнтів із алкогольним цирозом печінки (АЦП), викликане вторинними або позапечінковими провокуючими чинниками – преципітуючими факторами (ПФ), як-от інфекціями, що призводять до дисфункції органів-мішеней. Шкала CLIF-C-ACLF враховує число таких декомпенсованих органів/систем і рекомендована для прогнозування результату в пацієнтів з АЦП.

**Мета роботи** – порівняти діагностичну значущість шкали Child-Pugh і шкали CLIF-C-ACLF для прогнозування короткострокової смертності в пацієнтів з АЦП.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізували клінічні дані 150 пацієнтів з АЦП, яких поділили на 2 групи залежно від наявності/відсутності ПФ за 3 місяці до смерті: I група (n = 83) – без ПФ (ХПН), II група (n = 67) – із ПФ (ГХПН). Оцінюючи тяжкість АЦП, використовували шкали Child-Pugh і CLIF-C-ACLF. Як преципітуючі фактори враховували інфекційні ускладнення.

**Результати.** Під час прогнозування короткострокової смертності в 1 групі для шкали Child-Pugh отримали результати: чутливість – 100 % (95 % ДІ 58,9–100), специфічність – 38,9 % (95 % ДІ 30,9–47,4). Використовуючи критерії шкали CLIF-C-ACLF, встановили: чутливість – 100 % (95% ДІ 58,9–100), специфічність – 93,75 % (95 % ДІ 88,5–97,1). Під час прогнозування госпітальної смертності у II групі пацієнтів для шкали Child-Pugh отримали такі результати: чутливість – 100 % (95 % ДІ 54,1–100), специфічність – 29,5 % (95 % ДІ 18,5–42,6). Використовуючи критерії шкали CLIF-C-ACLF, визначили: чутливість – 100 % (95 % ДІ 58,9–100), специфічність – 88,5 % (95 % ДІ 77,8–95,2). Площа під ROC кривою для шкали CLIF-C-ACLF відповідала моделі відмінної якості в I і II групах – 0,99 і 0,97 відповідно. Цей показник був вищим порівняно з традиційною шкалою Child-Pugh і в загальній групі пацієнтів з АЦП, і у групі пацієнтів з АЦП і ПФ (p = 0,012 і p = 0,015 відповідно).

**Висновки.** Діагностична значущість шкали CLIF-C для прогнозування короткострокової смертності пацієнтів з АЦП є вищою порівняно зі шкалою Child-Pugh, особливо для пацієнтів із гострою декомпенсацією АЦП на тлі впливу преципітуючих факторів.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, смертность, шкала CLIF-C-ACLF.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 178–181

## Прогностическое значения шкалы CLIF-C-ACLF по краткосрочной смертности при алкогольном циррозе

Н. Г. Вирстюк, Н. А. Сливка

Понятие острой-на-хроническую печеночной недостаточности (ОХПН) охватывает острое ухудшение функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени (АЦП), вызванное вторичными или внепеченочными провоцирующими факторами – преципитирующими факторами (ПФ), а именно инфекциями, приводящими к дисфункции органов-мишеней. Шкала CLIF-C-ACLF учитывает число таких декомпенсированных органов/систем и рекомендована для прогнозирования исхода у пациентов с АЦП.

**Цель работы** – сравнить диагностическую значимость шкалы Child-Pugh и шкалы CLIF-C-ACLF для прогнозирования краткосрочной смертности у пациентов с АЦП.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы клинические данные 150 пациентов с АЦП, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия ПФ за 3 месяца до смерти: I группа (n = 83) – без ПФ (ХПН), II группа (n = 67) – с ПФ (ГХПН). При оценке тяжести АЦП использовали шкалы Child-Pugh и CLIF-C-ACLF. В качестве ПФ учитывали инфекционные осложнения.

**Результаты.** При прогнозировании краткосрочной смертности в I группе для шкалы Child-Pugh получены результаты: чувствительность – 100 % (95 % ДИ 58,9–100), специфичность – 38,9 % (95 % ДИ 30,9–47,4). При использовании критериев шкалы CLIF-C-ACLF чувствительность составила 100 % (95 % ДИ 58,9–100), специфичность – 93,75 % (95 % ДИ 88,5–97,1). При прогнозировании госпитальной смертности во II группе пациентов для шкалы Child-Pugh получены следующие результаты: чувствительность – 100 % (95% ДИ 54,1–100), специфичность – 29,5 % (95 % ДИ 18,5–42,6). При использовании критериев шкалы CLIF-C-ACLF чувствительность составила 100 % (95 % ДИ 58,9–100), специфичность – 88,5 % (95 % ДИ 77,8–95,2). Площадь под ROC кривой для шкалы CLIF-C-ACLF отвечала модели отличного качества в I и II группе – 0,99 и 0,97 соответственно. Данный показатель был выше по сравнению с традиционной шкалой Child-Pugh и в общей группе пациентов с АЦП, и в группе пациентов с АЦП и ПФ (p = 0,012 и p = 0,015 соответственно).

**Выводы.** Диагностическая значимость шкалы CLIF-C для прогнозирования краткосрочной смертности пациентов с АЦП выше по сравнению со шкалой Child-Pugh, особенно для пациентов с острой декомпенсацией АЦП на фоне влияния преципитирующих факторов.



## Prognostic value of CLIF-C-ACLF scale for short-term mortality in alcoholic cirrhosis

N. H. Virstiuik, N. O. Slyvka

**Introduction.** The concept of acute-on-chronic liver failure (ACLF) covers the acute deterioration of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC) caused by secondary or extrahepatic provoking factors – precipitating factors (PF), leading to dysfunction of target organs. Scale CLIF-C-ACLF takes into account the number of decompensated organs/systems and is recommended for predicting outcome in patients with ALC.

**Objective** – to compare the diagnostic value of Child-Pugh scale and CLIF-C-ACLF scale for predicting short-term mortality (STMP) in patients with ALC.

**Materials and methods.** Clinical data of 150 patients with ALC were analyzed retrospectively. Enrolled patients were divided into 2 groups according to the presence/absence of PF 3 months prior to the death: I group (n = 83) – without PF (CLF), II group (n = 67) – with PF (ACLF). To assess the ALC severity we used Child-Pugh scale and CLIF-C-ACLF scale. Infectious complications were considered as PF.

**Results.** The sensitivity of STMP on the Child-Pugh scale in group I was 100% (95% CI 58.9–100), specificity – 38.9% (95% CI 30.9–47.4). The sensitivity on the CLIF-C-ACLF scale was 100% (95% CI 58.9–100), specificity – 93.75% (95% CI 88.5–97.1). The sensitivity of STMP on the Child-Pugh scale in group II was 100% (95% CI 54.1–100), specificity – 29.5% (95% CI –42.6 to 18.5). The sensitivity of STMP on the CLIF-C-ACLF scale in group II was 100% (95% CI 58.9–100), specificity – 88.5% (95% CI 77.8–95.2). The area under the ROC curve for the scale CLIF-C-ACLF corresponded to the model of excellent quality in groups I (0.99) and II (0.97) and was higher than for Child-Pugh scale in both groups (P = 0.012 and P = 0.015 respectively).

**Conclusions:** The diagnostic value of CLIF-C-ACLF scale for predicting short-term mortality in patients with ALC is higher than Child-Pugh, especially for acute decompensated ALC caused by precipitating factors.

**Key words:**  
alcoholic liver  
cirrhosis, mortality,  
CLIF-C-ACLF scale.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 178–181

Останнім часом все більшого визнання набуває поняття гострої-на-хронічну печінкової недостатності (ГХПН) (Acute-on-chronic liver failure – ACLF), що охоплює гостре погіршення функції печінки в пацієнтів із цирозом, тобто розвиток фульмінантного гепатиту, котре викликане вторинним щодо вже наявного uszkodженням печінки або позапечінковими провокувальними чинниками – преципітуючими факторами (ПФ), як-от інфекціями, що призводять до дисфункції органів-мішеней.

У деяких випадках неможливо чітко ідентифікувати жодного ПФ. Хоча точна патофізіологія розвитку ГХПН ще перебуває на стадії вивчення, нерегульована запальна відповідь вважається одним з основних таких факторів. Характерною особливістю ГХПН є швидке прогресування, потреба в підтримці багатьох систем органів і високий рівень короткострокової та середньострокової смертності в перспективі – 50–90% [2]. Визначення ГХПН ще перебувають у процесі розробки, але є два його варіанти, що розроблені на відповідних консенсусах [7]. Перше визначення висунуто Азіатсько-Тихоокеанською асоціацією з вивчення захворювань печінки: «Гостре ураження печінки, яке проявляється жовтяницею та коагулопатією, що протягом перших 4 тижнів ускладнюється асцитом та/або енцефалопатією в пацієнта з раніше наявним/діагностованим хронічним захворюванням печінки» [8]. Друге визначення ГХПН сформульовано на монотематичному симпозиумі Європейської асоціації з вивчення печінки EASL-AASLD: «Гостре погіршення наявного раніше хронічного захворювання печінки, що зумовлене преципітуючим фактором і пов'язане з підвищеною смертністю протягом наступних 3 місяців унаслідок поліорганної недостатності» [6].

У процесі дослідження прогностичної цінності шкал Child-Pugh і MELD (Model of End Stage Liver Disease) в пацієнтів з алкогольним цирозом печінки (АЦП) виявили: ці інструменти є менш точними, ніж шкали оцінювання поліорганної недостатності SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) та APACHE (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation) [6,9]. Для опису патофізіології та клінічних категорій цих складних пацієнтів може

бути корисною концепція, схожа на концепцію PIRO (predisposition, infection (or insult), response and organ dysfunction) при сепсисі (схильність, предрисозиція), інфекції/запаленні, поліорганній недостатності [1,3].

Нині в клінічній практиці для оцінювання ступеня тяжкості АЦП найчастіше користуються прогностичною моделлю шкали Child-Pugh, для визначення показань до трансплантації печінки можливе використання шкали MELD [4]. Основним результатом вивчення синдрому ГХПН є створення модифікованої шкали CLIF-C-ACLF (Chronic Liver Failure-Consortium-Acute-on-Chronic Liver Failure) для стратифікації європейських пацієнтів з АЦП (за даними дослідження CANONIC, 2013) [8]. Шкала CLIF-C-ACLF враховує число декомпенсованих органів/систем (печінка, нирки, головний мозок, коагуляція, кровообіг, легені) та рекомендована для прогнозування результату в пацієнтів з АЦП [5].

### Мета роботи

Порівняти діагностичну значущість шкали Child-Pugh і шкали CLIF-C-ACLF для прогнозування короткострокової смертності в пацієнтів з АЦП.

### Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували клінічні дані 150 пацієнтів з АЦП, які госпіталізовані в гастроентерологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці в період із січня 2013 до серпня 2016 р. Середній вік пацієнтів на момент залучення в дослідження становив  $42,34 \pm 12,57$  року; середня тривалість перебігу АЦП –  $3,50 \pm 1,54$  року; середній стаж зловживання алкоголем –  $8,42 \pm 3,53$  року; розподіл за статтю: 79,6% (n = 119) чоловіків, 20,4% (n = 31) жінок (p < 0,05).

Діагноз за життя встановлювали на підставі даних лабораторно-інструментальних методів дослідження, на автопсії – на підставі макро- і мікроморфологічних ознак з урахуванням клінічних даних. Як ПФ враховували інфекційні ускладнення (спонтанний бактеріальний перитоніт

**Таблиця 1.** Структура преципітуючих факторів у госпіталізованих пацієнтів із алкогольним цирозом печінки

Інфекційні ускладнення	Частка у структурі інфекційних ускладнень, n = 67		Частка в загальній групі пацієнтів з АЦП, n = 150 (%; 95 % ДІ)
	Абс.	%	
Спонтанний бактеріальний перитоніт	6	8,9	4,0 (4,0–21,5)
Сечові інфекції	24	35,8	16,0 (14,4–27,9)
Пневмонія	16	23,9	10,7 (10,5–22,7)
Сепсис	1	1,5	0,7 (0–3,6)
Бактеріємія	6	8,9	4,0 (7,7–38,6)
Бешиха	4	5,9	2,7 (0,7–6,6)
Інше	10	14,9	6,7 (3,7–12,7)

**Таблиця 2.** Ступінь дисфункції органів/систем в обстежених за шкалою CLIF-C-ACLF

Показник, одиниці вимірювання		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Білірубін (мг/дл)	I гр (n = 83)	1,20 ± 0,34	3,20 ± 1,72	7,50 ± 2,67	12,50 ± 2,74
	II гр (n = 67)	1,90 ± 0,35	5,80 ± 0,95*	10,90 ± 1,55*	14,60 ± 1,68*
Креатинін (мг/дл)	I гр (n = 83)	1,20 ± 0,41	2,80 ± 0,65	3,50 ± 0,69	5,10 ± 0,89
	II гр (n = 67)	1,90 ± 0,41	3,50 ± 0,75	4,90 ± 0,78	6,80 ± 0,89*
Ступінь ПЕ	I гр (n = 83)	1	2	3	4
	II гр (n = 67)	1	2	3	4
МНС	I гр (n = 83)	1,10 ± 0,07	1,30 ± 0,11	1,60 ± 0,34	2,6 ± 0,20
	II гр (n = 67)	1,20 ± 0,07	1,50 ± 0,12*	2,50 ± 0,49*	2,90 ± 0,21
Допамін (мкг/кг/хв)	I гр (n = 83)	0	4,50 ± 0,21	10,50 ± 3,35	15,20 ± 4,21
	II гр (n = 67)	0	4,80 ± 0,21	15,50 ± 4,98*	16,70 ± 4,65
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	I гр (n = 83)	365 ± 82	286 ± 71	183 ± 43	85 ± 12
	II гр (n = 67)	335 ± 77*	234 ± 81*	151 ± 63*	72 ± 17*

FiO<sub>2</sub>: фракція кисню в суміші, що вдихається; SpO<sub>2</sub>: сатурація кисню; \*: різниця статистично вірогідна порівняно з показником у I групі.

(СПБ), пневмонію, інфекції сечовидільних шляхів, м'яких тканин та шкіри тощо). Види інфекцій діагностували на підставі стандартних критеріїв.

У групі пацієнтів, які залучені в дослідження (n = 150), ПФ виявлено у 67 (44,4 %; 95 % ДІ 36,46–52,28%), що відповідає результатам більшості дослідників цієї проблеми [5,6]. Відповідно, всіх хворих поділили на 2 групи залежно від наявності/відсутності ПФ за 3 місяці до смерті: I група (n = 83) – без ПФ (ХПН), II група (n = 67) – із ПФ (ГХПН). Оцінюючи тяжкість АЦП, використовували шкали Child-Pugh і CLIF-C-ACLF. Критерії недостатності органів/систем за шкалою CLIF-C-ACLF: з боку печінки – білірубін, нирок – креатинін, головний мозок – печінкова енцефалопатія, коагуляції – міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), кровообігу – використання вазопресорів (допамін), легень – SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [7].

Первинною кінцевою точкою вважали летальний результат від ускладнень АЦП у термін до 28 днів. Для визначення інформативності досліджуваних шкал виконували побудову характеристичних кривих (ROC-криві). Діагностичну значущість методу визначали за висотою розташування характеристичної кривої з визначенням площі під кривою (ППК). За точку поділу (cut off) брали точку, найближчу до перегину графіка. Змінні оцінювали при надходженні до стаціонару та погіршенні стану.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали з використанням пакета програм Statistica 15.0. Для оцінювання різниці між показниками лабораторних, інструментальних чи клінічних параметрів у пацієнтів досліджуваних груп використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Для вимірювання ступеня лінійної залежності між величинами показників у групах використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r) для параметричних

величин і критерій хі-квадрат (χ<sup>2</sup>) для непараметричних. Для більшого оцінювання точності в порівнянні з точковою використовували метод довірчих інтервалів (ДІ) Є. Неймана. Оцінювання функції виживання пацієнтів виконали за методом Каплан–Мейєра. Статистичні дані наведені у форматі M ± σ. Рівень p < 0,05 взяли як статистично значущий.

## Результати та їх обговорення

Вік пацієнтів з АЦП на момент залучення в дослідження – від 28 до 56 років: медіана віку (Me) в I групі становила 42,5 року (Q1 = 33; Q3 = 41); осіб працездатного віку – 51 (61,6 %, 95 % ДІ 53,3–69,4); у групі II Me віку становила 42 роки (Q1 = 32; Q3 = 43); осіб працездатного віку – 42 (62,3 %, 95 % ДІ 54,5–68,7). Розподіл за статтю у групі I – 66 чоловіків (79,5 %), 17 жінок (20,5 %); у групі II – 53 чоловіків (79,1 %), 14 жінок (20,9 %). Залежність частоти ПФ у групі II становила 61 % (95 % ДІ 48,5–72,9) серед чоловіків та 31 % (95 % ДІ 21,3–42,0) серед жінок, відмінності були статистично значущими (χ<sup>2</sup> = 13,81, p < 0,001).

За шкалою Child-Pugh у більшості пацієнтів II групи спостерігали декомпенсований АЦП: клас А – 3 (4,5 %) особи, клас В – 23 (34,3%), клас С – 41 (61,2 %) хворий. Пацієнти I групи за шкалою Child-Pugh мали такий поділ: клас А – 38 (45,8 %), клас В – 27 (32,5 %), клас С – 18 (21,7 %).

За шкалою CLIF-C-ACLF пацієнти I групи мали такий поділ: I – 40 (48,2 %) осіб, II – 25 (30,1 %), III – 12 осіб (14,5 %), IV – 6 осіб (7,2 %) хворих. Пацієнтів II групи за шкалою CLIF-C-ACLF поділили так: I – 3 (4,5 %) особи, II – 19 (29,9 %), III – 27 осіб (40,3 %), IV – 18 (26,9 %) хворих.

Структура встановлених як ПФ інфекційних ускладнень у пацієнтів II групи наведена в таблиці 1.

Спектр найчастіших бактеріальних ускладнень у 150 обстежених був традиційним для АЦП: сечова інфекція – 16,0 % (95 % ДІ 14,4–27,9), пневмонія – 16,7 % (95 % ДІ 10,5–22,7), бактеріємія – 4,0 % (95 % ДІ 7,7–38,6), інфекції шкіри (бешиха) – 2,7 % (95 % ДІ 0,7–6,6). Рідше виявляли інші інфекції (6,7 %): туберкульоз легенів, абсцес легені, абсцес правої гомілки, остеомієліт, пролежні. СБП з урахуванням усіх варіантів встановлений у 6 випадках (10,5 %, 95 % ДІ 4,0–21,5). У II групі спостерігали тяжчий перебіг АЦП за шкалою Child-Pugh порівняно з I групою (клас В – 29,9 %; клас С – 70,1 % проти клас В – 46,4 %; клас С – 53,6 %), відмінності були статистично значущими (χ<sup>2</sup> = 4,30, p = 0,038). Із 67 пацієнтів II групи летальний результат у стаціонарі настав у 6 (8,9 %) випадках. Серед пацієнтів I групи (n = 83) помер 1 (1,2 %) хворий; відмінності були статистично значущими (p = 0,030). Відомо, що прогноз щодо ряду подій при АЦП (зокрема й летального результату) залежить від тяжкості захворювання. Дисфункцію органів/систем визначали за допомогою шкали CLIF-C-ACLF, наявність/відсутність ГХПН оцінювали за діагностичними критеріями, котрі розроблені на підставі результатів дослідження CANONIC (табл. 2).

Слід відзначити, що між групами найбільше відрізнялись показники SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (I, II, III, IV стадії за шкалою CLIF-C-ACLF) і загального білірубину (II, III, IV стадії за шкалою CLIF-C-ACLF), МНС (II, III стадії за шкалою CLIF-C-ACLF) (p < 0,05). Показник дози допаміну, що показує рівень нестабільності гемодинаміки, відрізнявся тільки на III стадії за шкалою CLIF-C-ACLF) (p < 0,05).

На першому етапі виконали порівняльний аналіз

діагностичної значущості шкали Child-Pugh і шкали CLIF-C-ACLF для прогнозування летального результату в загальній групі пацієнтів з АЦП. Під час прогнозування короткострокової смертності в I групі для шкали Child-Pugh отримали такі результати: чутливість – 100 % (95 % ДІ 58,9–100), специфічність – 38,9 % (95 % ДІ 30,9–47,4). Використовуючи критерії шкали CLIF-C-ACLF встановили: чутливість – 100 % (95 % ДІ 58,9–100), специфічність – 93,75 % (95 % ДІ 88,5–97,1). Порівняння площі під кривою (ППК) шкали Child-Pugh і шкали CLIF-C-ACLF для обох груп наведені в таблиці 3.

На другому етапі порівняли діагностичну значущість шкали Child-Pugh і шкали CLIF-C-ACLF для прогнозування летального результату в пацієнтів із ЦП і ПФ – група II (n = 67). Під час прогнозування госпітальної смертності у II групі пацієнтів для шкали Child-Pugh отримали такі результати: чутливість – 100 % (95 % ДІ 54,1–100), специфічність – 29,5 % (95 % ДІ 18,5–42,6). Використовуючи критерії шкали CLIF-C-ACLF, встановили: чутливість – 100 % (95 % ДІ 58,9–100), специфічність – 88,5 % (95 % ДІ 77,8–95,2).

## Висновки

1. Площа під кривою для шкали CLIF-C-ACLF відповідала моделі відмінної якості в загальній групі пацієнтів із АЦП і групи пацієнтів із АЦП і преципітуючим фактором – 0,99 і 0,97 відповідно. Цей показник статистично значущо вищий порівняно з традиційною шкалою Child-Pugh, що продемонстровано і в загальній групі пацієнтів з АЦП, і у групі пацієнтів із АЦП та ПФ (p = 0,012 і p = 0,015 відповідно).

2. Діагностична значущість шкали CLIF-C для прогнозування короткострокової смертності пацієнтів з АЦП є вищою порівняно зі шкалою Child-Pugh. Це зумовлено тим, що шкала CLIF-C-ACLF містить більше параметрів, що показують прогноз для цієї групи пацієнтів. Критерії, що використовуються в цій шкалі, фактично відбивають гостру недостатність відповідної системи/органа, тому шкала CLIF-C-ACLF є чутливішою для пацієнтів із гострою декомпенсацією АЦП на тлі впливу преципітуючих факторів.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення ефективності стратифікації пацієнтів з АЦП згідно зі шкалою CLIF-C-ACLF за сурогатними точками в динаміці лікування.

## Список літератури

- [1] Bunchorntavakul C. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance / C. Bunchorntavakul, N. Chamroonkul, D. Chavalitdharmong // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8(6). – P. 307–321.
- [2] Peng Y. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / Y. Peng, X. Qi, X. Guo // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(8). – P. e2877.
- [3] Karakike E. Infections in severe alcoholic hepatitis / E. Karakike, C. Moreno, T. Gustot // *Ann. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 30(2). – P. 152–160.
- [4] Establishment of a new acute-on-chronic liver failure model / F. Li, L. Miao, H. Sun, et al. // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2017. – Vol. 7(3). – P. 326–333.
- [5] Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure / R. Jalan, F. Saliba, M. Pavesi, et al. // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61(5). – P. 1038–1047.
- [6] Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure / G. Mehta, R. Mookerjee, V. Sharma, R. Jalan // *Liver Int.* – 2015. – Vol. 35(3). – P. 724–734.
- [7] Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation in cirrhosis / R. Moreau, R. Jalan, P. Gines, et al. // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 144(7). – P. 1426–1437.
- [8] Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) / S. Sarin, C.K. Kedarisetty, Z. Abbas, et al. // *Hepatol Int.* – 2014. – Vol. 8. – P. 453–471.

**Таблиця 3.** Порівняння площі під кривою шкал Child-Pugh і CLIF-C-ACLF

Шкала	ППК	95 %ДІ	p
Група 1			
Child-Pugh	0,71	0,63–0,78	0,012
CLIF-C-ACLF	0,99	0,95–0,99	
Група 2			
Child-Pugh	0,66*	0,54–0,77	0,012
CLIF-C-ACLF	0,97	0,89–0,99	

\*: різниця статистично вірогідна порівняно з групою I.

- [9] Solé C. Update on acute-on-chronic liver failure / C. Solé, E. Solà // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 41. – Issue 1. – P. 43–53.

## References

- [1] Bunchorntavakul, C., Chamroonkul, N., & Chavalitdharmong, D. (2016) Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J. Hepatol.*, 8(6), 307–321. doi: 10.4254/wjh.v8.i6.307.
- [2] Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016) Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 95(8), e2877. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
- [3] Karakike, E., Moreno, C., Gustot, T. (2017) Infections in severe alcoholic hepatitis. *Ann Gastroenterol.* 30(2), 152–160. doi: 10.20524/aog.2016.0101.
- [4] Li, F., Miao, L., Sun, H., Zhang, Y., Bao, X., & Zhanga, D. (2017) Establishment of a new acute-on-chronic liver failure model. *Acta Pharm Sin B*, 7(3), 326–333. doi: 10.1016/j.apsb.2016.09.003.
- [5] Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., Amoros, A., Moreau, R., Gines, P., et al. (2014) CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 61(5), 1038–1047. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [6] Mehta, G., Mookerjee, R., Sharma, V., & Jalan, R. (2015) Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 35(3), 724–734. doi: 10.1111/liv.12559.
- [7] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., et al. (2013) CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation in cirrhosis. *Gastroenterol.* 144(7), 1426–1437. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [8] Sarin, S. K., Kedarisetty, C. K., Abbas, Z., Amarapurkar, D., Bihari, C., Chan, A. C. et al. (2014) Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol. Int.*, 8, 453–471. doi: 10.1007/s12072-014-9580-2.
- [9] Solé, C., & Solà, E. (2017) Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol.*, 41(1), 43–53. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.05.012.

## Відомості про авторів:

Вірстюк Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені проф. М. М. Бережницького, ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сливка Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

## Сведения об авторах:

Вирстюк Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины медицинского факультета имени проф. Н. Н. Бережницкого, ВГУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Сливка Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. ухода за больными и высшего медсестринского образования, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

## Information about authors:

Virstiuik N. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry named after Berezhnitsky, Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Slyvka N. O., MD, PhD, Assistant, Department of Patients Care and Higher Nursing Education, Higher Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2017

## Histological research of hepatoprotective activity of tablets Lavaflam in rats with subchronic hepatitis

M. A. Aslanian<sup>1</sup>, L. A. Bobrytska<sup>1</sup>, N. L. Bereznyakova<sup>1</sup>, O. S. Shpychak<sup>1</sup>, V. I. Hrytsenko<sup>1</sup>, T. A. Germanyuk<sup>2</sup>, T. I. Ivko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, <sup>2</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

### Key words:

liver diseases,  
bile duct diseases,  
histology, Lavaflam.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 182–187

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.124940

E-mail:  
shpichak\_oleg@ukr.net,  
germanyuk\_vt@ukr.net

Hepatobiliary system diseases are medical and social problem at the present time. Important issue is the development of a new complex of herbal medicine and its pharmacoeconomic study.

**The purpose** of the work was an experimental substantiation of the hepatoprotective properties of the drug Lavaflam.

**Methods of research:** pharmacological, morphological, histological, methods of mathematical statistics.

**Materials of research.** Experimental pharmacological studies were performed on the white rats weighing 180–220 g. The study was carried out in the Central Research Laboratory (CRL) of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine (Certificate № 023/13 of 05.03.2013) according to the methodological recommendations of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. The rats were divided into four experimental groups: the first group – intact control; the second group – positive pathology – the animals were injected TChM; the third group – animals, received TChM and Lavaflam; the fourth group – animals, received TChM and reference drug Carsil.

**Results.** It has been found that the test drug Lavaflam showed hepatoprotective properties in experimental model of the subchronic hepatitis (diffuse inflammatory liver disease) in rats.

**Conclusions.** Lavaflam, in comparison with Carsil contributed to the elimination and reduction in a number of pathological changes, increased adaptive capacity of hepatocytes, and Lavaflam promoted the physiological regeneration of cells. Relating to the effect of a positive influence on the hepatic parenchyma condition with induced subchronic hepatitis by TChM, the drug Lavaflam was not inferior to the comparison drug Carsil (by the effect on necrotic manifestations), or was superior to the comparison drug Carsil (by the zones of destruction spread, dystrophic changes in hepatocytes).

### Ключові слова:

захворювання  
гепатобіліарної  
системи,  
гістологічні  
дослідження,  
таблетки Лавафлам.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 182–187

## Дослідження гепатозахисної активності таблеток Лавафлам в умовах субхронічного гепатиту у щурів, що викликаний тетрахлорметаном

М. А. Асланян, Л. О. Бобрицька, Н. Л. Березнякова, О. С. Шпичак, В. І. Гриценко, Т. А. Германюк, Т. І. Івко

Захворювання гепатобіліарної системи становлять чималу медико-соціальну проблему. Актуальним питанням є розробка нового комплексного рослинного лікарського засобу та його фармакоекономічна оцінка.

**Мета роботи** – експериментальне обґрунтування гепатопротекторних властивостей препарату Лавафлам.

**Методи дослідження:** фармакологічні, морфологічні, методи математичної статистики.

**Матеріали дослідження.** Експериментальні фармакологічні дослідження виконали на білих щурах масою 180–220 г. Дослідження виконали в Центральній науково-дослідній лабораторії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна (свідоцтво про переатестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.), згідно з методичними рекомендаціями Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України. Щурів, яких включили в дослідження, поділили на 4 експериментальні групи: 1 – інтактний контроль; 2 – позитивна патологія, тваринам вводили тетрахлорметан; 3 – тварини, які отримували тетрахлорметан і Лавафлам; 4 – тварини, які отримували тетрахлорметан і препарат порівняння Карсил.

**Результати.** Встановили, що тестовий препарат Лавафлам показав гепатопротекторні властивості в експериментальній моделі субхронічного гепатиту (дифузного запального захворювання печінки) в щурів.

**Висновки.** Лавафлам сприяє зменшенню ряду патологічних змін, підвищенню адаптаційної здатності гепатоцитів, а також фізіологічній регенерації клітин. За ефектом позитивного впливу на стан печінкової паренхіми при токсичному ураженні її тетрахлорметаном комбінований Лавафлам або не поступався препарату порівняння Карсилу (за впливом на некротичні прояви), або перевищував його (за поширеністю зон деструкцій, вираженістю дистрофічних змін гепатоцитів).

### Ключевые слова:

заболевания  
пищеварительной  
системы,  
гистологические  
исследования,  
таблетки Лавафлам.

## Исследование гепатопротекторной активности таблеток Лавафлам в условиях субхронического гепатита у крыс, вызванного тетрахлорметаном

М. А. Асланян, Л. А. Бобрицкая, Н. Л. Березнякова, О. С. Шпичак, В. И. Гриценко, Т. А. Германюк, Т. И. Ивко

Заболевания гепатобилиарной системы остаются значительной медико-социальной проблемой. Актуальным вопросом является разработка нового комплексного растительного лекарственного средства и его фармакоэкономическая оценка.

**Цель работы** – экспериментальное обоснование гепатопротекторных свойств препарата Лавафлам.



**Методы исследования:** фармакологические, морфологические, методы математической статистики.

**Материалы исследования.** Экспериментальные фармакологические исследования выполнены на белых крысах массой 180–220 г. Исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина (свидетельство о переаттестации № 023/13 от 05.03.2013 г.), в соответствии с методическими рекомендациями Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины. Крысы, включенные в исследование, были разделены на 4 экспериментальные группы: 1 – интактный контроль; 2 – положительная патология, животным вводили тетрахлорметан; 3 группа – животные, которые получали тетрахлорметан и Лавафлам; 4 – животные, которые получали тетрахлорметан и препарат сравнения Карсил.

**Результаты.** По результатам исследований установлено, что тестовый препарат Лавафлам показал гепатопротекторные свойства в экспериментальной модели субхронического гепатита (диффузного воспалительного заболевания печени) у крыс.

**Выводы.** Лавафлам способствует уменьшению ряда патологических изменений, повышению адаптационной способности гепатоцитов, а также физиологической регенерации клеток. По эффекту положительного влияния на состояние печеночной паренхимы при ее токсическом поражении тетрахлорметаном комбинированный препарат Лавафлам либо не уступал препарату сравнения Карсилу (по влиянию на некротические проявления), либо превышал его (по распространенности зон деструкции, выраженности дистрофических изменений гепатоцитов).

Hepatobiliary system diseases are medical and social problem at the present time as the diseases affect people of all countries and are common to all social strata and to all age groups. According to the current data by WHO hepatobiliary pathology has 30 % of the planet population [1]. In Ukraine the incidence of hepatitis has increased by 76.6 % over the past 10 years and prevalence – in 2.2 times. Mortality has doubled over the past 20 years, and 60% of patients are people of working age [1]. Hepatoprotective drugs are used for hepatobiliary pathology treatment regardless of the etiology. At the same time, the preparations of plant origin are played a significant role in this process. These preparations are with following herbs: *Cynara scolymus*, *Silybum marianum*, *Helichrysum arenarium*.

In the Ukrainian pharmaceutical market there is the A05 group of the drugs for treatment of hepatobiliary system diseases according to ATC-classification [2]:

1. A05A – drugs used for biliary pathology (Ursodesoxycholic acid, Allochololum, Artihol, Hepabene, Cholosasum, Chophytol, Species cholagogae, Helichrysum arenarium, Flamin);

2. A05B – drugs used for liver diseases, lipotropic substances (Arginine, Silymarin, Carsil);

3. A05C – drugs used for biliary pathology in combination with lipotropic substances (Hepadif, Eslidine).

A new combined herbal drug Lavaflam was developed under the direction of Doctor of pharmaceutical sciences, associate professor Bobrytskaya L. at the Department of Industrial Technology of Drugs in the National University of Pharmacy, Kharkiv (Ukraine). 1 tablet of Lavaflam contains 50 mg of Flamin and 20 mg of Lavender oil, medical form is tablets 0.6 grams № 50 (Table 1) [3]. Lavaflam will be produced by the pharmaceutical company “Zdorovye” (Kharkiv, Ukraine).

**Table 1.** Composition of the tablets Lavaflam

Composition	g	%
Lavender oil	0.02	3.34
Beta-cyclodextrin	0.27	45.0
Flamin	0.05	8.33
Mannitol	0.20	3.33
Potato starch	0.022	3.67
Sodium croscarmellose	0.03	5.00
Polyethylene glycol 6000	0.002	0.33
Magnesium stearate	0.006	1.00
<b>Total</b>	<b>0.6000</b>	<b>100</b>

Analysis of the literature shows hepatoprotective properties of biologically active substances (flavones, flavonols, flavonones and chalcones, oxicinnamic acids, terpene compounds, glycosides, polysaccharides, alkaloid of coumarin etc.), which are the parts of Lavaflam tablets, and their wide application in hepatology [4]. Lavaflam is predicted to have choleric, antiseptic, antispasmodic, antibacterial, anti-inflammatory effects, to improve the detoxification function of liver, normalize of gallbladder tone, increase biliary tract peristalsis, increase cholagogue activity.

So it made sense to study hepatoprotective properties of Lavaflam tablets and to determine a possibility to use it as a hepatoprotector.

Pharmacological study of the Lavaflam hepatoprotective properties was conducted as a preclinical study on the model of subchronic hepatitis in rats induced by tetrachloromethane (TChM).

**The purpose of the study** was histological evidence of the drug Lavaflam hepatoprotective properties in the experimental model of subchronic hepatitis.

#### Research objectives:

1. Development of experimental model of subchronic hepatitis in rats.

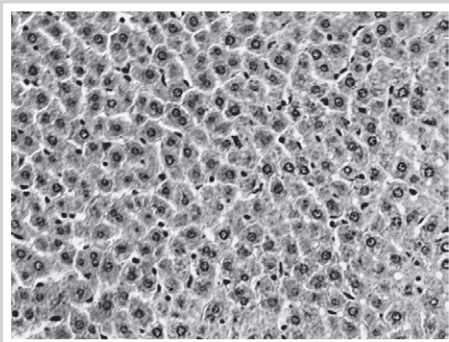
2. Comparison of hepatoprotective properties of Lavaflam and Carsil preparations on the basis of liver cells, portal vein, hepatic artery, hepatic venules, arterioles, sinusoidal hemocapillaries, bile duct epithelium histological examination.

**Object of study:** hepatoprotective properties of Lavaflam tablets.

**Methods of research:** pharmacological, morphological, histological, methods of mathematical statistics.

## Materials of research

Experimental pharmacological studies were performed on the white rats weighing 180–220 g. The study was carried out in the Central Research Laboratory (CRL) of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine (Certificate № 023/13 of 05.03.2013) according to the methodological recommendations of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine [5]. Rats that are included in the study were grown in the vivarium and before the experiment they were acclimated in the room for research during seven days. All studies were performed accordingly with the requirements of the European convention for the protection of



**Fig. 1.** Liver sections from rats of the first group – intact control. The radial direction of hepatic plates is not disturbed, the condition of hepatocytes, local hemodynamics is normal. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .

vertebrate animals used for experimental or other scientific purposes [6].

Study of hepatoprotective activity of Lavaflam tablets was performed on the model of experimental subchronic hepatitis in rats caused by the intragastrically introduced TChM in the form of 50 % oil solution in dose of 0.4 ml/100 g of animal weight during 4 days by dint of metal probe [7].

The drug Lavaflam and the reference drug Carsil (Sopharma, Bulgaria, tablet 22.5 mg, series F45522) that were used for experimental subchronic hepatitis treatment, were studied on the next day after the pathology modeling. Lavaflam and Carsil tablets were administered prophylactically intragastrically once a day for a week prior to the onset of pathology development formation. In the last days of the experiment (7 days) the introduction was continued in the treatment regimen – intragastrically, once a day, for 4 days and 3 days after the formation of pathology. In general, the course of the studied drugs application was 14 days.

The rats were divided into four experimental groups, 10 animals in each: the first group – intact control; the second group – positive pathology – the animals were injected TChM; the third group – animals, received TChM and Lavaflam in a dose of 50 mg/kg body weight of the rats; the fourth group – animals, received TChM and reference drug Carsil in a dose of 50–5 mg/kg body weight of the rats. The doses of Lavaflam and the reference drug Carsil were calculated on the coefficients of species stability by Yu. R. Rybolovlev [8]. All the experiments were carried out according to the requirements of the EC Directions 86/609/EEC November 24, 1986 concerning care and use of laboratory animals.

Histological assessment of the liver morphological state was performed. Histological material was fixed in 10 % solution of neutral formalin and it was embedded in celloidin paraffin. Liver slices were stained with hematoxylin and eosin. Micropreparations were observed with the microscope Granum, microphotographs of images were taken using a digital video camera Granum DSM 310. Photos were processed on a computer Pentium 2.4GHz using the program Toup View.

The degree of liver damage in comparison with the groups of rats – intact control (the first group of animals) and positive pathology (the second group of rats) was taken into account to assess microscopic changes in the liver. Semi-quantitative assessments of the pathological process and the influence of Lavaflam on it were made on the liver slices. The following signs were evaluated: severity of fatty dystrophy, necrotic manifestations and existence of

tissue pattern violation. Sokolovsky's method was taken as the basis for semi-quantitative visual assessment of histochemical changes.

While applying the method of mathematical statistics, the significance level of  $p < 0.05$  was accepted. In order to obtain conclusions when comparing statistical samples of relative variables, after the single-factor analysis of variance (or the Kruskal-Wallis criterion for data not subject to the normal distribution), differences were found between the experimental groups; the Newman-Keils criteria, the Student's criteria for multiple comparisons or Mann-Whitney criterion, for nominal data – Fisher's exact criteria were used. For the mathematical calculations the standard statistical software package Statistica 6.0 was used [9].

## Results and discussion

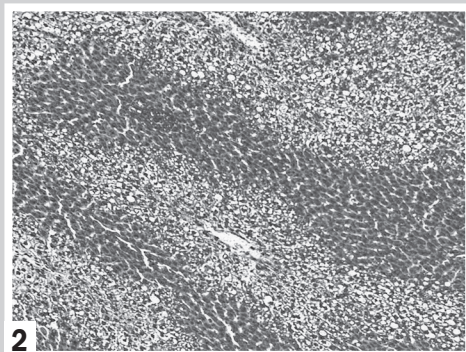
Microscopic examination of experimental animals' liver was performed after autopsy. In animals of intact control (the first group of rats) the liver had not expressive a typical structure segmental pattern of tissue. The segments borders were determined by triads, these zones were narrow. Endothelium conditions of the portal vein, hepatic artery, bile duct terminal branches, which are parts of triads, and other blood vessels, were normal. The radial direction of the hepatic plate system was not disturbed. Hepatocytes had a typical shape and size, distinct cell membranes. The nuclei of cells were oval and centrally located; they contain basically one, at least 2 nucleoli. Cell cytoplasm was uniformly colored; it did not contain any visible corpuscles on the optical level. The content of dual-core cells was normal. The cells that were in some distribution phases were not found in the micropreparate. Sinusoidal capillaries were moderately dilated, sometimes with erythrocytes. The lymphoid cells number in the capillaries was moderate. The condition of stellate reticuloendotheliocytes (Kupffer cells) was normal (Fig. 1).

Explicit violation of the liver parenchyma was found in the rats of the second group (positive pathology group) 3 days after the last TChM administration. The changes were localized in centrolobular and periportal zones of the segments. The destructive zones size varied from 1/2 to 2/3 of hepatic lobules. Sometimes these zones merged with each other (Fig. 2).

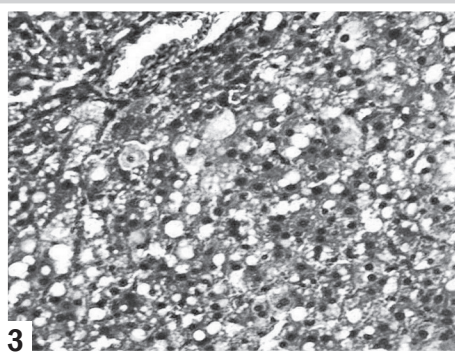
We observed discomplexation, hepatic plate's radial direction loss, scattered unicellular necrosis of hepatocytes, pronounced fat and protein degeneration of the cells. Manifestations of inflammatory response were minimal. Terminal hepatic veins were dilated; however sinusoidal capillaries were often compressed and poorly visible. Fatty degeneration in the destruction zones was mainly of medium and microvesicular character, in places small fat cysts were seen. Small groups of activated Kupffer cells were observed among necrotized hepatocytes (Fig. 3).

In the restricted parts of the lobules (the intermediate zone of the liver acini), the hepatic parenchyma was relatively retained. Hepatocytes of such zones were often swollen with blurred cell borders and fine cytoplasmic vacuolization. The radial direction of cells was not clear. There was a noticeable decrease in dual-core cells. At the same time, manifestations of regenerative processes in the form of moderate anisonucleosis were observed (Fig. 4).

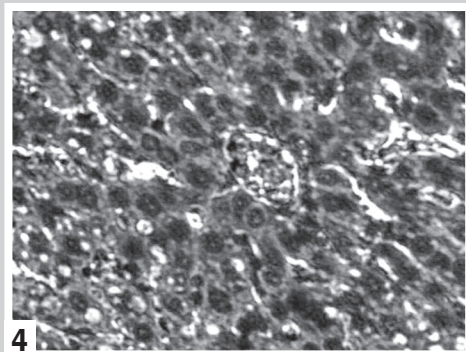




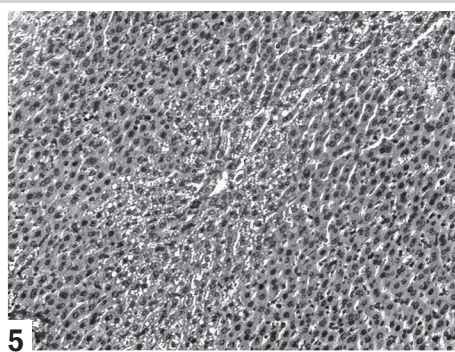
**Fig. 2.** Liver sections from rats after administration of TChM. Violation of liver parenchyma structural organization predominantly in centrilobular and periportal zones. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .



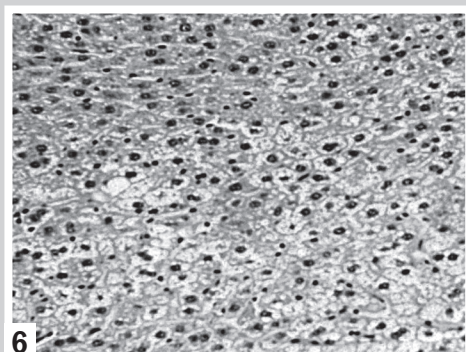
**Fig. 3.** Liver sections from rats after administration of TChM. Violation of the hepatic plates, fatty and protein degeneration of hepatocytes, monocellular necrosis of some cells, minimal manifestations of inflammation. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .



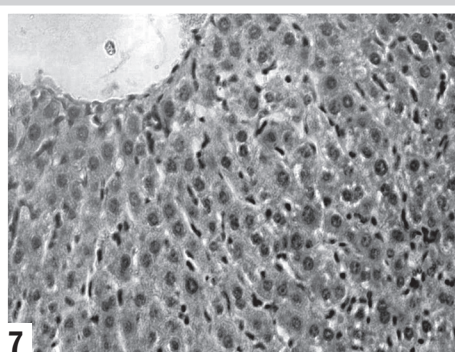
**Fig. 4.** Liver sections from rats after administration of TChM. Swelling of hepatocytes, fine cytoplasmic vacuolization, blurred cell borders. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .



**Fig. 5.** Liver sections from rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Lavafam. Significant reduction of damaged zones in the liver. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .



**Fig. 6.** Liver sections from rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Lavafam. Microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes without disruption of cell integrity. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .



**Fig. 7.** Liver sections from rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Lavafam. It was established restoration of the radial pattern of hepatocyte strands, expressive anisonucleosis, the pool of binuclear cells was increased. Hematoxylin-eosin.  $\times 250$ .

In the group of animals that received TChM and Lavafam (the third group of rats) we observed significant improvement of the hepatic parenchyma structural organization in most animals. Destruction zones are clearly reduced (Fig. 5).

Actually, it has been noted no protein degeneration of hepatocytes, fat dystrophy was reduced, there were fine vesicles, they do not violate cell integrity and fatty cysts were absent. Necrosis was in a small number of cells. Microcirculation was improved (Fig. 6).

Hepatocytes on unchanged parts of the segments kept the radial direction in hepatic plates, they were morphologically more complete. The pool of dual-core cells was enlarged. We observed polymorphism of cells and nuclei and a lot of polyploid cells. They had an increased in size nucleus and cytoplasm, and hyperchromias were observed in them – an increase in the amount of chromatin in the nucleus (Fig. 7). This indicated a physiological regeneration of the liver. Moreover, the increase in the number of binuclear cells was regarded as an increase in their adaptive capabilities as they synthesize more protein than single-nucleated cells.

In the group of animals with induced subchronic hep-

atitis by TChM after administration of the reference drug Carsil (the fourth group of animals) there was a more noticeable fluctuation in the prevalence of the hepatic lobules parenchyma pattern zones of disturbance. Hepatocytes had middle-vesicular fatty degeneration in destructive zones. Protein dystrophy was not found in all animals. Necrotic cell changes were minimal. Outside the zones of hepatocytes destruction were morphologically more complete. Swelling of the cells was absent, cell membranes were distinct and cytoplasm vacuolation was not expressed. It was found that anisonucleosis was moderate, binuclear cells were noticeable in various zones of lobules in sufficient quantity. Vascular disorders, cellular response were not expressive in all animals (Fig. 8).

It has been revealed that Lavafam significantly reduced the zones of destruction, the severity of hepatocytes fatty degeneration and necrotic manifestations. According to the expressive influence on necrotic manifestations, Lavafam is not inferior to the drug of comparison Carsil and ahead of it in its effect on the destruction zones prevalence, and shows a tendency to reduce changes in lipid metabolism (Table 2).



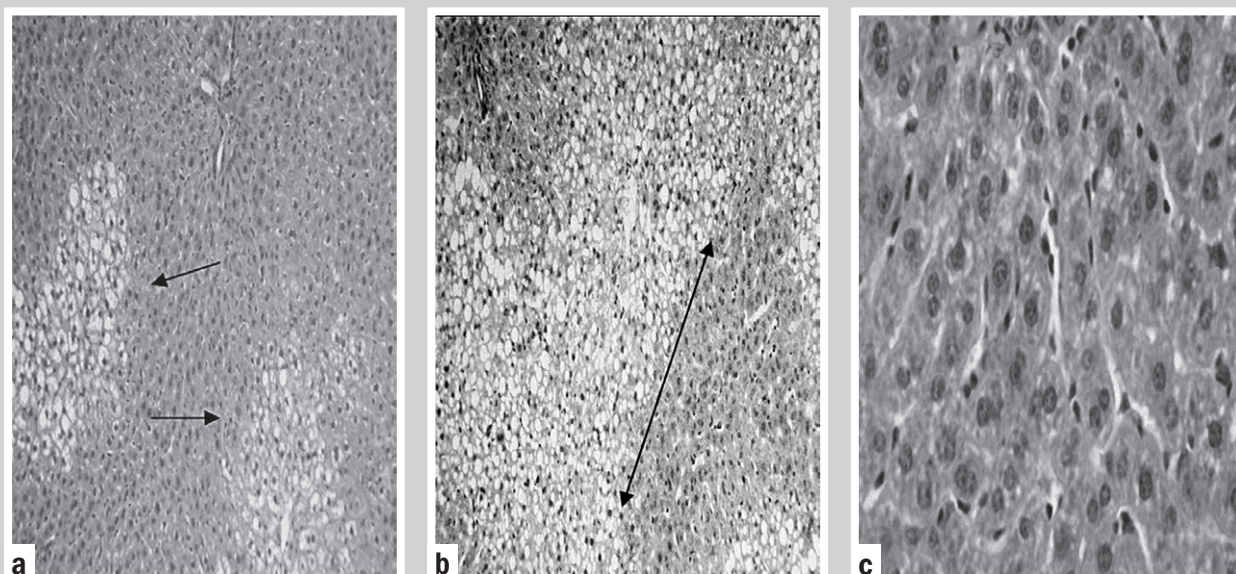


Fig. 8. Liver sections from rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Carsil. Zones of destruction different distribution: a – moderate; b – large; c – normal hepatocytes outside the zones of destruction. Hematoxylin-eosin. a, b:  $\times 100$ , c:  $\times 250$ .

Table 2. Correction by combined drug Lavaflam of pathological process in liver parenchyma of rats with TChM lesion (balls, Me (LQ;UQ))

Experiment group	Index		
	Severity of fatty dystrophy	Necrotic changes in hepatocytes	Prevalence of destructive zones
Intact control (n = 6)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Positive control (TChM) (n = 6)	3 (3; 4)*	2 (1; 2)*	3 (2; 3)*
Lavaflam + TChM (n = 6)	1 (1; 2) <sup>*/**/**/****(P=0.0823)</sup>	1 (0; 1)**	1 (1; 1) <sup>*/**/**/****</sup>
Carsil + TChM (n = 5)	2 (2; 3) <sup>*/**</sup>	1 (0; 1)**	2 (2; 2)*

\*: differences are statistically significant with respect to the group of intact control (the first group of rats) at the level of significance  $P \leq 0.05$  (Mann–Whitney criterion);  
 \*\*: differences are statistically significant with respect to the group of positive pathology (the second group of rats) at the level of significance  $P \leq 0.05$  (Mann–Whitney criterion);  
 \*\*\*: differences are statistically significant with respect to the group of rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Carsil (the fourth group of rats) at the level of significance  $P \leq 0.05$  (Mann–Whitney criterion); \*\*: tendency towards statistically significant differences in the group of rats with induced subchronic hepatitis by TChM after administration of Carsil (the fourth group of rats) at the level of significance  $0.05 > P < 0.1$  (Mann–Whitney criterion); n: number of animals in the experimental group.

## Conclusions

- Four-fold intragastric administration of TChM caused the acute toxic lesion in rat liver – subchronic hepatitis.
- The test drug Lavaflam showed hepatoprotective properties in the subchronic hepatitis experimental model.
- Lavaflam, in comparison with Carsil, contributed to a number of pathological changes reduction and elimination, increased adaptive capacity of hepatocytes, and Lavaflam promoted the physiological regeneration of cells.
- Relating to the effect of a positive influence on the hepatic parenchyma condition with induced subchronic hepatitis by TChM, the drug Lavaflam was not inferior to the comparison drug Carsil (by the effect on necrotic manifestations), or was superior to the comparison drug Carsil (by the zones of destruction spread, dystrophic changes in hepatocytes).

## References

[1] Mykhailiuk, Ye. O. (2015). *Farmakologichna aktyvnist novykh pokhidnykh 4-r-5-(alkil-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazolu pry eksperymentalnomu toksychnomu hepatyti* (Avtoref. dis...kand. tekh. nauk). [Pharmacological activity of new derivatives of 4-r-5- (alkyl-, aryl-, heteryl) -1,2,4-triazole in experimental toxic hepatitis]. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia [in Ukrainian].

[2] (2017) WHOCC-ATC / DDD Index. Retrieved from [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index).

[3] Bobryts'ka, L.A., Arakelyan, M.A., Popova, N.V. (2014). Marketynhove doslidzhennya rynku likiv z zhovchohinnoyu diyeyu [Marketing research of the market of drugs with the choleric action]. *Visnyk farmatsiyi*, 2, 63-67. [in Ukrainian].

[4] Aslanyan, M. A. (patentee), Bobrytska, L., Honcharov, M. I., Nazarova, E. S., Popova, N. V., & Lytvynenko, V. I. (2015) Patent 97298 Ukrayina, MPK A 61 K 36/53. Likarskyi zasib zhovchohinnoho efektu [Patent 97298 Ukraine, IPC A 61 K 36/53. Medicinal product of choleric effect]. *Bulleten*, 5. [in Ukrainian].

[5] Bobrytska, L. A., Arakelian, M. A., & Popova, N. V. (2014) Marketynhove doslidzhennya rynku likiv z zhovchohinnoyu diieyu [Market research of the market of medicines with choleric effect]. *Visnyk farmatsiyi*, 2(78), 63–67. [in Ukrainian].

[6] Stefanov, O. V. (ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likiv [Preclinical research of medicines]*. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

[7] (1986). European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg.

[8] Pozdniakov, V. S., & Ivanov, N. H. (1979). Zmina funktsionalnoho stanu shchuriv pid vplyvom tetrakhlorydu vuhletsu [Changing the functional state of rats under the influence of carbon tetrachloride]. *Toksykologhiia novykh promyslovnykh khimichnykh substansii*, 15, 87–90 [in Ukrainian].

[9] Rybolovlev, Yu. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshhestv dlya mlekoopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances mammals on biological activity constants]. *Doklady AN SSSR*, 247(6), 1513–1516 [in Russian].

[10] Halafyan, A. A. (2007) *STATISTICA 6. Statisticheskij analiz danykh [Statistics 6. Statistical analysis of data]*. Moscow: Binom Press [in Russian].



**Information about authors:**

Aslanian M. A., PhD Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Bobrytska L. A., Dr. hab., Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Bereznyakova N. L., Dr. hab., Professor, Department of Medicinal Chemistry, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Shpychak O. S., Dr. hab., Professor, Department of Drug Technology named after D. P. Salo, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hrytsenko V. I., Dr. hab., Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Germanyuk T. A., MD, PhD, DSc, Professor, Pharmacy Department, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

Ivko T. I., PhD, Associate Professor, Pharmacy Department, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Асланян М. А., здобувач каф. заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Бобрицька Л. О., д-р фарм. наук, доцент каф. заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Березнякова Н. Л., д-р фарм. наук, професор каф. медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор каф. аптечної технології ліків імені Д. П. Сала, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Гриценко В. І., д-р фарм. наук, доцент каф. заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Германюк Т. А., д-р мед. наук, професор каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Івко Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

**Сведения об авторах:**

Асланян М. А., соискатель каф. заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Бобрицкая Л. А., д-р фарм. наук, доцент каф. заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Березнякова Н. Л., д-р фарм. наук, профессор каф. медицинской химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, профессор каф. аптечной технологии лекарств имени Д. П. Сала, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Гриценко В. И., д-р фарм. наук, доцент каф. заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Германюк Т. А., д-р мед. наук, профессор каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Ивко Т. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 05.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 09.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 25.10.2017

# Clinical and pathogenetic value of immune disruptions in manifestation of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C

O. O. Furyk, Yu. Yu. Riabokon, E. V. Riabokon

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Key words:**  
cryoglobulinemia,  
chronic hepatitis C.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 188–192

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.124945

E-mail:  
furyko@i.ua

**Objective** – to discover role of immune disorders in clinical manifestations formation of mixed cryoglobulinemia in patients with CHC.

**Material and methods.** 214 patients with CHC were included in the study. The conducted research on frequency of detection and quantitative content of non-organ-specific autoantibodies and circulated immune complexes in reference to presence and degree of the mixed cryoglobulinemia manifestation.

**Results.** It was found that spectrum of autoantibodies was extended in patients with CHC in case of emergence of signs of the mixed cryoglobulinemia. In case of presence of clinical signs of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis formation. Frequency of IgG cardiolipin detection was 82.1 % in patients with symptoms of Meltzer's triad. RF-IgM in 100 % exceeded this index in patients of other groups ( $P < 0.01$ ). RF-IgM and RF-IgG quantitative content in the blood serum was the highest ( $P < 0.01$ ) in patients with CHC and presence of the mixed cryoglobulinemia manifestation in comparison with the patients who had no clinical and biochemical signs or had only biochemical signs of the mixed cryoglobulinemia. Level of IgM and IgG cardiolipin were the highest on condition of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis ( $P < 0.01$ ). Progressing of the mixed cryoglobulinemia manifestation was combined with the enlarging ( $P < 0.01$ ) of CIC quantitative content which correlated with RF-IgM ( $r = +0.36$ ,  $P < 0.05$ ), IgM cardiolipin ( $r = +0.38$ ,  $P < 0.05$ ) and IgG cardiolipin ( $r = +0.45$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Frequency of detection and quantity of RF-IgM and RF-IgG, IgM cardiolipin and IgG cardiolipin in patients with CHC increases in case of emergence and progressing of the mixed cryoglobulinemia. Increase of non-organ-specific autoantibodies and rise of its quantitative content in patients with CHC in case of emergence and progressing of clinical and biochemical signs of the mixed cryoglobulinemia combines with the rise of CIC in the blood serum which correlates with RF-IgM and RF-IgG, IgM and IgG cardiolipin.

**Ключові слова:**  
змішана  
криоглобулінемія,  
хронічний  
гепатит С.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 188–192

## Клініко-патогенетичне значення імунних порушень у маніфестації змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С

О. О. Фурик, Ю. Ю. Рябоконт, О. В. Рябоконт

**Мета роботи** – з'ясувати роль імунних порушень у розвитку клінічних проявів змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 214 хворих на хронічний гепатит С. Проаналізували частоту виявлення та кількісний вміст органонеспецифічних аутоантитіл і циркулюючих імунних комплексів у взаємозв'язку з наявністю та ступенем виразності змішаної криоглобулінемії.

**Результати.** Виявили розширення спектра аутоантитіл, збільшення їхнього кількісного вмісту та вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на хронічний гепатит С при появі та прогресуванні ознак змішаної криоглобулінемії. За наявності клінічних проявів геморагічного криоглобулінемічного васкуліту з формуванням триади Мельцера частота виявлення кардіоліпіну IgG становила 82,1 % , а RF-IgM – 100 % і перевищувала цей показник у пацієнтів інших груп ( $p < 0,01$ ). Кількісний вміст RF-IgM і RF-IgG у сироватці крові був найвищим ( $p < 0,01$ ) у хворих на хронічний гепатит С із наявністю клінічних проявів змішаної криоглобулінемії порівняно з пацієнтами, які не мають клініко-біохімічних проявів або мають тільки біохімічні ознаки змішаної криоглобулінемії. Рівень кардіоліпіну IgM і IgG був найвищим за умов появи геморагічного криоглобулінемічного васкуліту ( $p < 0,01$ ). Прогресування ознак змішаної криоглобулінемії поєднувалось із наростанням ( $p < 0,01$ ) вмісту циркулюючих імунних комплексів, що корелювало з RF-IgM ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ), кардіоліпіном IgM ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ) й кардіоліпіном IgG ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У хворих на хронічний гепатит С частота виявлення RF-IgM і RF-IgG, кардіоліпіну IgM і IgG та їхній кількісний вміст збільшується за умов появи та прогресування клінічних ознак змішаної криоглобулінемії. Збільшення частоти виявлення органонеспецифічних аутоантитіл і підвищення їхнього кількісного вмісту у хворих на хронічний гепатит С при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії поєднується з наростанням вмісту ЦІК у сироватці крові, що корелює з RF-IgM та RF-IgG, кардіоліпіном IgM і IgG.

**Ключевые слова:**  
смешанная  
криоглобулинемия,  
хронический  
гепатит С.

## Клинико-патогенетическое значение иммунных нарушений в манифестации смешанной криоглобулинемии у пациентов с хроническим гепатитом С

Е. А. Фурик, Ю. Ю. Рябоконт, Е. В. Рябоконт

**Цель работы** – выяснить роль иммунных нарушений в развитии клинических проявлений смешанной криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С.

**Материалы и методы.** В исследование включено 214 больных хроническим гепатитом С. Проведен анализ частоты выявления и количественного содержания органонеспецифических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов во взаимосвязи с наличием и степенью выраженности смешанной криоглобулинемии.

**Результаты.** Отмечено расширение спектра аутоантител, увеличение их количественного содержания и содержания циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим гепатитом С при появлении и прогрессировании признаков смешанной криоглобулинемии. При наличии клинических проявлений геморрагического криоглобулинемического васкулита с формированием триады Мельтцера частота выявления кардиолипина IgG составляла 82,1 %, а RF-IgM – 100 % и превышала этот показатель у пациентов других групп ( $p < 0,01$ ). Количественное содержание RF-IgM и RF-IgG в сыворотке крови было высоким ( $p < 0,01$ ) у больных хроническим гепатитом С с наличием клинических проявлений смешанной криоглобулинемии по сравнению с пациентами, которые не имеют клинико-биохимических проявлений или имеют лишь биохимические признаки смешанной криоглобулинемии. Уровень кардиолипина IgM и IgG был самым высоким в условиях появления геморрагического криоглобулинемического васкулита ( $p < 0,01$ ). Прогрессирование признаков смешанной криоглобулинемии сочеталось с нарастанием ( $p < 0,01$ ) содержания циркулирующих иммунных комплексов, коррелировало с RF-IgM ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ), кардиолипином IgM ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ) и кардиолипиновыми IgG ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У больных хроническим гепатитом С частота выявления RF-IgM и RF-IgG, кардиолипина IgM и IgG и их количественное содержание увеличивается в условиях появления и прогрессирования клинических признаков смешанной криоглобулинемии. Увеличение частоты выявления органонеспецифических аутоантител и повышение их количественного содержания у больных хроническим гепатитом С при появлении и прогрессировании клинико-биохимических признаков смешанной криоглобулинемии сочетается с нарастанием содержания ЦИК в сыворотке крови, что коррелирует с RF-IgM и RF-IgG, кардиолипиновыми IgM и IgG.

Especially important in the development of extrahepatic disease manifestations, that increase mortality risks, is assigned to chronic hepatitis C (CHC) [1–3]. The main extrahepatic manifestation is mixed cryoglobulinemia (MC) that can be the first clinical onset of the disease or can progress several years after the pathogen is detected [3,4].

Immune responses play the leading role in the development of extrahepatic manifestations. Such reflects emerge in response to HCV replication not only in a liver but also beyond. The lymphotropicity of this mainly B-cell virus makes conditions for development of extrahepatic manifestations of CHC [5,6]. Interaction of HCV surface antigens with the CD81 specific receptors on the B-cell membrane leads to reduce in their activation threshold and suppression of apoptosis. B-cells proliferation is accompanied by the increased production of autoantibodies, the formation of circulating immune complexes (CIC) and mixed cryoglobulins. This creates the substrate of pathological immune responses that are a ground for extrahepatic manifestations. According to the contemporary resources there is no organ or a system that can not be involved to the pathological process in case of HCV-associated mixed cryoglobulinemia [7,8]. Despite significant amount of researches that are related to the CHC issues the role of autoimmune disorders in extrahepatic manifestations formation have not been yet fully investigated.

## Objective

Discover the role of immune disorders in clinical manifestations formation of mixed cryoglobulinemia in patients with CHC.

## Material and research methods

214 patients with CHC of the hepatological centre of Zaporizhzhia Region Infectious Clinical Hospital were recruited into the study. Age of the patients was from 18 to 60 (Me 38( $Q_{31}$ – $Q_{51}$ )) years. There were 122 male and 92 female among them. All patients were involved to the research randomly and by their informed consent.

Special investigation methods included determining of blood serum composition: mixed cryoglobulins through a spectrophotometric method; antinuclear antibodies (ANA) (MICROWELL ELISA, USA); rheumatoid factor (RF) IgM and IgG (ORGENTEC, Germany); cardiolipin IgM and IgG (MICROWELL ELISA, USA); CIC (Hycult biotech, USA); immunoferment method. 30 healthy people composed a control group. All special analysis were conducted in Educational medical and laboratory centre of ZSMU (Head of the department – Professor A. V. Abramov).

According to the presence and manifestation degree of mixed cryoglobulinemia in patients with CHC the patients were divided into the following groups: I group – 51 patients that had no clinical and biological marks of mixed cryoglobulinemia; II group – 67 patients who had only biochemical marks of mixed cryoglobulinemia without any clinical manifestations; III group – 68 patients with the biochemical marks of cryoglobulinemia and several manifestations of cryoglobulinemic syndrome (evident general weakness, arthralgia); IV group – 28 patients with biochemical marks of mixed cryoglobulinemia and manifestations of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis.

Statistical data processing of the achieved results was performed with the help of the formed database of the examined patients and healthy people in the program «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). All special research results were presented as Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), where Me is median,  $Q_{25}$  – lower quartile,  $Q_{75}$  – upper quartile. Mann–Whitney's criterion was used to assess the validity of the difference in quantitative characteristics between two independent samples. The Chi-square method ( $\chi^2$ ) was used to assess the reliability of the difference between qualitative characteristics between two non-dependent samples. To assess the relationship between the features, the Spearman rank correlation method was used to calculate the correlation coefficient ( $r$ ).

## Research results and discussion

According to the comparison results of frequency of positive RF manifestation in blood serum composition in patients

**Table 1.** Frequency of detection of non-organ-specific autoantibodies in patients with CHC depending on the presence and degree of mixed cryoglobulinemia manifestation, n (%)

Factor	Patients with CHC (n = 214)			
	I group (n = 51)	II group (n = 67)	III group (n = 68)	IV group (n = 28)
RF-IgM	36 (70.6)	56 (83.6)	66 (97.1) * ..	28 (100.0) * ..
RF-IgG	39 (76.5)	63 (94.0) *	68 (100.0) * ..	28 (100.0) *
Cardiolipin IgM	19 (37.3)	32 (47.8)	37 (54.4)	21 (75.0) * ..
Cardiolipin IgG	23 (44.1)	36 (53.7)	41 (60.3)	23 (82.1) * ..
ANA	5 (9.8)	8 (11.9)	15 (22.1)	8 (28.6)

\*: difference is true in comparison with the patients of the I group (P < 0.001); \*\*: in comparison with the patients of the II group (P < 0.05); \*\*\*: in comparison with the patients of the III group (P = 0.04).

**Table 2.** Quantitative content of non-organ-specific autoantibodies and CIC in the blood serum in patients with CHC according to presence and manifestations of mixed cryoglobulinemia, Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Data, units	Patients with CHC (n = 214)				
	Healthy people (n = 30)	I group (n = 51)	II group (n = 67)	III group (n = 68)	IV group (n = 28)
RF-IgM, IU/ml	<20	121.7 (18.1-167.9)	134.8 (69.8-175.2)	180.8 (131.1-229.7) * ..	263.1 (216.6-285.1) * ..
RF-IgG, IU/ml	<20	127.5 (50.0-168.0)	132.7 (76.9-187.3)	199.9 (142.8-242.1) * ..	247.6 (187.9-305.3) * ..
Cardiolipin IgM, MPL	<15	12.8 (7.4-17.1)	15.7 (11.6-22.4) *	18.4 (11.3-32.3) *	22.7 (16.3-29.5) * ..
Cardiolipin IgG, MPL	<10	9.1 (7.2-18.9)	17.4 (7.8-27.4) *	18.4 (8.2-36.4) *	24.6 (12.8-29.5) * ..
CIC, mAU/ml	184.8 (156.8-197.3)	218.6 (184.1-281.5) #	349.2 (258.3- 85.6) # *	592.1 (426.9-691.4)	637.9 (579.6-829.1) # * ..

#: the difference is true in comparison with the patients of the I group (P < 0.01); \*\*: with the patients of the II group (P < 0.04); \*\*\*: with the patients of the III group (P < 0.009); #: in comparison with the control group.

with CHC depending on presence and degree of the mixed cryoglobulinemia signs it was found that the frequency of RF-IgG manifestation was lower in patients of the I group in comparison with patients of the II group ( $\chi^2 = 7.62$ , P = 0.005), the III group ( $\chi^2 = 17.80$ , P = 0.00001), and patients with clinical signs of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis ( $\chi^2 = 7.80$ , P = 0.005). Under condition of presence of clinical signs of mixed cryoglobulinemia the frequency of RF-IgG detection was 100 %. RF-IgM detection frequency in patients of III and IV groups exceeded the similar index not only in patients of the I group, but also in patients of the II group (P < 0.02) (Table 1).

Analysis of cardiolipin detection frequency showed that the patients of the IV group have the highest frequency of emergence of these autoantibodies. These patients had clinical signs of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis with forming of Meltzer's triad. Frequency of IgG cardiolipin elevation in patients of the IV group appeared much higher comparing to the analogous index of the I group patients ( $\chi^2 = 10.20$ , P = 0.0014), the II group ( $\chi^2 = 6.77$ , P = 0.009) and the III group ( $\chi^2 = 4.26$ , P = 0.04). Frequency of detection of the elevated level of IgM cardiolipin was higher in comparison with the patients of the I group ( $\chi^2 = 10.30$ , P = 0.0013), and the II group as well ( $\chi^2 = 5.90$ , P = 0.015) (Table 1).

ANA were found in blood serum composition in patients of all groups, however the frequency of its detection didn't depend on presence and degree of mixed cryoglobulinemia manifestation (Table 1).

Comparison of proportion of RF in patients with CHC of the groups showed that the emerging of clinical manifestations of mixed cryoglobulinemia is followed by the highest level both RF-IgM and RF-IgG. The quantitative content of RF-IgM and RF-IgG in patients of the III and the IV groups was higher in comparison with patients of the I and II groups. Clinical signs progressing of HCV-associated cryoglobulinemic syndrome was followed by augmenting of quantitative

content of RF in the blood serum. Patients of the IV group, who had manifestations of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis with forming of Meltzer's triad, had the quantitative content of RF-IgM and RF-IgG in blood serum composition higher than the analogous indexes of the patients of the III group. The later had only some clinical signs of cryoglobulinemic syndrome (Table 2).

Comparative analysis of the quantitative content of cardiolipin in the blood serum of the patients showed that the content of IgM and IgG cardiolipin was higher in patients with mixed cryoglobulinemia than in patients without any biochemical signs this extrahepatic manifestations. In case of manifestations of HCV-associated hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis with forming of Meltzer's triad the content of IgM and IgG cardiolipin was higher than the indexes in patients of the II group (Table 2).

Increase of the detection frequency of non-organ-specific autoantibodies and rising of their quantitative content in patients with CHC in case of emerging and progressing of clinical and biochemical signs of mixed cryoglobulinemia were combined with the enlargement of quantitative content of CIC in the blood serum. The amount of CIC in the blood serum of patients of the I group was higher than the CIC amount in healthy people. The CIC amount of the II group exceeded the analogous index of both healthy people and patients of the I group. The highest level of CIC in blood serum was found in patients with clinical manifestations of cryoglobulinemic syndrome. And this index was in patients of the III and IV groups higher than in patients of the I and II groups and healthy people (Table 2).

Role of autoimmune disruptions in the development and progressing of mixed cryoglobulinemia in patients with CHC is confirmed by the direct correlative connections (P < 0.01) between the amount of mixed cryoglobulines and quantitative amount of RF-IgM (+0.46) and RF-IgG (+0.48), cardiolipin IgM (+0.54) and IgG (+0.48), CIC (+0.68) in blood serum. Role of non-organ-specific autoantibodies



in the development of immunocomplex mechanism of mixed cryoglobulinemia formation is confirmed by the direct correlative connections ( $P < 0.05$ ) between quantitative content of CIC and the rheumatoid factor IgM ( $r = +0.36$ ), IgM cardiolipin ( $r = +0.38$ ) and IgG ( $r = +0.45$ ).

Considerable heterogeneity of the HCV structure plays a role of a factor that rises the chance of development of mechanisms of molecular mimicry between the antigenic structures of the virus of host cells. The extension of the non-organ-autoantibodies spectrum in case of mixed cryoglobulinemia gives a reason to state that the autoimmune mechanisms play a significant role in the emergence of its clinical manifestations [9,10]. According to the researches results [11–13] different markers of autoimmune disorders can be found in patients with CHC, among them are mixed cryoglobulins (40–74%), RF (45–98%), hypocomplementemia (30%), antibodies to cardiolipin (20–44%), antibodies to Ro (SS-A)/La(SS-B) antigen, ANA (10–52%) and others, but their clinical value, except for cryoglobulins, is still poorly studied. It is possible that HCV with its feature to replication in the cells of the immune system determines its chronic stimulation. And this creates conditions to poly- and monoclonal B-cells proliferation, production of poly- and monoclonal IgM-RF, that is the basis of the mixed cryoglobulins. CHC is characterized by the unique immunologic phenomenon: there is no other infection with such high frequency of RF and its peculiarities [14,15]. The received research results concerning the frequency of autoimmune disorders and spectrum of antibodies depending on presence and degree of the mixed cryoglobulinemia manifestation says about the long period of autoimmune disruptions without any signs. These manifestations grow worse over time and lead to further emerging of clinical signs of the cryoglobulinemic syndrome.

## Conclusions

1. The frequency of detection non-organ-specific RF-IgM and RF-IgG autoantibodies, IgM cardiolipin and IgG cardiolipin in patients with CHC increase in case of emergence and progressing of the mixed cryoglobulinemia.

2. RF-IgM and RF-IgG quantitative content in the blood serum is the highest in patients with CHC with presence of clinical manifestations of the cryoglobulinemic syndrome in comparison with the patients who have no clinical and biochemical manifestations or have only biochemical signs of the mixed cryoglobulinemia. However, the quantitative content of IgM cardiolipin and IgG cardiolipin is the highest on condition of manifestation of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis with forming of Meltzer's triad.

3. Increase of detection frequency of non-organ-specific autoantibodies and rise of its quantitative content in patients with CHC in case of emergence and progressing of clinical and biochemical signs of the mixed cryoglobulinemia unites with the rise of the amount of CIC in the blood serum that is correlated with RF-IgM and RF-IgG, IgM and IgG cardiolipins.

**The prospect of further research** in this direction, in our opinion, is the development of a differentiated approach to the pathogenetic treatment of patients with HCC, taking into account the varying degrees of severity of signs of mixed cryoglobulinemia and, accordingly, different levels of severity of autoimmune disorders.

## References

- [1] Marcellin, P., & Asselah, T. (2014). Viral hepatitis: Impressive advances but still a long way to eradication of the disease. *Liver International*, 34, 1–3. doi: 10.1111/liv.12422.
- [2] Lee, M., Yang, H., Lu, S., Jen, C., You, S., Wang, L., et al. (2012). Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study. *Journal of Infectious Diseases*, 206(4), 469–477. doi: 10.1093/infdis/jis385.
- [3] Negro, F., Forton, D., Craxi, A., Sulkowski, M., Feld, J., & Manns, M. (2015). Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, 149(6), 1345–1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
- [4] Ramos-Casals, M., Stone, J., Cid, M., & Bosch, X. (2012). The cryoglobulinaemias. *The Lancet*, 379(9813), 348–360. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.
- [5] Doi, H., Iyer, T., Carpenter, E., Li, H., Chang, K., Vonderheide, R., & Kaplan, D. (2012). Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-Positive B-cell population. *Hepatology*, 55(3), 709–719. doi: 10.1002/hep.24689.
- [6] Holz, L., Yoon, J., Raghuraman, S., Moir, S., Sneller, M., & Rehmann, B. (2012). B cell homeostasis in chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia is maintained through naive B cell apoptosis. *Hepatology*, 56(5), 1602–1610. doi: 10.1002/hep.25821.
- [7] Sautto, G., Mancini, N., Clementi, M., & Burioni, R. (2012). Molecular Signatures of Hepatitis C Virus (HCV)-Induced Type II Mixed Cryoglobulinemia (MCII). *Viruses*, 4(11), 2924–2944. doi: 10.3390/v4112924.
- [8] Hepatitis Cacoub, P., Desbois, A., Isnard-Bagnis, C., Rocatello, D., & Ferri, C. (2016). Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *Journal of Hepatology*, 65(1), S82–S94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.011.
- [9] Murator, P., Muratori, L., Verucchi, G., Attard, L., Bianchi, F., & Lenzi, M. (2003). Non-Organ-Specific Autoantibodies in Children with Chronic Hepatitis C: Clinical Significance and Impact on Interferon Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 37(10), 1320–1326. doi: 10.1086/379018.
- [10] Wang, R., Bare, P., De Giorgi, V., Matsuura, K., Salam, K., Grandinetti, T., et al. (2016). Preferential association of hepatitis C virus with CD19+B cells is mediated by complement system. *Hepatology*, 64(6), 1900–1910. doi: 10.1002/hep.28842.
- [11] Chiao, E., Engels, E., Kramer, J., Pietz, K., Henderson, L., Giordano, T., & Landgren, O. (2009). Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura and Autoimmune Hemolytic Anemia Among 120 908 US Veterans With Hepatitis C Virus Infection. *Archives of Internal Medicine*, 169(4), 357–63. doi: 10.1001/archinternmed.2008.576.
- [12] Ferri, C., Ramos-Casals, M., Zignego, A., Arcaini, L., Rocatello, D., Antonelli, A., et al. (2016). International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmunity Reviews*, 15(12), 1145–1160. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.006.
- [13] Sthoeger, Z. M., & Fogel, M. (2010). Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection. *Ann. Rheum. Dis*, 59, 483–486.
- [14] Ferri, C., Giuggioli, D., Cassato, M., Sebastiani, M., Mascia, M. T., & Zignego, A. L. (2003). HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21, 78–84.
- [15] Cacoub, P., Desbois, A., Isnard-Bagnis, C., Rocatello, D., & Ferri, C. (2016). Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *Journal of Hepatology*, 65(1), S82–S94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.011.

## Information about authors:

Furyk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Riabokon E. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Фурик О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Фурик Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконе Е. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

---

Надійшла до редакції / Received: 01.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2017

# Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму

В. І. Гула, В. З. Сікора, О. С. Ярмоленко, В. І. Бумейстер, М. С. Пернаков, В. О. Бойко

Сумський державний університет, Україна

Функціональний стан головних клітин слизової оболонки шлунка відбиває здатність до розщеплення білків і повноцінного засвоєння необхідних для організму речовин за умов впливу загальної дегідратації організму важкого ступеня.

**Мета роботи** – виявити морфологічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів фундального відділу шлунка щурів за умов впливу загального зневоднення організму сублетального ступеня тяжкості.

**Матеріали та методи.** На зрілих лабораторних щурах експериментальної серії змоделивали вплив загального зневоднення сублетального ступеня, що досягався на 9 добу експерименту. Під час експерименту тварин тримали на повному безводному режимі та годували сухим гранульованим кормом. Зразки для мікроскопічного та ультрамікроскопічного дослідження готували за загальноприйнятими методиками. Результати оцінювали на світловому мікроскопі «Olympus» з фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic. Тип: CX05c та електронному мікроскопі EM-125. Морфометричне дослідження виконали за допомогою програми «Digimizer».

**Результати.** Дослідили середні показники площі перерізу цитоплазми та ядер головних клітин, їхні мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни за умов важкого ступеня загальної дегідратації організму. Важкий ступінь загальної дегідратації організму супроводжується зменшенням загальної кількості клітин у власних залозах шлунка на 21,22 % ( $p < 0,0001$ ), а також середньої кількості головних екзокриноцитів на 19,43 % ( $p < 0,0001$ ) на одну залозу щодо групи контролю. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у власних залозах шлунка на 9 добу експерименту головні екзокриноцити становлять 37,66 %. Протягом морфометричного дослідження виявили зменшення площі перерізу цитоплазми клітин на 37,73 % ( $p < 0,0001$ ), ядер – на 21,97 % ( $p = 0,0110$ ).

**Висновки.** Ультраструктурні трансформації головних екзокриноцитів є ознаками різкого зниження інтенсивності синтетичних процесів у цих клітинах, а також порушення не тільки синтезу секрету, але і процесу його виведення із цитоплазми. Ультраструктурні зміни клітинних органел головних екзокриноцитів власних залоз слизової оболонки шлунка є наслідками гіпоксичної альтерації та метаболічних порушень (як проявів загальної дегідратації) та мають деструктивно-дистрофічний із переходом у некробіотичний характер.

**Ключові слова:**  
шлунок,  
загальна  
дегідратація,  
екзокриноцити.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 193–198**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.124948

**E-mail:**  
viktoryia.gulaya1@  
gmail.com,  
sikora\_v@ukr.net

## Микроскопические и ультрамикроскопические изменения главных экзокриноцитов слизистой оболочки желудка в условиях сублетальной общей дегидратации организма

В. И. Гулая, В. З. Сикора, О. С. Ярмоленко, В. И. Бумейстер, Н. С. Пернаков, В. А. Бойко

Функциональное состояние главных клеток слизистой оболочки желудка отражает способность к расщеплению белков и полноценному усвоению необходимых для организма веществ в условиях общей дегидратации организма тяжелой степени.

**Цель работы** – установить морфологические и ультрамикроскопические изменения главных экзокриноцитов фундального отдела желудка крыс в условиях общего обезвоживания организма сублетальной степени тяжести.

**Материалы и методы.** На зрелых лабораторных крысах экспериментальной серии смоделировано влияние общего обезвоживания сублетальной степени, которое достигалось на 9 сутки эксперимента. Во время эксперимента животных содержали на полном безводном режиме и кормили сухим гранулированным кормом. Образцы для микроскопического и ультрамикроскопического исследования изготавливали по общепринятым методикам. Результаты оценивали на световом микроскопе «Olympus» с фотографической регистрацией морфологической картины видеокамерой Baumer/optronic. Тип: CX05c и электронном микроскопе ЭМ-125. Морфометрические исследования проводили с помощью программы «Digimizer».

**Результаты.** Изучены средние показатели площади сечения цитоплазмы и ядер главных клеток, их микроскопические и ультрамикроскопические изменения в условиях тяжелой степени общей дегидратации организма. Тяжелая степень общей дегидратации организма сопровождается уменьшением общего количества клеток в собственных железах желудка на 21,22 % ( $p < 0,0001$ ), а также количества главных экзокриноцитов на 1 железу на 19,43 % ( $p < 0,0001$ ) относительно группы контроля. В процентном значении от общего количества клеток в собственных железах желудка на 9 сутки эксперимента главные экзокриноциты составляют 37,66 %. Морфометрическим исследованием установлено уменьшение площади сечения цитоплазмы клеток на 37,73 % ( $p < 0,0001$ ), ядер – на 21,97 % ( $p = 0,0110$ ).

**Выводы.** Ультраструктурные трансформации главных экзокриноцитов являются признаками резкого снижения интенсивности синтетических процессов в данных клетках, а также нарушения не только синтеза секрета, но и процесса его вывода из цитоплазмы. Ультраструктурные изменения клеточных органелл главных экзокриноцитов собственных желез слизистой оболочки желудка являются результатом гипоксической альтерации и метаболіческих нарушений (как проявлений общей дегидратации) и имеют деструктивно-дистрофический с переходом в некробіотический характер.

**Ключевые слова:**  
желудок,  
общая  
дегидратация,  
экзокриноциты.

**Запорожский  
медический  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 193–198**

**Key words:**  
stomach,  
dehydration,  
exocrine cells.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 193–198

## Microscopic and ultramicroscopic changes of the gastric mucosa chief exocrinocytes under the influence of sublethal general dehydration of the organism

V. I. Hula, V. Z. Sikora, O. S. Yarmolenko, V. I. Bumeister, M. S. Pernakov, V. O. Boiko

The functional state of the gastric mucosa chief cells reflects the ability to break down proteins and fully absorb the substances which are vital for the body under the influence of severe general dehydration of the organism.

**The aim.** To reveal morphological and ultramicroscopic changes of the gastric fundus chief exocrinocytes of rats under the influence of sublethal general dehydration of organism.

**Materials and methods.** The influence of sublethal general dehydration was modeled on mature laboratory rats of the experimental series that was achieved on the 9th day of the experiment. During the experiment the animals were kept based on a complete waterless regime and fed dry granulated food. Samples for microscopic and ultramicroscopic studies were prepared according to generally accepted techniques. The results were evaluated using light microscope "Olympus" with a photographic registration of the morphological picture by a Baumer / optronic video camera. Type: CX05c and by electron microscope EM-125. Morphometric studies were carried out using the program "Digimizer".

**Results.** The average values of the cross-sectional area of the chief cells cytoplasm and nuclei, their microscopic and ultramicroscopic changes under influence of severe general dehydration of the organism were studied.

**Conclusions.** Severe general dehydration of the organism is accompanied by a decrease in the total number of the oxyntic cell in gastric glands by 21.22 % ( $P < 0.0001$ ) and in the number of chief exocrinocytes per one gland by 19.43 % ( $P < 0.0001$ ), relative to the control group. Percentage of the chief exocrinocytes in the gastric glands on the 9th day of the experiment is 37.66 %. A morphometric study has revealed a decrease in the cross-sectional area of the cells cytoplasm by 37.73 % ( $P < 0.0001$ ), of nuclei by 21.97 % ( $P = 0.0110$ ). Ultrastructural transformations of the chief exocrinocytes are signs of a sharp decrease in synthetic processes intensity in these cells, as well as a violation of not only the secret synthesis, but also the process of its secretion from the cytoplasm. The revealed ultrastructural changes in the cell organelles of the gastric fundic glands chief exocrinocytes are results of hypoxic alteration and metabolic disturbances (as general dehydration manifestations) and are destructive-dystrophic with the transformation into necrobiotic nature.

Патологія системи органів травлення у структурі поширеності серед усіх захворювань в Україні посідає третє місце [1,2]. Виявили, що дегідратаційні порушення мають вплив на структурні зміни шлунка як центрального органа шлунково-кишкового тракту [3–5]. Але морфологічні та ультрамікроскопічні зміни клітинного складу тканин шлунка за умов дегідратації до сьогодні не були достатньо досліджені та описані у фаховій літературі.

### Мета роботи

Виявити мікро- та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів фундального відділу шлунка щурів за умов впливу загального зневоднення організму сублетального ступеня важкості.

### Матеріали і методи дослідження

Експериментальна робота є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- та екзогенних чинників і шляхи їхньої корекції» (№ державної реєстрації 0013U001347) та фрагментом НДР МОН України «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (№ державної реєстрації 0109U008714).

Об'єкт дослідження – 12 лабораторних щурів-самців лінії Вістар зрілого віку (7–10 місяців), маса котрих становила від 150 до 190 г. Тварин одержали з віварію Інституту кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України. До початку експерименту щурів утримували на звичайному харчовому раціоні в умовах, що відповідають Санітарним правилам створення, обладнання та

утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв) від 06.04.1973 р. з доповненням від 04.12.1978 р. до наказу МОЗ СРСР № 163 від 10.03.1966 року «Про добові норми харчування тварин і продуценти». Здійснення усіх експериментальних досліджень на тваринах відповідало вимогам Європейської конвенції з захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директивам Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010 р. і «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.). Дослідження схвалено комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету (№ 5/3 від 18.09.2017 р.).

Контрольна серія тварин – 6 щурів, котрі на час експерименту були на звичайному питному раціоні.

На тваринах експериментальної серії (6 щурів) змодельована загальна дегідратація сублетального ступеня (за А. Д. Соболевою). Вміст загальної води в організмі тварин визначали за методом висушування тушки в сухожаровій шафі до постійної ваги. Сублетальною вважали втрату понад 10 % загальної вологості тіла щура, яку досягали повним обмеженням вживання води протягом 9 діб. Тварини отримували зневоднений гранульований комбікорм.

Виведення тварин з експерименту відповідало названому терміну та відбувалося шляхом евтаназії під ефірним наркозом. Забір матеріалу, його фіксацію та виготовлення зразків виконували за традиційними методиками [6].

Для вивчення клітинних компонентів шлунка гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозиніом і за ван Гізеном. Товщина зрізів для світлової мікроскопії становила 5–6 мкм. Для електронномікроскопічного дослідження брали шматочки фундального відділу шлунка розміром 1 мм<sup>3</sup>. Спочатку їх обробляли 24 години



у глютаральдегіді за Карновським, далі витримували в 1 % тетроксиді осмію за Паладе протягом 1 години [7]. Після цього виконували дегідратацію зразків в етанолі зростаючої концентрації з наступною заливкою матеріалу в суміш епоксидних смол (епон-аралдиту). Полімеризацію виконували протягом 36 годин за температури 60 °С. Напівтонкі (завтовшки 1–2 мкм) та ультратонкі (завтовшки 0,5–1,0 мкм) зрізи виробляли на ультратонкотомі УМТП-4. Напівтонкі зрізи забарвлювали 1 % метиленовим синім на 1 % тетрабораті натрію. Ультратонкі зрізи контрастували розчином уранілу ацетату та цитрату свинцю за Рейнольдсом. Візуально електронні мікрофотографії оцінювали на електронному мікроскопі EM-125 на базі Сумського державного університету за зростаючої напруги 75 кВ, використовуючи апаратно-програмне забезпечення, що складалось зі світлового мікроскопа «Olympus» із фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Vaumer/optronic. Тип: CX05c. Морфометричне дослідження виконали за допомогою програми «Digitizer».

Результати опрацювали з використанням пакета програми «AtteStat» для MS Excel. Для визначення вірогідності розбіжності експериментальних і контрольних даних використовували *t*-критерій Стьюдента, котрий визначали за допомогою програмного ресурсу Grahpad. Вірогідно вважали різницю при  $p < 0,05$ . Морфометричний аналіз включав визначення показників кількісного клітинного складу залоз, середньої площі перерізу клітин та їхніх ядер.

## Результати та їх обговорення

За умов сублетальної загальної дегідратації негативний водний баланс супроводжується послабленим харчуванням щурів, оскільки тварини часто відмовляються від вживання сухого корму. Отже, на 9 добу експерименту щури втрачають до 39,72 % ( $p < 0,01$ ) маси тіла щодо контрольної групи тварин. Схожі зміни маси тіла щурів під час використання цієї моделі загальної дегідратації отримала Т. Г. Мисляєва [11]. Крім того, важкий ступінь загального зневоднення супроводжується істотним зменшенням діурезу, котрий характеризується олігурією з переходом в анурію.

У роботах А. Д. Соболевої [10], Є. Б. Берхіна та Ю. І. Іванова [12], а також Т. Г. Мисляєвої [11] описано зміни кількості еритроцитів у бік їхнього збільшення за умов сублетальної загальної дегідратації, котрі дорівнювали  $(5,65 \pm 0,14) \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,001$ ) щодо контролю –  $(4,6 \pm 0,14) \cdot 10^{12}/л$ . Об'єм циркулюючої крові (ОЦК) знижувався до рівня  $2,6 \pm 0,2$  мл ( $P < 0,1$  %) (в інтактних тварин ОЦК =  $4,5 \pm 0,4$  мл). Об'єм циркулюючої плазми (ОЦП) дорівнював менше ніж  $1,6 \pm 0,3$  мл ( $P < 0,1$  %) (контроль –  $2,6 \pm 0,2$ ). Об'єм циркулюючих еритроцитів становив менше ніж  $1,0 \pm 0,1$  мл ( $P < 0,1$  %) (контроль

$1,9 \pm 0,1$  мл). Т. І. Білінкіна визначила, що на 9 добу загальної дегідратації кількість  $Na^+$  у плазмі крові щурів дорівнює  $167,2 \pm 3,5$  ммоль/л ( $P < 0,1$  %) (контроль –  $149,0 \pm 3,0$  ммоль/л),  $K^+$  –  $6,3 \pm 0,3$  ммоль/л ( $P = 0,5$ ) (контроль –  $7,6 \pm 0,3$  ммоль/л), а кількість хлору у плазмі крові за умов важкого ступеня загальної дегідратації становить  $124,8 \pm 3,7$  ммоль/л ( $P < 0,1$  %) (контроль –  $83,0 \pm 2,8$  ммоль/л).

Відомо, що функція головних екзокриноцитів полягає в секреції пепсиногену та хімозину. За допомогою соляної кислоти профермент пепсиноген зазнає перетворення на пепсин у просвіті шлунка та розщеплює білки. За станом цих клітин можна робити висновки про здатність розщеплення та повноцінного засвоєння необхідних для організму речовин за умов загальної дегідратації важкого ступеня.

За умов сублетальної загальної дегідратації організму відбувається зменшення загальної кількості клітин у власних залозах шлунка на 21,22 % ( $p < 0,0001$ ), а також середньої кількості головних екзокриноцитів на 19,43 % ( $p < 0,0001$ ) на одну залозу щодо групи контролю (табл. 1). У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у власних залозах шлунка на 9 добу загальної дегідратації головні екзокриноцити становлять 37,66 %, а в групі інтактних щурів – 36,82 %. Протягом морфометричного дослідження виявили зменшення розмірів головних клітин та їхніх ядер. Середня площа перерізу цитоплазми головних екзокриноцитів зменшується порівняно з контролем на 37,73 % ( $p < 0,0001$ ), ядер – на 21,97 % ( $p = 0,0110$ ).

Протягом ультрамікроскопічного дослідження головних екзокриноцитів на 9 добу загального зневоднення організму виявлено збільшення частоти появи «темних» форм головних клітин, що є функціонально неактивними. Ядра цих клітин мають неправильну округлу чи овальну форму, зміщені до центральних відділів клітин. Конттури ядерної оболонки нерівні. Хроматин конденсується в електронно-щільні глибоки. У фаховій літературі описані подібні зміни ядер клітин м'язових волокон язика за умов сублетальної загальної дегідратації організму [8].

Гранулярний ендоплазматичний ретикулум підвищеної осміофільності з електронно-темним вмістом, у деяких ділянках він зазнає редукції; відзначена фрагментація каналців і ділянки його лізису (рис. 1). Такий вигляд цієї органели може свідчити про порушення процесу синтезу та виведення синтезованих білкових продуктів.

Комплекс Гольджі гіпертрофований, але цистерни часто без видимого вмісту, іноді він набуває вигляду великих вакуолей. Такі трансформції можуть бути ознаками припинення функціонування цієї структури. Мітохондрії середніх розмірів, виглядають набряклими, мають округлу форму. Часто трапляються мітохондрії зі зруйнованою структурою

**Таблиця 1.** Зміни морфометричних показників головних екзокриноцитів слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів за умов важкої загальної дегідратації організму

Групи тварин (по 6 щурів)	Загальна кількість клітин на 1 залозу (од.)	Кількість ГЕ на 1 залозу (од.)	Площа перерізу цитоплазми ГЕ (мкм)	Площа перерізу ядер ГЕ (мкм)
Контроль	$121,47 \pm 1,97$	$44,73 \pm 1,11$	$69,57 \pm 0,97$	$16,25 \pm 0,61$
Експеримент	$95,69 \pm 1,56$ $p < 0,0001$	$36,04 \pm 0,72$ $p < 0,0001$	$43,32 \pm 2,65$ $p < 0,0001$	$12,68 \pm 0,97$ $p = 0,0110$

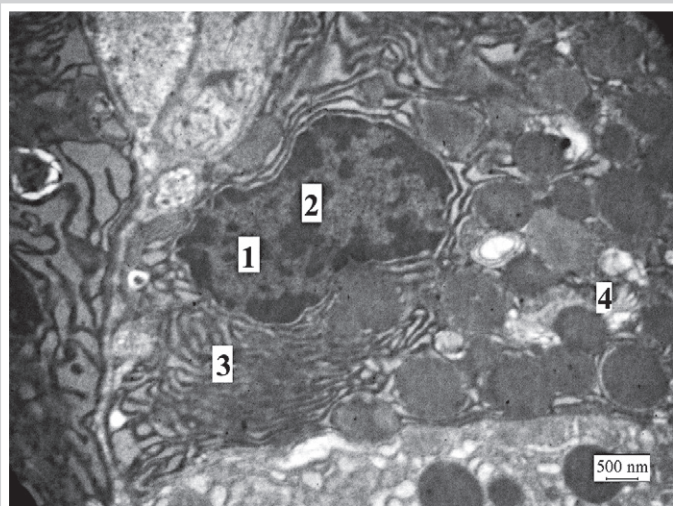


Рис. 1. Головна клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка. Загальна дегідратація. 9 доба. Електронорама. 1: еухроматин; 2: гетерохроматин; 3: ендоплазматичний ретикулум; 4: комплекс Гольджі.

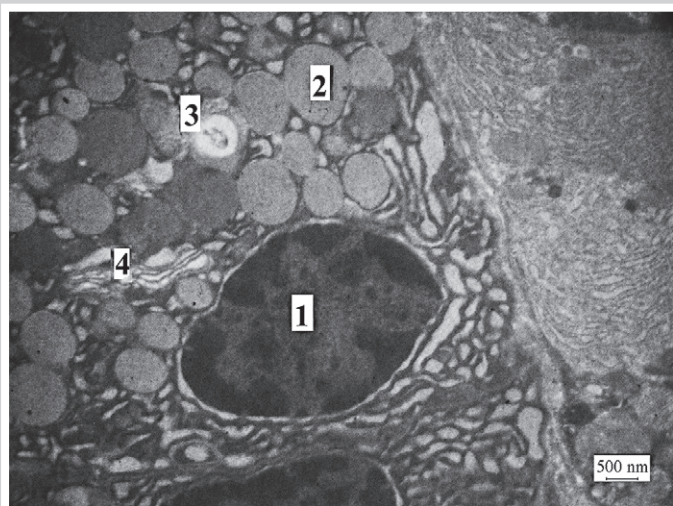


Рис. 2. Головна клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка. Загальна дегідратація. 9 доба. 1: ядро; 2: секреторні гранули, котрі зливаються; 3: гранули, що зазнають редукції; 4: комплекс Гольджі.

зовнішньої мембрани та безструктурним вмістом на місці зруйнованих крист і просвітленнями матриксу, що свідчить про зниження процесів синтезу АТФ і порушення ефективності механізмів окисного фосфорилування. Гіпертрофія комплексу Гольджі, посилення осміофільності структур гранулярного ендоплазматичного ретикулума, ущільнення ядра та подібні деструктивні процеси в мітохондріях екзокриноцитів власних шлункових залоз виявлені іншими дослідниками і в умовах метаболічного ацидозу, що є одним із проявів патологічних змін всередині клітин за умов загальної дегідратації [9].

Спостерігається чимала кількість переважно зрілих секреторних гранул, котрі розташовані по всій поверхні цитоплазми, великих розмірів, округлої форми зі здатністю до злиття, деякі з них зазнають лізосомальної редукції (рис. 2). Найімовірніше, таке число зрілих гранул

на тлі потовщення та розрихлення цитоплазматичної мембрани показує пригнічення процесу синтезу, порушення виведення секрету із цитоплазми.

Отже, є низка доказів [10,11], що за умов загальної дегідратації відбувається зменшення надходження води в організм і зниження її кількості у кровоносних судинах. Це сприяє зростанню осмоляльності плазми крові й переходу води з інтерстиційного простору в судини за законами осмосу. Досліджено, що зростання осмотичного тиску інтерстицію посилює дифузійну воду з клітин у міжклітинний простір [12]. Це дає можливість вважати, що у клітинах зростає концентрація електролітів, призводячи до порушень структури гідратних оболонок білкових молекул, зменшення розчинності білків і порушення їхніх функцій. Зневоднення клітин характеризується зменшенням їхнього об'єму й активної поверхні клітинних мембран. Інші вчені погоджуються, що патологія плазматичних мембран за умов дегідратації призводить до порушень міжклітинних взаємодій, сприйняття регуляторних сигналів, міграції тощо [13].

У фаховій літературі описані дані щодо зменшення надходження води в судинне річище, котре проковує гіповолемію, призводить до згущення крові та проявляється численними стазами в судинах мікроциркуляторного річища [17]. Це дає можливість вважати, що наслідком названих змін є зменшення надходження кисню, глюкози та поживних речовин у клітини, а також порушення виведення з них вуглекислого газу та кінцевих метаболітів. Ці дані узгоджуються з думкою K. Bakes, S. C. Singhi et al. про розвиток ішемічних змін у клітинах із наростанням метаболічного ацидозу [14, 15]. Ці дослідники також підтримують гіпотезу щодо порушення енергозалежних процесів синтезу білка, транспорту речовин, роботи мембранних насосів клітин, активації лізосомальних ферментів та їхнього виходу в цитоплазму на тлі метаболічного ацидозу. Наслідками виходу лізосомальних ферментів можуть стати лізис клітинних органел із порушенням їхніх функцій.

Виявили, що за умов сублетальної загальної дегідратації значних трансформацій зазнають мітохондрії. Це відповідає результатам інших вчених, які отримані протягом ультрамікроскопічного вивчення тканин язика щурів за таких умов [8]. Досліджено, що мітохондріальна дисфункція призводить до роз'єднання процесів окиснення, фосфорилування та порушення внутрішньоклітинної біоенергетики поряд зі зниженням синтетичних і репаративних процесів у клітинах печінки щурів за умов виразкових уражень шлунка [16]. Це дає змогу висунути припущення щодо впливу мітохондріальної дисфункції на процеси синтезу пепсиногену, механізми репарації та в головних екзокриноцитах слизової оболонки фундального відділу шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму.

Вплив сублетального загального зневоднення організму виражається в розвитку деструктивно-дистрофічних трансформацій клітинного складу власних залоз шлунка з їхнім переходом у некробіотичні. Такі зміни головних екзокриноцитів можуть свідчити про порушення їх функціонування та зниження активності процесів розщеплення білків і повноцінного засвоєння харчових продуктів за умов важкого ступеня загального зневоднення організму.

## Висновки

1. Важкий ступінь загальної дегідратації організму супроводжується зменшенням кількості головних екзокриноцитів у власних залозах шлунка. Протягом морфометричного дослідження виявлено зменшення розмірів клітин та їхніх ядер.

2. Ультраструктурні трансформації головних екзокриноцитів є ознаками різкого зниження інтенсивності синтетичних процесів у цих клітинах.

3. Чимала кількість секреторних гранул на тлі потовщення та розрихлення цитоплазматичної мембрани свідчить про порушення процесу виведення секрету із цитоплазми.

4. Виявлені ультраструктурні зміни клітинних органел головних екзокриноцитів власних залоз шлунка є наслідками гіпоксичної альтерації та метаболічних порушень як проявів загальної дегідратації та мають характер деструктивно-дистрофічних із переходом у некробіотичні трансформації.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення змін усіх компонентів клітинного складу залоз слизової оболонки фундального відділу шлунка та його ультраструктурних змін у щурів за умов загального зневоднення організму.

## Список літератури

- [1] Дудник С.В. Тенденції стану здоров'я населення України / С.В. Дудник, І.І. Кошеля // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №4. – С. 67–77.
- [2] Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / упоряд. та гол. ред. В.В. Шафранський. – К.: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ УКРАЇНИ», 2016. – 452 с.
- [3] Микроскопические изменения органов крыс в условиях общей дегидратации организма / О.А. Приходько, В.И. Гулая, О.С. Яромленко и др. // *Azerbaijan Medical Journal*. ATJ. – 2016. – №4. – P. 95–100.
- [4] Гула В.І. Структурна перебудова фундального відділу шлунку щурів за умов клітинного зневоднення організму / В.І. Гула // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – Т. 4. – №4. – С. 537–545.
- [5] Гула В.І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунку за умов загальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора // *Morphologia*. – 2016. – Т. 10. – №4. – С. 23–28.
- [6] Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
- [7] *Electron microscopy: methods and protocols* / J. Kuo (Ed.) // *Methods in molecular biology*. – 2nd ed. – Totowa: Humana Press Inc, 2007. – 608 p.
- [8] Давидова Л.М. Ультраморфологічна перебудова м'язових волокон язика щурів при дегідративних порушеннях організму / Л.М. Давидова, Д.В. Муравський, О.С. Максимова // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.). – Суми: Вид-во СумДУ, 2016. – Т. 1. – С. 27–28.
- [9] Бочкарникова Н.В. Структурная организация желудка при метаболическом ацидозе / Н.В. Бочкарникова, Е.В. Альфонсова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – №6. – 680 с.
- [10] Соболева А.Д. Реакция клеток и тканей на обезвоживание / А.Д. Соболева. – М.: Наука, 1975. – 68 с.
- [11] Патологическая физиология обезвоживания организма: сб. науч. тр. / Центр. ин-т усовершенств. врачей; под ред. Т.Г. Мыслевой. – М.: ЦОЛИУВ, 1981. – 127 с.
- [12] Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское кн.изд., 1972. – 199 с.
- [13] Сучасні уявлення про водно-солевий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень) / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач та ін. // Вісник проблем біології та медицини. – 2009. – №2. – С. 8–14.
- [14] Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial / K. Bakes, S. Haukoos, J. Deakne, et al. // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 50. – №4. – P. 551–9.

- [15] Singhi S.C. Management of a child with vomiting / S.C. Singhi, R. Shah, A. Bansal, et al. // *Indian J Pediatr*. – 2013. – Vol. 80. – №4. – P. 318–25.
- [16] Структурно-функціональний стан мітохондрій печінки щурів за умов виразкових уражень шлунка / К.О. Дворщенко, У.В. Савко, С.Є. Вакал та ін. // *Фізика живого*. – 2008. – Т. 16. – №2. – С. 112–115.
- [17] Water deprivation and the double depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite / Jr.L.A. De Luca, R.C. Vendramini, D.T. Pereira et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2007. – №40. – P. 707–712.

## References

- [1] Dudnyk, S. V., & Koshelia, I. I. (2016). Tendentsii stanu zdorovia naseleennia Ukrainy [Health state tendencies of population in Ukraine]. *Ukraina. Zdorovia natsii*, 4, 67–77. [in Ukrainian].
- [2] Shafranskiy, V. V. (Ed.) (2016). Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarно-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy, 2015 rik [Annual report of the health status of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2015 year]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Prykhodko, O. O., Hula, V. I., Yarmolenko, O. S., Pernakov, M. S., Sulim, L. G., Bumeister, V. I., et al. (2016). Mikroskopieskie izmeneniya organov krysa v usloviyakh obshhej degidratsii organizma [Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration]. *Azerbaijan Medical Journal (ATJ)*, 4, 95–100. [in Russian].
- [4] Hula, V. I. (2016). Strukturna perebudova fundalnogo viddilul shlunku shchuriv za umov klitynnoho znevodnennia orhanizmu [Structural alteration of rats' stomach fundus under condition of intracellular dehydration of the body]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 4(4), 537–545. [in Ukrainian].
- [5] Hula, V. I., & Sikora, V. Z. (2016). Histomorfometrychnyi analiz zmin stinky shlunku za umov zahalnoi dehidratsii orhanizmu [Histomorphometric analysis of stomach walls alternation under conditions of general body dehydration]. *Morphologia*, 10(4), 23–28. [in Ukrainian].
- [6] Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patogistologicheskoi tekhniki [Course of pathohistological technique]*. Leningrad: Medicina. [in Russian].
- [7] Kuo, J. (Ed.) (2007) *Electron microscopy: methods and protocols. Methods in molecular biology*. Totowa: Humana Press Inc. Publ.
- [8] Davydova, L. M., Muravskiy, D. V., & Maksymova, O. S. (2016) Ultramorfolohichna perebudova miazovykh volokon yazyka shchuriv pry dehidratsiynykh porushenniakh orhanizmu [Ultramorphological reconstruction of muscle fibers of the tongue rats with dehydration disorders of the body]. *Aktualni pytannia teoretychnoi ta praktychnoi medytsyny*. (Vol. 1). (P. 27–28). Sumy [in Ukrainian].
- [9] Bochkarnikova, N. V., & Alfonsova, E. V. (2013) Strukturna organizatsiia zheludka pri metabolicheskom acidoze [The structural organization of gaster in metabolic acidosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 6, 680. [in Russian].
- [10] Soboleva, A. D. (1975) *Reakciya kletok i tkanej na obezvozhivanie [Reaction of cells and tissues to dehydration]*. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [11] Myslyayeva, T. G. (Ed.) (1981) *Patofiziologiia obezvozhivaniya organizma [Pathophysiology of dehydration of an organism]*. Moscow [in Russian].
- [12] Berkhin, E. B., & Ivanov, Yu. I. (1972) *Metody eksperimental'nogo issledovaniya pochek i vodno-solevogo obmena [Methods of experimental study of kidneys and water-salt metabolism]*. Barnaul. [in Russian].
- [13] Pogorelov, M. V., Bumeyster, V. I., Tkach, G. F., Bolotna, I. V., & Bonchev, S. D. (2009) Suchasni uivlenniia pro vodno-solovyi obmin (ohlid literatury ta metody vlasnykh doslidzhen) [Modern imagines about aqua-mineral balans (literature review and methods of proper reserches)]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*, 2, 8–14. [in Ukrainian].
- [14] Bakes, K., Haukoos, J. S., Deakne, J. S., Hopkins, E., Easter, J., McFann, K., et al. (2016) Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Emergency Medicine*, 50(4), 551–9. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.12.003.
- [15] Singhi, S. C., Shah R., Bansal A., & Jayashree M. (2013) Management of a child with vomiting. *Indian J Pediatr*, 80(4), 318–25. doi: 10.1007/s12098-012-0959-6.
- [16] Dvorshchenko, K. O., Savko, U. V., Vakal, S. Ye., Todor, I. M., & Ostapchenko, L. I. (2008) Strukturno-funktsionalnyi stan mitokhondrii pečinky shchuriv za umov vyrazkovykh urazhen shlunka [Structural-functional state of rats liver's mitochondrias under conditions of gastric ulcer]. *Fizyka zhyvoho*, 16(2), 112–115. [in Ukrainian].
- [17] De Luca, Jr. L. A., Vendramini, R. C., Pereira D. T., Colombari, D. A., David, R. B., de Paula, P. M., et al. (2007) Water deprivation and the double depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 707–712.



**Відомості про авторів:**

Гула В. І., аспірант каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.  
Сікора В. З., д-р мед. наук, професор каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.  
Ярмоленко О. С., канд. мед. наук, асистент каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.  
Бумейстер В. І., д-р біол. наук, професор, зав. каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.  
Пернаков М. С., асистент каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.  
Бойко В. О., канд. мед. наук, асистент каф. морфології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Гулая В. И., аспирант каф. морфологии медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.  
Сикора В. З., д-р мед. наук, профессор каф. морфологии медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.  
Ярмоленко О. С., канд. мед. наук, ассистент каф. морфологии медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.  
Бумейстер В. И., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. морфологии медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.  
Пернаков Н. С., ассистент каф. морфологии медицинского института, Сумской государственный университет, Украина.  
Бойко В. А., канд. мед. наук, ассистент каф. морфологии медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.

**Information about authors:**

Hula V. I., MD, Postgraduate Student, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.  
Sikora V. Z., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.  
Yarmolenko O. S., MD, PhD, Assistant, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.  
Bumeister V. I., PhD, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.  
Pernakov M. S., MD, Assistant, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.  
Boiko V. O., MD, PhD, Assistant, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшла до редакції / Received: 21.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 31.10.2017



# The risk factors of cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary diseases

O. Ye. Pashkova, G. O. Lezhenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**The purpose** was to determine the features of cardiovascular system morphofunctional state and the risk factors for cardiovascular disorders formation in children with chronic bronchopulmonary diseases.

**Materials and methods.** We examined 144 patients aged 3–16 years (mean age was  $11.3 \pm 1.2$  years) with chronic bronchopulmonary pathology (60 patients with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency and 84 patients with heavily treated or partially treated persistent bronchial asthma) and 68 conditionally healthy children who made up the control group. A complex of functional methods for cardiovascular system studying in patients with chronic bronchopulmonary diseases included: echodopplercardiography with determination of left ventricular myocardium geometry, Holter monitoring of cardiac activity, duplex scanning of the common carotid artery by intima-media thickness measuring of the common carotid artery wall and examining the index of endothelial stress shift. To determine the risk factors for cardiovascular disorders development in children with chronic bronchopulmonary diseases, a method E. N. Shigan was used to normalize intensive indicators, based on the Bayesian probabilistic method. A prognostic model of cardiovascular disorders development was obtained using the exponential regression equation for patients with chronic bronchopulmonary diseases.

**Results.** According to results of the study it has been found that there is a structural and functional restructuring of the left ventricular myocardium on the background of the cardiac activity vegetative regulation violation and vascular remodeling in children with chronic bronchopulmonary diseases. The definition of risk factors for cardiovascular complications development in children with bronchial asthma has showed the followings: the presence of chronic infection (OR = 8.4), the age of child from 3 to 6 years (OR = 4.9), the disease duration more than 3 years (OR = 2.3), the circadian index value less than 1,2 units (OR = 3.1) and QTc interval prolongation more than 420 ms (OR = 2.1). The main risk factors for cardiovascular disorders formation in the group of children with cystic fibrosis were the age of the child from 3 to 6 years (OR = 4.0), contamination of the respiratory tract by *Pseudomonas aeruginosa* (OR = 4.0), severe course of the disease (OR = 3.3), the presence of chronic infection (OR = 6.0), the body mass index less than  $P_{50}$  (OR = 4.2) and the QTc interval duration more than 420 ms (OR = 1.4). The risk of cardiovascular complications was increased with the presence of 3 or more risk factors that confirmed by the equation of exponential regression in the group of patients with chronic bronchopulmonary diseases.

**Conclusions.** The development of cardiovascular complications is caused by a combination of many factors in children with chronic bronchopulmonary diseases. It is necessary to include into the algorithm for examination heart echodopplerography, Holter heart rate monitoring, duplex scanning of the common carotid artery with determination of the endothelial stress index shift and intima-media thickness at least twice a year for the purpose of cardiovascular disorders early diagnosis in children with chronic bronchopulmonary diseases, having 3 or more risk factors for cardiovascular complications. Timely detection of a risk group for cardiovascular disorders development will allow the full implementation of preventive measures and medications for cardiovascular disorders correcting in children with chronic bronchopulmonary diseases.

## Key words:

pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, child, cardiovascular system.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 199–205

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125170

E-mail:  
elenapashkova0901@gmail.com,  
Genalezkh@gmail.com

## Фактори ризику формування кардіоваскулярних розладів у дітей із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи

О. Є. Пашкова, Г. О. Леженко

**Мета роботи** – визначити особливості морфофункціонального стану серцево-судинної системи та фактори ризику формування кардіоваскулярних розладів у дітей із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи.

**Матеріали та методи.** Обстежили 144 хворих віком 3–16 років (середній вік –  $11,3 \pm 1,2$  року) з хронічною бронхолегеневою патологією (60 хворих на муковісцидоз з панкреатичною недостатністю та 84 хворих на важку контрольовану або частково контрольовану персистуючу бронхіальну астму), а також 68 умовно здорових дітей, які ввійшли в контрольну групу. Комплекс функціональних методів дослідження серцево-судинної системи у хворих на хронічні бронхолегеневі захворювання включав еходоплеркардіографію з визначенням геометрії міокарда лівого шлуночка, Холтерівський моніторинг серцевої діяльності, дуплексне сканування загальної сонної артерії з вимірюванням товщини комплексу інтима-медія стінки загальної сонної артерії та дослідженням показника напруження зсуву ендотелію. Для визначення факторів ризику розвитку серцево-судинних порушень у дітей, які хворі на хронічні захворювання бронхолегеневої системи, застосовували метод нормування інтенсивних показників Е. Н. Шигана, що ґрунтується на імовірнісному методі Байєса. Прогностична модель розвитку серцево-судинних розладів для хворих на хронічні захворювання бронхолегеневої системи отримана за допомогою рівняння експоненційної регресії.

**Результати.** Встановили, що у дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями відбувається структурно-функціональна перебудова міокарда лівого шлуночка на тлі порушення вегетативної регуляції серцевої діяльності та ремоделювання судин. Визначення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, які хворі на бронхіальну астму, показало: найбільшу інформативність мали наявність хронічних вогнищ інфекції (ВШ = 8,4), вік дитини від 3 до 6 років (ВШ = 4,9), тривалість захворювання понад 3 років (ВШ = 2,3), значення циркадного індексу менше ніж 1,2 одиниці (ВШ = 3,1) та подовження інтервалу QTc понад 420 мс (ВШ = 2,1). Основні фактори ризику формування серцево-су-

## Ключові слова:

легеневі захворювання, муковісцидоз, астма, діти, серцево-судинна система.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 199–205

динних розладів у групі дітей, які хворі на муковісцидоз: вік дитини від 3 до 6 років (ВШ = 4,0), обмінення дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosae* (ВШ = 4,0), тяжкий перебіг захворювання (ВШ = 3,3), наявність хронічних вогнищ інфекції (ВШ = 6,0), індекс маси тіла менше ніж  $P_{50}$  (ВШ = 4,2) та тривалість інтервалу QTc понад 420 мс (ВШ = 1,4). Ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у групі хворих на хронічні бронхолегеневі захворювання зростає за наявності 3 і більше факторів ризику, що підтверджено рівнянням експоненційної регресії.

**Висновки.** Розвиток кардіоваскулярних ускладнень у дітей із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи зумовлений поєднанням багатьох чинників. Для ранньої діагностики серцево-судинних порушень у дітей, які хворі на хронічні бронхолегеневі захворювання і мають 3 і більше чинників ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень, в алгоритм обстеження доцільно включати еходоплерографію серця, Холтеровський моніторинг серцевого ритму, дуплексне сканування загальної сонної артерії з визначенням показника напруження зсуву ендотелію та товщини комплексу інтима-медіа не рідше, ніж двічі на рік. Своєчасне виявлення групи ризику з розвитку серцево-судинних розладів у дітей, які хворі на хронічні захворювання бронхолегеневої системи, дасть змогу в повному обсязі реалізувати профілактичні заходи та медикаментозні способи корекції кардіоваскулярних порушень.

#### Ключевые слова:

легочные заболевания, муковисцидоз, астма, дети, сердечно-сосудистая система.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 199–205

## Факторы риска формирования кардиоваскулярных нарушений у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы

Е. Е. Пашкова, Г. А. Леженко

**Цель работы** – определить особенности морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы и факторы риска формирования кардиоваскулярных расстройств у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

**Материалы и методы.** Обследовали 144 больных в возрасте 3–16 лет (средний возраст –  $11,3 \pm 1,2$  года) с хронической бронхолегочной патологией (60 больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью и 84 больных тяжелой контролируемой или частично контролируемой персистирующей бронхиальной астмой), а также 68 условно здоровых детей, составивших контрольную группу. Комплекс функциональных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных хроническими бронхолегочными заболеваниями включал эходоплеркардиографию с определением геометрии миокарда левого желудочка, Холтеровское мониторирование сердечной деятельности, дуплексное сканирование общей сонной артерии с измерением толщины комплекса интима-медиа стенки общей сонной артерии и исследованием показателя напряжения сдвига эндотелия. Для определения факторов риска развития сердечно-сосудистых нарушений у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы применяли метод нормирования интенсивных показателей Е. Н. Шигана, основанный на вероятностном методе Байеса. Прогностическая модель развития сердечно-сосудистых расстройств у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы получена с помощью уравнения экспоненциальной регрессии.

**Результаты.** Установлено, что у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями происходит структурно-функциональная перестройка миокарда левого желудочка на фоне нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности и ремоделирования сосудов. Определение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у детей, больных бронхиальной астмой, показало: наибольшую информативность имели наличие хронических очагов инфекции (ОШ = 8,4), возраст ребенка от 3 до 6 лет (ОШ = 4,9), длительность заболевания более 3 лет (ОШ = 2,3), значение циркадного индекса менее 1,2 единиц (ОШ = 3,1) и удлинение интервала QTc более 420 мс (ОШ = 2,1). Основные факторы риска формирования сердечно-сосудистых расстройств в группе детей, больных муковисцидозом: возраст ребенка от 3 до 6 лет (ОШ = 4,0), обсеменение дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosae* (ОШ = 4,0), тяжелое течение заболевания (ОШ = 3,3), наличие хронических очагов инфекции (ОШ = 6,0), индекс массы тела менее  $P_{50}$  (ОШ = 4,2) и удлинение интервала QTc более 420 мс (ОШ = 1,4). Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у детей с хроническими заболеваниями возрастал при наличии 3 и более факторов риска, что подтверждалось уравнением экспоненциальной регрессии.

**Выводы.** Развитие кардиоваскулярных осложнений у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы обусловлено сочетанием многих факторов. Для ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, имеющих 3 и более факторов риска возникновения кардиоваскулярных осложнений, в алгоритм обследования целесообразно включать эходоплерографию сердца, Холтеровское мониторирование сердечного ритма, дуплексное сканирование общей сонной артерии с определением показателя напряжения сдвига эндотелия и толщины комплекса интима-медиа не реже, чем 2 раза в год. Своєчасне виявлення групи ризику по розвитку сердечно-сосудистих расстройств у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы позволит в полном объеме реализовать профилактические мероприятия и медикаментозные способы коррекции кардиоваскулярных нарушений.

The respiratory diseases rate is among the highest in the structure of children and adolescents morbidity, among which a significant proportion belongs to chronic bronchopulmonary diseases [1]. Annually, the number of children with chronic respiratory diseases increases by 5–6 % [2]. Taking into account that one of the chronic respiratory diseases complications, which not only determine the disease clinical course severity, but also can determine the disease outcome, are cardiovascular disorders [3,4]. The lung

diseases should be considered as inextricably linked to the cardiovascular system state [5]. Cardiovascular disorders in bronchopulmonary disease are potentially reversible in childhood, which requires a proper assessment of their development risk for a certain patient and timely correction [6]. Questions concerning the risk of disease development stratification are directly related to the prognosis of pathological process course as well as assessment of potential therapy and drugs rational choice [7].

## The purpose

The purpose of this study was to determine the features of cardiovascular system morphofunctional state and the risk factors for cardiovascular disorders development in children with chronic bronchopulmonary diseases.

## Materials and methods

144 patients aged 3–16 years (mean age was  $11.3 \pm 1.2$  years) with chronic bronchopulmonary disease were examined. The first group consisted of 60 patients with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, the second – 84 patients with heavily treated or partially treated bronchial asthma. Patients received baseline therapy in accordance with the clinical protocols for children with bronchial asthma and cystic fibrosis [8,9]. The control group consisted of 68 healthy children, representative of age and sex.

The complex of functional methods for cardiovascular system examination of patients with chronic bronchopulmonary diseases included: Doppler echocardiography, Holter monitoring of cardiac activity and duplex scan of the common carotid artery. The ultrasound examination of the heart was performed using the Medison SonoAce 8000 ultrasound machine (USA) according to the standard procedure. Morphometric indicators were normalized to the surface area of the body. To study the processes of the left ventricular remodeling left ventricular mass index (LVMI) as a ratio  $LVM$  (left ventricular mass) / height in meters<sup>2.7</sup> was calculated and the remodeling parameter was the left ventricle wall relative thickness. Left ventricular geometry was classified as normal, concentric remodeling, concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy [10].

For the diagnosis of the LV diastolic dysfunction pre-clinical stage, the Functional Compliance Index (FCI) was determined using A. N. Rosenbaum and V. T. Koval (2010) method [11]. For this purpose, the normalized coefficient (NC) was calculated as the ratio of the stroke volume (SV) to the LVM in the control group, which, regardless of age, was 0.8 cu. After this, the correlation coefficient (CC) between the SV and LVM in the groups of patients was calculated and the functional conformity index value, expressed as the ratio  $CC / IV$ , was determined for the left ventricle myocardium state. The FCI was considered as normal if its values were from 0.8 to 1.2 cu. When the value of FCI exceeded 1.2 cu the early stage of left ventricle dysfunction, accompanied by a hyperkinetic type of hemodynamics, was established; if the FCI value was less than 0.8 cu, left ventricle diastolic dysfunction was diagnosed.

A duplex scan of the common carotid artery was performed by sensor with a frequency of 5–10 MHz on the Medisson 8000 (USA) device. The carotid wall intima-media thickness (IMT) measurement was carried out using the standard procedure P. Pignolli (1986): in the common carotid artery on 1.0–1.5 cm proximal to bifurcation in the maximal section on the posterior wall of the artery in the diastole (relative to the sensor), the IMT measurement from the inner wall of intima to the outer wall of media excluding the size of the adventitia [12]. We have formed groups representing the patient's age considering the carotid artery diameter and the IMT size depending on age. The average age of patients with bronchial asthma was  $12.4 \pm 1.0$  years, patients with cystic fibrosis –  $12.3 \pm 1.2$

years. The average age of the control group children was within  $12.2 \pm 1.3$  years. To study the effect of blood flow on a vessel wall the shear stress on endothelium ( $\tau$ ) was investigated, which was calculated by the formula [13]:

$$\tau = 4\eta V / D \quad (1)$$

$\eta$ : the blood viscosity (average 0.05 Ps);

$V$ : the maximum blood flow velocity in the common carotid artery;

$D$ : diameter of the artery (cm).

The Holter monitoring of cardiac rhythm was carried out at the hardware and computer complex "CardioSens" (STC KhAI "Medica"). The detected dynamic series of cardiointervals were processed using a mathematical analysis of heart rate variability (HRV). The HRV was evaluated in temporal and spectral analyzes in accordance with the International Standards for Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use, developed by the Working Group of the European Cardiology Society and the North American Society for Cardiac Stimulation and Electrophysiology [14].

The mathematical analysis and statistical processing of data were performed on a PC using the licensed software package of Statistic for Windows 6.1.RU using variational, correlation, regression and nonparametric methods of statistical analysis. To develop a mathematical model for predicting the risk of cardiovascular disorders development the method of intensive indicators normalization E. N. Shigan (1986) was used in children with chronic bronchopulmonary diseases based on the Bayesian probabilistic method [15]. The prognostic model of cardiovascular disorders development was obtained using the equation of exponential regression for patients with chronic bronchopulmonary diseases.

## Results and discussion

According to our studies, a structural and functional reorganization of the right heart with the secondary pulmonary hypertension development occurred in children with chronic pathology of the bronchopulmonary system. At the same time, signs of pulmonary hypertension had 35.7 % of patients with bronchial asthma and 58.2 % of children with cystic fibrosis. The study of the left ventricular myocardium morphofunctional state in children with chronic bronchopulmonary pathology revealed the presence of the left ventricular myocardium remodeling due to the increase in LVM and the left ventricle walls thickening in 49 % of patients with bronchial asthma and in 58 % of patients with cystic fibrosis. Among the variants of left ventricle remodeling concentric (20 %) and eccentric (21 %) hypertrophy predominated in children with bronchial asthma. Concentric remodeling was found in 8 % of patients. Among the variants of left ventricular myocardial remodeling in the vast majority of patients from group with cystic fibrosis eccentric hypertrophy was determined – 24 %. Morphometric parameters of the left ventricular myocardium in 19 % of patients corresponded to the criteria for concentric remodeling, and in 15 % of patients, concentric left ventricular hypertrophy was observed.

The calculation of FCI, as an indicator of the left ventricle diastolic dysfunction preclinical stage, has showed that in children with chronic bronchopulmonary diseases, there was a significant decrease in this indicator relative to

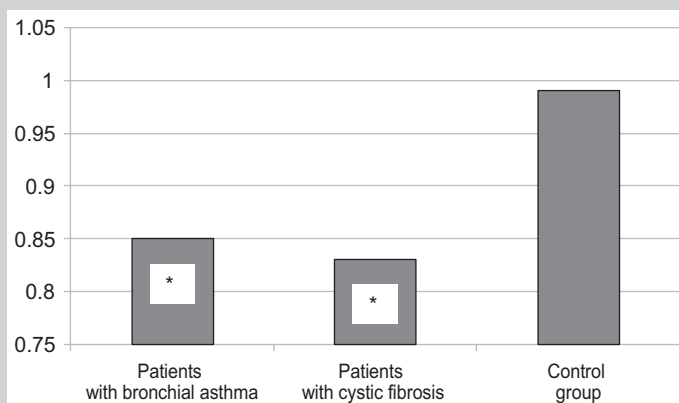


Fig. 1. The FCI value of observation groups.

\*: P < 0.05 – in comparison with the control group values.

**Table 1.** The indicators of circadian index, average daily values of QT and QTc intervals for Holter monitoring of ECG in children with chronic bronchopulmonary pathology (M ± m)

Indicators, units	Patients with bronchial asthma n = 84	Patients with cystic fibrosis n = 60	The control group n = 68
Heart rate, bpm.	87.5 ± 1.3	94.1 ± 1.9*	84.8 ± 1.1
Circadian Index, cu	1.28 ± 0.01	1.26 ± 0.01*	1.31 ± 0.01
QT, mc	344.3 ± 2.7	333.0 ± 3.7*	348.5 ± 2.6
QTc, mc	412.9 ± 1.8	413.0 ± 2.0	412.6 ± 1.8
QTc 320–420 mc, %	64.5 ± 3.1*	57.4 ± 4.7*	83.4 ± 2.2
QTc > 420 mc, %	34.8 ± 3.1*	53.6 ± 4.8*	15.7 ± 2.2

\*: P < 0.05 – in comparison with the control group values.

**Table 2.** The intima-media complex thickness (IMT) and the shear stress index of the common carotid artery of children with chronic bronchopulmonary diseases (M ± m)

Indicators	Patients with bronchial asthma, n = 20	Patients with cystic fibrosis, n = 20	The control group, n = 20
IMT, mm	0.66 ± 0.02	0.78 ± 0.03*	0.70 ± 0.02
τ, dyn / cm <sup>2</sup>	28.94 ± 1.93*	21.24 ± 2.66*	36.04 ± 2.27

\*: P < 0.05 – in comparison with the control group values.

the control group, and the mean values were 0,85 ± 0,02 cu in the group of patients with bronchial asthma and 0,83 ± 0,02 cu in the children group with cystic fibrosis versus 0.99 ± 0.02 cu of the control group, P < 0.05 (Fig. 1).

The use of the FCI allowed diagnosing signs of left ventricle diastolic dysfunction already at the preclinical stage in 35.9 % of children with bronchial asthma and 37.5 % of children with cystic fibrosis. On the background of left ventricle diastolic dysfunction development the left ventricular myocardium geometry was changed, mainly by the type of concentric remodeling and concentric hypertrophy in all observation groups.

We have carried out the analysis of HRV, which is considered as the most optimal method for the body regulatory systems functioning disorders identifying, taking into account the fact that violations in the organism regulatory systems state precede the hemodynamic disorders appearance. According to the results of study it has been found that changes in the cardiac rhythm variability neural regulation

were observed as the attenuation of parasympathetic nervous system tonic influences, increased sympathetic regulation of the autonomic nervous system, and suppression of autonomic circuit activity of cardiac rhythm regulation in children with chronic bronchopulmonary disease. Excessive activity of the sympathetic nervous system led to a number of pathological effects development, including myocardium electrical instability, which was manifested by increased heart rate, decreased circadian index and lengthened corrected QT-interval in children with chronic bronchopulmonary diseases (Table 1).

The obtained data testified to depletion of heart rhythm regulation adaptive reserves and formation of heart rhythm rigidity. Owing to the revealed changes, the development of systolic left ventricular myocardium dysfunction occurred, leading to the left ventricular myocardial hypertrophy formation in patients. In turn, left ventricular myocardial remodeling caused an increase in the stress degree of the cardiovascular system mechanisms of regulation in children with chronic bronchopulmonary diseases. In patients with normal left ventricular myocardial mass the state of adaptive-compensatory regulatory systems was characterized by optimal or moderate functional stress.

But with the development of left ventricle myocardial hypertrophy, significant functional tension and vegetative regulatory systems homeostasis imbalance with simultaneous disturbance of heart rhythm various contours of regulation were observed.

The next stage of our work was the study the hemodynamic and tonic-elastic properties of the common carotid artery in children with chronic and relapsing bronchopulmonary diseases.

The data obtained indicated a decrease in the endothelial shear stress index in patients with bronchial asthma at 28.94 ± 1.93 dyn / cm<sup>2</sup> in relation to the control group 36.04 ± 2.27 dyn / cm<sup>2</sup> (P < 0.05), results are presented in Table 2.

The lowest values of the endothelial shear stress index were recorded in patients with left ventricular diastolic dysfunction signs (the correlation coefficient between the exponent τ and FCI was r = +0.41, P < 0.05). In the group of patients with cystic fibrosis there were also signs of vascular remodeling, as evidenced by the significantly higher thicknesses of IMT that were 0.78 ± 0.03 mm relative to 0.70 ± 0.02 mm in the control group (p < 0,05) along with a 41% decrease in the endothelial shear stress index (21.24 ± 2.66 dyn/cm<sup>2</sup>, P < 0.05).

The IMT value was 0.66 ± 0.02 mm in the group of patients with bronchial asthma, and had no statistical difference from the control group values (P > 0.05). The maximum values of IMT were recorded in patients with cystic fibrosis with severe course of the disease (r = -0.33, P < 0.05) and left ventricular myocardial hypertrophy (r = +0.54, P < 0.05). The changes in the intima-media thickness were determined with the left ventricle diastolic dysfunction development in patients with cystic fibrosis. When performing the correlation analysis, an inverse relationship was established between the IMT thickness of the FCI (r = -0.59, P < 0.05). We recorded the highest pressure in the pulmonary artery in this group of children (r = +0.53, P < 0.05).

Thus, the left ventricular myocardium structural and functional restructuring was observed against the back-



ground of cardiac activity vegetative regulation violation and vascular remodeling in children with chronic bronchopulmonary diseases. According to the study results, risk factors for cardiovascular disorders formation were identified in children with chronic bronchopulmonary diseases. The risk of cardiovascular disorders in chronic bronchopulmonary pathology should be assessed depending on child's sex and age, disease duration and severity, frequency of relapses, chronic infection presence, physical development state (by body mass index), adjusted QT-interval duration and circadian index.

The determination of cardiovascular complications development risk factors for children with bronchial asthma has showed that most informative were the followings: the presence of chronic infection (OR = 8.4, 95 % CI 2.7–25.7; RR = 3.4, 95 % CI 1.6–7.0;  $P < 0.05$ ), age of the child from 3 to 6 years (OR = 4.9, 95 % CI 2.0–11.7; RR = 1.9, 95 % CI 1.4–2.5;  $P < 0.05$ ), the disease duration more than 3 years (OR = 2.3, 95 % CI 1.1–4.7; RR = 1.5, 95 % CI 1.1–2.0,  $P < 0.05$ ). The risk of cardiovascular disorders increased with circadian index values of less than 1.2 in patients with bronchial asthma (OR = 3.1, 95 % CI 1.0–10.9; RR = 1.6, 95 % CI 1.0–2.5,  $P < 0.05$ ) and QTc interval prolongation with monitoring more than 420 ms (OR = 2.1, CI 1.0–5.5; RR = 1.4, 95 % CI 1.6–7.0;  $P < 0.05$ ).

According to the study results, the main risk factors for cardiovascular disorders in the group of children with cystic fibrosis were the followings: age of the child from 3 to 6 years (OR = 4.0, 95 % CI 1.5–10.6; RR = 1.6, 95 % CI 1.2–2.0;  $P < 0.05$ ), the airway contamination by *Pseudomonas aeruginosa* (OR = 4.0, 95 % CI 1.9–8.7; RR = 1.7, 95 % CI 1.3–2.2;  $P < 0.05$ ), the disease severe course (OR = 3.3, 95 % CI 1.5–7.0; RR = 1.6, CI 1.2–2.0,  $P < 0.05$ ), the chronic infection presence (OR = 6.0, 95 % CI 2.1–17.6; RR = 2.1, 95 % CI 1.3–3.6;  $P < 0.05$ ), the body mass index less than  $P_{50}$  (OR = 4.2, 95 % CI 2.0–4.7; RR = 1.8, 95 % CI 1.3–2.4,  $P < 0.05$ ) and QTc interval prolongation with monitoring more than 420 ms (OR = 1.4, 95 % CI 0.5–3.7; RR = 1.3, 95 % CI 0.5–3.4,  $P < 0.05$ ).

The risk of cardiovascular complications has been increasing depending on the risk factors number in the group of patients with chronic diseases. In the presence of 1–2 risk factors in one group, the odds ratio was not statistically significant, but if there were 3 or more risk factors for cardiovascular disorders occurrence, it increased 12–26 times. At the same time, the risk of cardiovascular disorders was in the presence of 3 or more risk factors in the group of children with bronchial asthma: OR = 5.2 (95 % CI 2.6–10.8,  $P < 0.05$ ), RR = 2.2 (95 % CI 1.1–4.6;  $P < 0.05$ ) and in the group of patients with cystic fibrosis: OR = 19.0 (95 % CI 8.0–48.8,  $P < 0.05$ ), RR = 1.9 (95 % CI 1.2–3.0;  $P < 0.05$ ).

The prognostic model for cardiovascular disorders development was made on the basis of the exponential regression equation, depending on the risk factors number for patients with chronic bronchopulmonary diseases, which was as follows:

$$Y = 0.818e^{0.5294x}, \quad (2)$$

Y: is the probability of syndrome development;

X: is the number of risk factors.

If there is a Y value of more than 1.5 units, there is a risk of cardiovascular disorders development (Fig. 2).

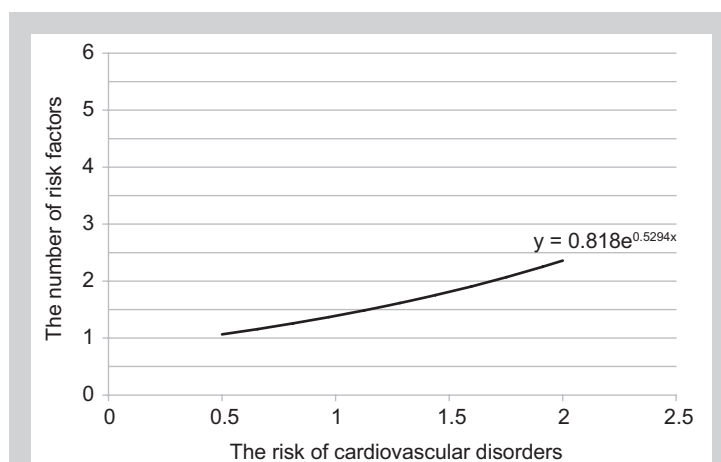


Fig. 2. The risk of cardiovascular disorders depending on the risk factors presence in children with chronic bronchopulmonary diseases.

Thus, a structural and functional restructuring of the left ventricular myocardium is observed against a background of cardiac activity vegetative regulation violation and vascular remodeling in children with chronic bronchopulmonary diseases. It is believed that left ventricle myocardial hypertrophy is one of adaptive mechanisms, which allows the myocardium to cope with increased stress in conditions of pulmonary hypertension.

At the same time, left ventricle myocardial hypertrophy causes a high risk of cardiovascular complications, which is associated with a violation of coronary hemodynamics, heart systolic and diastolic dysfunction development and chronic heart failure [17]. A characteristic feature of morphofunctional changes in the left ventricular myocardium was the diastolic dysfunction development, as an early criterion which can be used as an FCI indicator in children with recurrent and chronic bronchopulmonary diseases. Using FCI made it possible to diagnose the signs of left ventricular diastolic dysfunction already at the preclinical stage in children with recurrent and chronic bronchopulmonary diseases. The results obtained by us are confirmed by the works of M. E. Abdalla and H. A. E. Azeem (2013), which showed that patients formed left ventricle diastolic dysfunction even in the absence of right ventricle diastolic dysfunction with bronchopulmonary system pathology [18]. The revealed disorders were accompanied by the sympathetic nervous system activation that could be considered as a compensatory mechanism aimed at cardiac output supporting in children with chronic bronchopulmonary pathology [19]. An unfavorable consequence of this activation is increased left ventricular tension and increased myocardial oxygen demand, which leads to cardiomyocyte hypertrophy, increased left ventricular volume and changes of left ventricular myocardial function [20].

The morphofunctional changes in the left ventricle myocardium occurred against a background of elastic properties disturbance and vessels remodeling in children with chronic bronchopulmonary diseases. This was confirmed by a decrease in the endothelial stress index shift and an increase in the IMT thickness at the common carotid artery level. One of the reasons for left ventricle myocardium and vessels structural and functional changes is the develop-

ment of endothelial dysfunction [21]. Another factor that plays the main trigger role of ventricular myocardium and vascular remodeling and diastolic dysfunction formation is systemic chronic inflammation [22]. This statement is confirmed by our previous studies [23,24] and is consistent with the work of other researchers [25–27]. Timely diagnosis of cardiovascular disorders, when changes are not pathological but adaptive, and effect on the main components of pathogenesis will allow for cardiovascular changes regression and long-term cardiovascular consequences prevention in children with chronic bronchopulmonary diseases [28].

The determination of cardiovascular disorders predictors and the use of a prognostic model for their development will allow us to identify a risk group for cardiovascular complications development and timely initiate therapeutic measures for their prevention and treatment in children with chronic bronchopulmonary pathology.

## Conclusions

1. The development of cardiovascular complications is caused by a combination of many factors in children with chronic bronchopulmonary diseases. The main risk factors for cardiovascular disorders occurrence in children with bronchial asthma are the followings: the presence of chronic infection, the child age 3–6 years, the disease duration more than 3–5 years, the circadian index less than 1.2 cu. In children with cystic fibrosis the child age 3–6 years old, the airway contamination by *Pseudomonas aeruginosa*, the severe course of disease, the presence of protein-energy deficiency and chronic infection are the most informative risk factors.

2. With the purpose of cardiovascular disorders early diagnosis if there are 3 and more risk factors, it is necessary to include heart echodopplerography, Holter's heart rate monitoring, complete carotid duplex scanning with determination of endothelial shear stress and IMT at least 2 times a year in children with chronic bronchopulmonary diseases.

3. Timely detection of a risk group for cardiovascular disorders development will allow the full implementation of preventive measures and medications for cardiovascular disorders correcting in children with chronic bronchopulmonary diseases.

**The prospects.** We will form a tactic of therapy for cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary diseases based on the findings of the further scientific research.

## References

[1] Bابتseva, A. F., Romantsova, E. B., & Prikhodko, O. B. (2015). Prevalence of chronic respiratory diseases among children in Blagoveshchensk 10 years. *Amurskiy medicinskiy zhurnal*, 2(10), 8–10.

[2] Nedelskaya, S. N. & Yartseva, D. A. (2013). Diagnostika bronhial'noj astmy u detej rannego vozrasta: vozmozhnosti, problemnye voprosy, differentsial'naya diagnostika [Diagnostics of Bronchial Asthma in Infants: Possibilities, Topical Issues, Differential Diagnosis]. *Zdorov'e rebenka*, 2(45), 108–111 [in Russian].

[3] Malysheva, E. Yu., Drobysheva, E. S., & Chernov, A. V. (2014). Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy [The chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Molodoj uchenyj*, 5(64), 145–148. [in Russian].

[4] Cazzola, M., Calzetta, L., Bettoncelli, G., Novelli, L., Cricelli, C., & Rogliani, P. (2011). Asthma and comorbid medical illness. *Eur. Resp. J.*, 38(1), 42–49. doi: 10.1183/09031936.00140310.

[5] Bushueva, E. V., Sokolova, I. S., & Gerasimova, L. I. (2015). Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh s bronhial'noj astmoy [The state of the cardiovascular system in patients with bronchial asthma]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 3. Retrieved from <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19454> [in Russian].

[6] Kathiresan, S., & Srivastava, D. (2012). Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148(6), 1242–1257. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.001.

[7] Gonchar' M. A., Cyura, O. N., Omel'chenko, E. V., Muratov, G. R., & Bashkirova, N. V. (2017) Faktory riska razvitiya patologii serdechno-sosudistoy sistemy u detej s bronhologicheskoy patologiej [The risk factors for the development of cardiovascular pathology in children with bronchopulmonary pathology] *Aktual'nye problemy mediciny. Proceedings of the Republican Scientific and Practical Conference and the 26th summary scientific session of the Gomel State Medical University.* (P. 193–195). Gomel. [in Russian].

[8] Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy. Bronhial'na astma u ditej» vid 08 zhovtnia 2013 roku №868 [The order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid. Bronchial asthma in children» from October 08, 2013 №868]. [in Ukrainian].

[9] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomogy za spetsialnistiu «Pulmonologhiia» Protokol nadannia medychnoi dopomogy khvorym na mukovistsydoz» vid 19 bereznia 2007 roku №128 [The order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of Clinical Protocols for the Provision of Medical Aid on the Specialty «Pulmonology» Protocol on the Provision of Medical Aid to Cystic fibrosis Disease Patients» from March 19, 2007, №128]. [in Ukrainian].

[10] Daniels, S. R., Kimball, T. R., Morrison, J. A., Khoury, P., & Meyer, R. A. (1995). Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol*, 76, 699–701.

[11] Rozenbaum, A. N., & Koval, V. T. (patentee) (2011) Patent 2425631 Rossijskaya Federaciya, MPK A61B8/00. Sposob rannej diagnostiki sostoyaniya miokarda. – №2009100504/14 [Pat. 2425631 Russian Federation, IPC A61B8/00. A method for early diagnosis of the myocardium state №2009100504/14]. *Byuleten'*, 20. [in Russian].

[12] Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., & Paoletti, R. (1986). Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74, 1399–1406. doi: 10.1161/01.CIR.74.6.1399.

[13] Karpov, Yu. A., Ivanova, O. V., Rogoza, A. N., At'kov, O. Yu., Soboleva, G. N., & Balakhonova, T. V. (1998). Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k napryazheniyu sdviga na e'ndotelij kak metod ocenki sostoyaniya e'ndotelijzavisimoy vazodilatsii s pomosh'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nykh s arterial'noj gipertenziej [The determination of the sensitivity of the brachial artery to the shear stress on the endothelium as a method of assessing the state of endothelium-dependent vasodilation using ultrasound of high resolution in patients with arterial hypertension]. *Kardiologiya*, 3, 37–41. [in Russian].

[14] Rabochaya gruppa Evropejskogo kardiologicheskogo obschestva i Severo-Amerikanskogo obschestva stimulyatsii i 'elektrofiziologii (1999) Variabel'nost' serdechnogo ritma. Standarty izmereniya, fiziologicheskoy interpretatsii i klinicheskogo ispol'zovaniya [The heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use]. *Vestnik aritmologii*, 11, 53–78. [in Russian].

[15] Shigan, E. N. (1986). *Metody prognozirovaniya i modelirovaniya v social'no-gigienicheskikh issledovaniyakh* [The methods of forecasting and modeling in social and hygienic research]. Moscow: Medicina. [in Russian].

[16] Udelson, J. E., & Konstam, M. A. (2011). Ventricular Remodeling Fundamental to the Progression (and Regression) of Heart Failure. *J. of the American College of Cardiol*, 57(13), 1477–1479. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.009.

[17] Baevskij, R. M., Ivanov, G. G., Chirejkin, L. V., Gavrilushkin, A. P., Dovgalevskij, P. Ya., Kukushkin, Yu. A., et al. (2001). Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh e'lektrokardiograficheskikh sistem [The analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems]. *Vestnik aritmologii*, 24, 66–85. [in Russian].

[18] Abdalla, M. E., & Abd El Azeem, H. (2013). Echocardiographic evaluation of ventricular function in young adults with bronchial asthma. *Egypt. J. of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), 27–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcd.2013.04.001>.

[19] Cohn, J. N. (1995). Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response. *Clin. Cardiol*, 18 (IV), 4–12. doi: 10.1002/clc.4960181603.

[20] Nechesova, T. A., Korobko, I. Yu., & Kuznecova, N. I. (2008). Remodelirovanie levogo zheludochka: patogenez i metody ocenki [Left ventricular remodeling: pathogenesis and evaluation methods]. *Medicinskie novosti*, 11, 7–13. [in Russian].

- [21] Guazzi, M., Phillips, S. A., Arena, R., & Lavie, C. J. (2015). Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases. *Progress in cardiovascular diseases*, 57(5), 454–462. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.003.
- [22] Glezeva, N., & Baugh, J. A. (2014). Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart failure reviews*, 19(5), 681–694. doi: 10.1007/s10741-013-9405-8.
- [23] Lezhenko, H. O., & Pashkova, O. Ye. (2013). Stan funktsii endoteliiu u ditei z khronichnymy ta retsydyvnymy zakhvoriuvanniamy bronkholehenevoi systemy [The state of the endothelial function in children with chronic and recurrent bronchopulmonary diseases of the bronchopulmonary system]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 17, 3(2), 48–52. [in Ukrainian].
- [24] Lezhenko, G., & Pashkova, E. (2013). Rol' vospaleniya v razvitiy serdechno-sosudistykh narusheniy u detey, bol'nykh mukoviscidozom [The role of inflammation in the development of cardiovascular disorders in children with cystic fibrosis]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*, 2(02), 120–126. [in Russian].
- [25] Poliakov, V. V., & Senatorova, A. S. (2012). Klinicheskoe znachenie e'ndotelial'noj disfunkcii u detey s recidiviruyuschim obstruktyvnym bronhitom i bronhial'noj astmoj [Clinical significance of endothelial dysfunction in children with relapsing obstructive bronchitis and bronchial asthma]. *Mezhdunarodnyy medicinskij zhurnal*, 2, 32–36. [in Russian].
- [26] Baldassarre, D., De Jong, A., Amato, M., Werba, J. P., Castelnuovo, S., Frigerio, B., et al. (2008). Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Annals of medicine*, 40(1), 21–44. doi: 10.1080/07853890701645399.
- [27] Dinh, W., Füh, R., Nickl, W., Krahn, T., Ellinghaus, P., Scheffold, T., et al. (2009). Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*, 8, 58. doi: 10.1186/1475-2840-8-58.
- [28] Kupferman J.C, Aronson Friedman L., Cox C., Flynn, J., Furth, S., Warady, B., & Mitsnefes, M. (2014). BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephro*, 25(1), 167–174. doi: 10.1681/ASN.2012121197.

#### Information about authors:

Pashkova O. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lezhenko G. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Відомості про авторів:

Пашкова О. Є., д-р мед. наук, доцент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Леженко Г. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Пашкова О. Є., д-р мед. наук, доцент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Леженко Г. О., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 23.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2017

# Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy

O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

## Key words:

cytokines, children, tuberculosis, treatment.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 206–210

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125171

E-mail:  
raznatovskaya@gmail.com

Antimycobacterial therapy is the main method of tuberculosis treatment. But some antimycobacterial medications have an unfavorable influence on the immune system and this fact significantly decreases efficiency of treatment and requires an additional pathogenetic immunocorrection.

**The aim of the work** – to research dynamics of cytokine profile indexes in blood serum of children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy depending on specific process prevalence and to assess efficiency of antimycobacterial therapy after the basic course of treatment completion for further immunocorrecting therapy development.

**Materials and methods.** Study of cytokine profile indexes was performed in 28 children with first diagnosed pulmonary tuberculosis from 1 to 16 years old (the average age was  $9.2 \pm 1.1$  years). Depending on the specific process prevalence children with first diagnosed pulmonary tuberculosis were divided into two groups: the first group included 17 persons with a disseminated process and the second group included 11 persons with an isolated process. The comparison group included 30 healthy children. Comparison groups were age-matched and gender-matched. Cytokine profile indexes were studied by means of IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 levels detection in blood serum through enzyme-linked immunosorbent assay using immunoenzymometric reader Sirio S and a set “Bender MedSystems GmbH” (Austria), (pg/ml). Dynamics of cytokine indexes was studied at the beginning of the antimycobacterial therapy intensive phase, on completion of the antimycobacterial therapy intensive phase (2 months after treatment) and on completion of the antimycobacterial therapy maintenance phase (6 months after treatment). Parents of all sick children signed patient’s written informed consent for participation in this study. Results of this work were processed by the modern methods of analysis with the help of a personal computer and the statistical package of the licensed software program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Results.** A significantly high level of pro-inflammatory cytokine IL-2 characterized Th1-type of cellular immune response high activity in children with first diagnosed pulmonary disseminated tuberculosis throughout the entire course of antimycobacterial therapy. And significantly stably low levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 indicated insufficiency of anti-inflammatory response throughout the entire course of antimycobacterial therapy. Calculation of cytokine indexes (and namely the IL-2/IL-10 ratio) has conformed that there was a disbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory cytokines with predominance of Th1-type cellular immune response which lasted during the entire course of antimycobacterial therapy and tended to decline on its completion. Even though that in the course of antimycobacterial therapy in children with bacterioexcretion this process stopped, average duration of in-patient treatment was 9–10 months and that was 3 months longer than standard treatment of patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. The warning sign is also that among children with disseminated tuberculosis there were 3 cases (17.6 %) of multidrug-resistant tuberculosis in the course of treatment and in case with 1 child (5.9 %) lung destruction was persisted on the treatment completion.

**Conclusions.** Children with first diagnosed pulmonary tuberculosis (regardless of the specific process prevalence) had a high activity of Th1-type cellular immune response against the background of an extremely decreased activity of Th2-type cellular immune response throughout the entire course of antimycobacterial therapy. This fact indicates insufficiency of anti-inflammatory response. At the same time all children had a pronounced disbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory ones on completion of the treatment basic course. These changes may contribute to the specific process progression as well as early recurrences of the disease.

## Ключові слова:

цитокіни, діти, туберкульоз, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 206–210

## Динаміка показників цитокінового профілю в дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, у процесі застосування антимікобактеріальної терапії

O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk

Антимікобактеріальна терапія – основний метод лікування туберкульозу. Деякі антимікобактеріальні препарати мають несприятливий вплив на стан імунної системи, що істотно знижує ефективність лікування хворих, потребує додаткової патогенетичної імунотерапії.

**Мета роботи** – дослідити динаміку показників цитокінового профілю в сироватці крові дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, у процесі застосування антимікобактеріальної терапії залежно від поширеності специфічного процесу; оцінити ефективність антимікобактеріальної терапії після завершення основного курсу лікування для розроблення раціонально спрямованої імунотерапії.

**Матеріали та методи.** Показники цитокінового профілю вивчили у 28 дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, віком від 1 до 16 років (середній вік –  $9,2 \pm 1,1$  року). Залежно від поширеності специфічного процесу дітей поділили на 2 групи: група 1 – 17 осіб із поширеним процесом, група 2 – 11 осіб з обмеженим процесом. До групи порівняння увійшли 30 здорових дітей. За віком і статтю групи були зіставні. Показники цитокінового профілю вивчали шляхом дослідження рівнів IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням набору «Bender MedSystems GmbH» (Austria), результати наведені у пкг/мл. Динаміку показників цитокінів досліджували на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної



терапії, після її завершення (через 2 місяці лікування), а також після підтримувальної фази антимікобактеріальної терапії (через 6 місяців лікування). Батьки всіх хворих дітей підписали інформовану письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні. Результати опрацьовані сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Результати.** У дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень із поширеним процесом, протягом усього курсу антимікобактеріальної терапії вірогідно високий рівень прозапального цитокіну IL-2 свідчив про високу активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Вірогідно стабільно знижені рівні протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 вказували на недостатність протизапальної відповіді протягом усього курсу антимікобактеріальної терапії. Розрахунок цитокинових коефіцієнтів, як-от IL-2/IL-10, підтвердив дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів із переважанням Th1-типу клітинної відповіді, який зберігався протягом усього курсу антимікобактеріальної терапії та мав тенденцію до зниження після його завершення. У всіх дітей із бактеріовиділенням протягом антимікобактеріальної терапії визначали його припинення. Середня тривалість стаціонарного лікування становила 9–10 місяців, що перевищує стандарти лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на 3 місяці. Серед дітей із поширеним туберкульозом у процесі лікування зареєстровано 3 випадки (17,6 %) мультирезистентного туберкульозу, а в 1 дитини (5,9 %) деструкції в легенях після лікування не загоїлись.

**Висновки.** У дітей, які хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, незалежно від поширеності специфічного процесу протягом усього курсу антимікобактеріальної терапії визначається висока активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету на тлі різко зниженої активності Th2-типу клітинної відповіді, що вказує на недостатність протизапальної відповіді. Після основного курсу лікування в усіх дітей зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів. Такі зміни можуть спричинити прогресування специфічного процесу, виникнення ранніх рецидивів захворювання.

## Динамика показателей цитокинового профиля у детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, в процессе применения антимикобактериальной терапии

Е. Н. Разнатовская, Ю. В. Мирончук

Антимикобактериальная терапия – основной метод лечения туберкулеза. Некоторые антимикобактериальные препараты оказывают неблагоприятное влияние на состояние иммунной системы, что значительно снижает эффективность лечения больных и требует дополнительной патогенетической иммунокоррекции.

**Цель работы** – исследовать динамику показателей цитокинового профиля в сыворотке крови детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, в процессе применения антимикобактериальной терапии в зависимости от распространенности специфического процесса; оценить эффективность антимикобактериальной терапии по завершению основного курса лечения для дальнейшей разработки рационально направленной иммунокорректирующей терапии.

**Материалы и методы.** Изучение показателей цитокинового профиля проведено у 28 детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, в возрасте от 1 до 16 лет (средний возраст –  $9,2 \pm 1,1$  года). В зависимости от распространенности специфического процесса детей разделили на 2 группы: группу 1 составили 17 человек с распространенным процессом, группу 2 – 11 человек с ограниченным процессом. В группу сравнения вошли 30 здоровых детей. По возрасту и полу группы сравнения сопоставимы. Показатели цитокинового профиля изучали путем исследования уровней IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением набора «Bender MedSystems GmbH» (Austria), результаты представлены в пг/мл. Исследование динамики показателей цитокинов проводили в начале интенсивной фазы антимикобактериальной терапии, по ее завершению (через 2 месяца лечения), по завершению поддерживающей фазы антимикобактериальной терапии (через 6 месяцев лечения). Родители всех больных детей подписали информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании. Результаты обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Результаты.** У детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких с распространенным процессом, на протяжении всего курса антимикобактериальной терапии достоверно высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-2 свидетельствовал о высокой активности Th1-типа клеточного ответа иммунитета. Достоверно стабильно сниженные уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 указывали на недостаточность противовоспалительного ответа в течение всего курса антимикобактериальной терапии. Расчет цитокиновых коэффициентов, а именно IL-2/IL-10, подтвердил дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов с преобладанием Th1-типа клеточного ответа, который сохранялся на протяжении всего курса антимикобактериальной терапии и имел тенденцию к снижению по его завершению. У всех детей с бактериовыделением в течение антимикобактериальной терапии отмечено его прекращение. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 9–10 месяцев, что превышает стандарты лечения больных впервые диагностированным туберкулезом легких на 3 месяца. Среди детей с распространенным туберкулезом в процессе лечения зарегистрированы 3 случая (17,6 %) мультирезистентного туберкулеза, а у 1 ребенка (5,9 %) деструкции в легких по завершению лечения не зажили.

**Выводы.** У детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, независимо от распространенности специфического процесса на протяжении всего курса антимикобактериальной терапии определяется высокая активность Th1-типа клеточного ответа иммунитета на фоне резко пониженной активности Th2-типа клеточного ответа, что указывает на недостаточность противовоспалительного ответа. По завершению основного курса лечения у всех детей сохраняется выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов. Такие изменения могут способствовать прогрессированию специфического процесса и возникновению ранних рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:**  
цитокины, дети, туберкулез, лечение.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 206–210

Particular attention is currently being paid to the epidemiological situation of tuberculosis in children [1]. In case with this age category there are certain changes in organism immunologic responsiveness which are quite different from those of adult population [2,3]. The level of immune system changes in organism has a direct influence on activity of pulmonary affection and it promotes increase in *Mycobacterium tuberculosis* population [4]. And at the same time immunological deficiency development may be caused by direct toxic effect of *Mycobacterium tuberculosis*. It is not improbable that increase in *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance types in the process of antimycobacterial therapy (AMBT) is a consequence of immune system weakening.

Data presented by many researches have proved a pathogenic role of cytokines and their disbalance in tuberculosis cases but these data are quite diverse [5,6]. Cytokines (endogenous mediators) regulate intensity and duration of immune inflammatory response [3]. Cytokines formation may be stimulated by various irritants. The most cytokines are the key factors regulating inflammatory response and acute phase response of the organism; they may also cause immunopathological effect on cells and tissues [7, 8]. While also a normal immune response development is impossible without cytokines [9].

Certainly, antimycobacterial therapy is the main method of tuberculosis treatment. But some antimycobacterial medications have an unfavorable influence on the immune system and this fact significantly decreases treatment efficiency and requires an additional pathogenetic immunocorrection.

### The aim of the work

To research dynamics of cytokine profile indexes in blood serum of children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy depending on specific process prevalence and to assess efficiency of antimycobacterial therapy after the basic course of treatment completion for further immunocorrecting therapy development.

### Materials and methods

Study of cytokine profile indexes was performed in 28 children with FDPTB from 1 to 16 years old (the average age was  $9.2 \pm 1.1$  years) who were at the pediatric inpatient clinical part of Phthisiology and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical University at the municipal institution "Zaporizhzhia Regional Antituberculosis Clinical Dispensary". Depending on the specific process prevalence children with first diagnosed pulmonary tuberculosis were divided into two groups: the first group included 17 persons with a disseminated process and the second group included

11 persons with an isolated process. The comparison group included 30 healthy children. Comparison groups were age-matched and gender-matched.

Cytokine profile indexes were studied by means of IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 levels detection in blood serum through enzyme-linked immunosorbent assay using immunoenzymometric reader Sirio S and a set "Bender MedSystems GmbH" (Austria), (pg/ml).

Dynamics of cytokine indexes was studied at the beginning of the AMBT intensive phase (IPh), on completion of the IPh AMBT (2 months after treatment) and on completion of the maintenance phase (MPh) AMBT (6 months after treatment). Parents of all sick children signed patient's written informed consent for participation in this study.

Results of this study were processed by the modern methods of analysis with the help of a personal computer and the statistical package of the licensed software program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Normality of distribution of quantitative indices was analyzed using the Shapiro-Wilks test. Descriptive statistics was presented in form of a median with interquartile range – Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ], as far as the matter was about the parameter which differ from the normal one. Significance of differences between the compared values was defined with a help of Mann-Whitney test. All tests were two-sided. A statistically important difference was defined at the level of  $P < 0.05$ .

### Results and discussion

Through studies of cytokine indexes in blood serum of children with disseminated FDPTB in the entire course of AMBT (Table 1) the following changes were defined. The level of pro-inflammatory cytokine IL-2 was significantly higher than in the comparison group in the course of AMBT with a tendency to slight decrease on the MPh AMBT completion: 1.18 (0.94; 1.60) pg/ml, 1.06 (0.64; 1.30) pg/ml and 0.84 (0.46; 1.46) pg/ml as compared with 0.30 (0.24; 0.35) pg/ml ( $P < 0.05$ ). Levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 in the entire course of AMBT were significantly stably low: IL-4 was on the average 3 times lower (0.52 (0.28; 0.68) pg/ml, 0.58 (0.52; 0.72) pg/ml and 0.60 (0.50; 0.72) pg/ml as compared with 1.74 (1.54; 1.94) pg/ml;  $P < 0.05$ ) and IL-10 was 5 times lower (0.60 (0.48; 1.56) pg/ml on the IPh AMBT completion and 0.62 (0.30; 1.26) pg/ml on the MPh AMBT completion ( $P < 0.05$ ). The level of IL-6 during the course of treatment was significantly low.

Cytokine indexes IL-2/IL-10 relative units and IL-6/IL-10 relative units were indicative of the pro-inflammatory cytokines to anti-inflammatory cytokines ratio (Fig. 1). So, in children with FDPTB with disseminated tuberculosis the level of IL-2/IL-10 index was high as related to that one

**Table 1.** Dynamics of cytokine indexes in blood serum of children with disseminated FDPTB in the course of AMBT Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]

Cytokines, pg/ml	Comparison group (n = 30)	Main group (n = 17)		
		At the beginning of IPh AMBT	On the IPh AMBT completion	On the MPh AMBT completion
IL-6	1.58 (1.45; 1.78)	0.12 (0.10; 0.30)*	0.12 (0.10; 0.16)*	0.08 (0.08; 0.12)
IL-4	1.74 (1.54; 1.94)	0.52 (0.28; 0.68)*	0.58 (0.52; 0.72)*	0.60 (0.50; 0.72)*
IL-2	0.30 (0.24; 0.35)	1.18 (0.94; 1.60)*	1.06 (0.64; 1.30)*	0.84 (0.46; 1.46)*
IL-10	3.47 (2.88; 3.68)	0.82 (0.48; 2.26)	0.60 (0.48; 1.56)*	0.62 (0.30; 1.26)*

\*: reliable difference of the indices as compared to the comparison group ( $P < 0.05$ ).

**Table 2.** Dynamics of cytokine indexes in blood serum of children with FDPTB with isolated tuberculosis in the course of AMBT Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Cytokines, pg/ml	Comparison group (n = 30)	Main group (n = 11)		
		At the beginning of IPh AMBT	On the IPh AMBT completion	On the MPh AMBT completion
IL-6	1.58 (1.45; 1.78)	0.08 (0.04; 0.30)*	0.16 (0.06; 0.24)*	0.08 (0.04; 1.60)
IL-4	1.74 (1.54; 1.94)	0.68 (0.56; 0.74)*	0.68 (0.56; 0.76)*	0.64 (0.52; 0.68)*
IL-2	0.30 (0.24; 0.35)	1.02 (0.56; 1.68)*	1.10 (0.76; 1.34)*	1.12 (0.48; 1.40)*
IL-10	3.47 (2.88; 3.68)	1.80 (1.12; 4.22)	0.86 (0.64; 1.96)*	0.82 (0.52; 2.78)

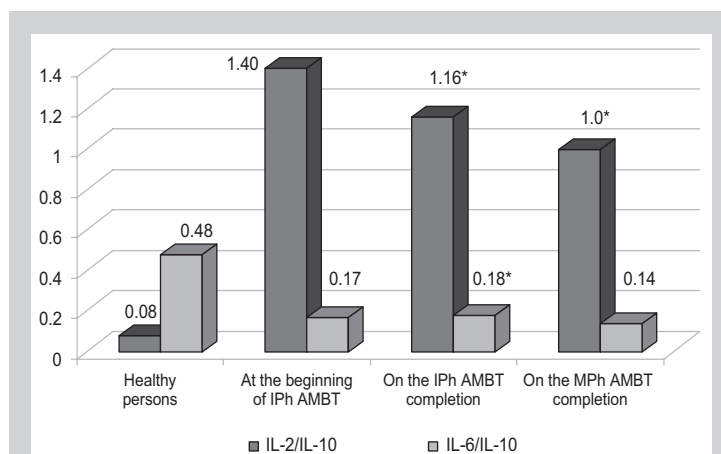
\*: reliable difference of the indices as compared to the comparison group (P < 0.05).

of the comparison group during the entire course of AMBT: at the beginning of IPh AMBT (1.40 (0.46; 2.85) relative units as compared with 0.08 (0.06; 0.11) relative units) with a tendency to a slight decrease on the IPh AMBT completion (1.00 (0.61; 1.90) relative units as compared with 0.08 (0.06; 0.11) relative units; (P < 0.05), as well as on the MPh completion (1.16 (0.62; 2.06) relative units as compared with 0.08 (0.06; 0.11) relative units; (P < 0.05). The level of IL-6/IL-10 index remained stably 3 times lower during the entire course of AMBT as compared to the comparison group (0.17 (0.03; 0.54) relative units, 0.18 (0.12; 0.53) relative units and 0.14 (0.06; 0.42) relative units (P < 0.05) as compared with 0.48 (0.39; 0.54) relative units).

Thus, in children with FDPTB with disseminated tuberculosis during the entire course of AMBT significantly high levels of the pro-inflammatory cytokine IL-2 testified a high activity of Th1-type cellular immune response. And reliably stably decreased levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 indicated insufficiency of anti-inflammatory response during the entire course of AMBT. Calculation of cytokine indexes (and namely the ratio IL-2/IL-10) conformed that there was a disbalance between pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory cytokines with predominance of Th1-type cellular immune response which lasted during the entire course of antimycobacterial therapy and tended to decline on its completion.

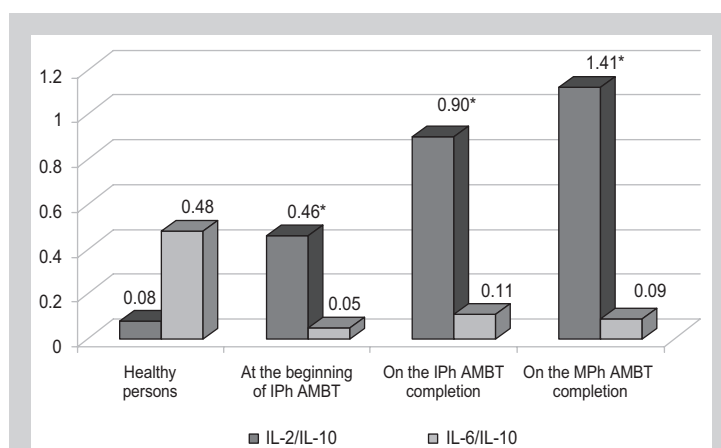
In the course of treatment for children with isolated FDPTB (Table 2) there were also a reliably high level of pro-inflammatory cytokine IL-2 as compared to the comparison group during the entire course of AMBT: 1.02 (0.56; 1.68) pg/ml, 1.10 (0.76; 1.34) pg/ml and 1.12 (0.48; 1.40) pg/ml as compared with 0.30 (0.24; 0.35) pg/ml (P < 0.05). The level of anti-inflammatory cytokine IL-4 was also reliably stably decreased during the entire course of AMBT - 2.5 times lower (0.68 (0.56; 0.74) pg/ml, 0.68 (0.56; 0.76) pg/ml and 0.64 (0.52; 0.68) pg/ml compared to 1.74 (1.54; 1.94) pg/ml; P < 0.05). The level of IL-10 in children at the beginning of IPh AMBT was almost 2 times lower than the corresponding level of healthy persons (1.80 (1.12; 4.22) pg/ml compared to 3.47 (2.88; 3.68) pg/ml). But against the background of ongoing AMBT it was decreased twofold on the IPh AMBT completion (0.86 (0.64; 1.96)) and that was reliably 4 times lower as compared to the comparison group. This level of IL-10 was also remained on the basic course of AMBT completion (0.82 (0.52; 2.78)). The level of IL-6 was also reliably low during the entire course of treatment.

Data of cytokine indexes in children with isolated FDPTB identification also revealed a pronounced disbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory cytokines with predominance of Th1-type cellular immune response and this disbalance was remained during the entire course of AMBT



**Fig. 1.** Cytokine indexes in blood serum of children with disseminated FDPTB in the course of AMBT, relative units.

\*: reliable difference of the indices as compared to the comparison group (P < 0.05).



**Fig. 2.** Cytokine indexes in blood serum of children with FDPTB with isolated tuberculosis in the course of AMBT, relative units.

\*: reliable difference of the indices as compared to the comparison group (P < 0.05).

(Fig. 2). But in contrast to children of the 1 group a gradual reliable growth of IL-2/IL-10 index was determined through the reduction of IL-10 (0.46 (0.34; 0.74) relative units, 0.90 (0.71; 2.12) relative units and 1.12 (0.16; 2.35) relative units as compared with 0.48 (0.39; 0.54) relative units; P < 0.05). The level of IL-6/IL-10 index also was stably low during the entire course of AMBT and did not significantly differ from the corresponding index of healthy children (0.05 (0.01; 0.30) relative units, 0.11 (0.03; 0.57) relative units and 0.09 (0.05; 0.27) relative units (P < 0.05) as compared with 0.48 (0.39; 0.54) relative units).

It has been determined that cytokine indexes (IL-2, 4, 6, 10) did not differ significantly during various phases of treatment. Also no difference has been found between cytokine indexes depending on the specific process prevalence.

So, in children with isolated FDPTB as well as with disseminated specific process the obtained data indicated that in the course AMBT a high activity of Th1-type cellular immune response was remained against the background of extremely decreased activity of Th2-type cellular immune response with a pronounced disbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory cytokines.

At the beginning of treatment lung destructions were diagnosed in 7 children of the 1 group (41.2 %) and against the background of AMBT and determined changes of the cytokine profile they healed in 6 children (35.3 %) on the average after (4.17 ± 0.41) months. Bacterioexcretion was determined in 11 persons (64.7 %) and it stopped in all patients on the average after (2.0 ± 0.47) months. At the same time duration of in-patient treatment was (9.1 ± 0.97) and in 3 patients (17.6 %) multidrug-resistant tuberculosis was diagnosed and 1 patient of them (5.9 %) had a widened resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Among children with isolated FDPTB no destructive processes were registered and bacterioexcretion was determined in 2 persons (18.2 %) and it stopped in all patients on the average after a month. But duration of the in-patient treatment course was (10.5 ± 1.49) months.

## Conclusions

1. Children with first diagnosed pulmonary tuberculosis (regardless of the specific process prevalence) had a high activity of Th1-type cellular immune response against the background of an extremely decreased activity of Th2-type cellular immune response throughout the entire course of antimycobacterial therapy. At the same time all children had a pronounced disbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory ones on completion of the treatment basic course. These changes may contribute to the specific process progression as well as early recurrences of the disease.

2. Even though that in the course of AMBT in children with bacterioexcretion this process stopped, average duration of in-patient treatment was 9-10 months and that was 3 months longer than standard treatment of patients with FDPTB. The warning sign is also that among children with disseminated tuberculosis there were 3 cases (17.6 %) of multidrug-resistant tuberculosis in the course of treatment and in case with 1 child (5.9 %) lung destruction was persisted on the treatment completion.

**Prospects of further researches.** Development of pathogenetic correction of the revealed abnormalities in cytokine profiles of children with FDPTB regardless of the specific process prevalence which will promote effectiveness of AMBT and reduction of in-patient treatment period.

## 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., Kuposova, I. V., & Firsova, A. P. (2015). Osoblyvosti stanu imunitetu u ditei, khvorykh na vpershe diahnozovanyi tuberkuloz [Peculiarities of immune status in children with newly diagnosed tuberculosis]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 3, 20–24. [in Ukrainian].
- [3] Shalmin, O. S., Raznatovska, O. M., Abramov, A. V., & Zhernova, H. O. (2011). Osoblyvosti tsytokinovoho profilii u khvorykh na khimioresyistentnyi tuberkuloz lehen [Specificity of the cytokine profile in hvorih on chemioresistent tuberculosis]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratnoi medytsyny*, 2, 68–71. [in Ukrainian].
- [4] Mezentsseva, M. V., Stakhanov, V. A., Zakharova, M. V., Zotova, I. F., Tregubova, M. I., & Shapoval, I. M. (2011). Citokiny kak markery razvitiya infiltrativnogo tuberkuleza legkikh [Cytokines as markers of the infiltrative pulmonary tuberculosis development]. *Infekciya i immunitet*, 1(4), 367–372. [in Russian].
- [5] Piskur, Z. I., Mykolyshyn, L. I., Platonova, I. L., & Lapovets, L. Ye. (2017). Osoblyvosti tsytokinovoho spektra IL-1β, IL-2, IL-10 i TNF-α u ditei, khvorykh na tuberkuloz [Peculiarities of cytokine spectrum IL-1β, IL-2, IL-10 and TNF-α in children with tuberculosis]. *Tuberkuloz, lehenevi hvoroby, VIL-infektsiia*, 1(28), 42–47. [in Ukrainian].
- [6] Vivchar, I. S., & Zaleckij, N. P. (2013). Korrelyatsionnye svyazy 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 obrazovaniya*, 6. [in Russian].
- [7] Martinez, A. N., Mehra, S., & Kaushal, D. (2013). Role of interleukin 6 in innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Infect Dis*, 207(8), 1253–61. doi: 10.1093/infdis/jit037.
- [8] Redford, P. S., Murray, P. J., & Garra, A. O. (2011). The role of IL-10 in immune regulation during *M. tuberculosis* infection. *Mucosal Immunology*, 4(3), 261–270. doi:10.1038/mi.2011.7.
- [9] Peresi, E., Silva, S. M., Calvi, S. A., & Marcondes-Machado, J. (2008). Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(11), 942–949.

## 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.

## 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.

## Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mironchuk Yu. V., MD, Trainee Teacher, Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 23.11.2017



# Efficacy of probiotic administration in the complex treatment of chronic catarrhal gingivitis in children

O. I. Godovanets, D. G. Popesku, O. S. Godovanets, V. V. Bezruk, T. O. Bezruk

Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

One of the leading pathogenic mechanisms of chronic catarrhal gingivitis development in children is disorders in the system of child macroorganism and oral cavity microorganisms interrelation as a result of normal microflora inhibition against the background of general amount of opportunistic and pathogenic microorganisms. The oral cavity protective mechanisms condition plays an important role in this process. Due to this fact a perspective direction is to study the methods of mentioned pathology treatment using probiotics containing strains of normal microflora with high antagonistic, enzymatic and immunomodelling properties able to inhibit growth of pathogenic bacteria.

**Objective:** to improve the common method of catarrhal gingivitis treatment in children by means of oral microbiocenosis correction on the local level.

**Materials and methods.** The method of catarrhal gingivitis treatment in children with administration of the probiotic "BioGaia Prodentis" has been developed. 30 children at the age of 12 with clinical signs of chronic catarrhal gingivitis were treated and dynamically observed. The children were divided into two groups: the main (with application of the improved method) and the group of comparison (the common method was applied). The periodontal tissue condition in children was assessed on the basis of OHI-S, PMA, CPI indices, and Schiller-Pisarev's test. The oral cavity local immunity was assessed by means of lysozyme activity, the level of secretory immunoglobulin A, the degree of dysbiosis by urease activity detection in the oral fluid of children.

**Results.** Administration of the drug "BioGaia Prodentis" in the complex of chronic catarrhal gingivitis treatment in children resulted in a quick reverse development of clinical signs. Among the children of the main group on the 3–4<sup>th</sup> day of treatment a tendency to subsidence of inflammatory signs was observed. In the group of comparison the signs such as hyperemia, swelling and bleeding regressed at the beginning of the 4–5<sup>th</sup> day. An average duration of local treatment in the main group was  $4.46 \pm 0.27$  days against  $8.00 \pm 0.36$  days in the group of comparison ( $P < 0.05$ ). The results of paraclinical examination of children oral cavity after treatment have become the evidence of the clinical changes found. Significant difference by all the indices in children of the main group was detected. Catamnesic examination demonstrated that in half a year in children who were treated with the medicine "BioGaia Prodentis" better clinical-paraclinical indices were registered twice as less than those in children from the comparison group.

**Conclusions.** Treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with administration of the medicine "BioGaia Prodentis" in a complex therapy contributes to oral cavity microbiocenosis normalization. Clinical efficacy of the proposed method is evidenced by the local treatment periods reduction almost twice as large and approximately 2/3 decreased of the disease signs relapse as compared to the initial indices.

## Key words:

gingivitis, probiotics, children.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 211–215

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125173

E-mail:  
godovanec.oleksij@  
bsmu.edu.ua,  
doinitsa92@gmail.com

## Ефективність застосування пробіотики в комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей

O. I. Годованець, Д. Г. Попеску, О. С. Годованець, В. В. Безрук, Т. О. Безрук

Одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку хронічного катарального гінгівіту в дітей є порушення в системі взаємодії макроорганізму дитини та мікроорганізмів ротової порожнини як наслідок пригнічення нормальної мікрофлори на тлі зростання загальної маси представників умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Вагоме значення при цьому відіграє стан захисних механізмів ротової порожнини. У зв'язку з цим перспективним є дослідження методів лікування цієї патології з використанням пробіотиків, до складу яких входять штами представників нормальної мікрофлори, з високими антагоністичними, ферментативними й імуномодуючими властивостями, що здатні пригнічувати ріст патогенних бактерій.

**Мета роботи** – удосконалення загальноприйнятого методу лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей шляхом корекції мікробіоценозу ротової порожнини на місцевому рівні.

**Матеріали та методи.** Розроблено метод лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей із застосуванням пробіотики «BioGaia Prodentis». Провели лікування та динамічне спостереження протягом 6 місяців за 30 дітьми віком 12 років із клінічними ознаками хронічного катарального гінгівіту. Дітей поділили на дві групи: основну (застосовано удосконалений метод) і порівняння (застосовано загальноприйнятий метод). Стан тканин пародонта в дітей оцінили на основі індексів ОНІ-S, РМА, СРІ та проби Шиллера–Писарева. Місцевий імунітет ротової порожнини оцінювали шляхом визначення активності лізоциму, рівня секреторного імуноглобуліну А, а також ступеня дисбіозу за активністю уреаз в ротовій рідині дітей.

**Результати.** Застосування препарату «BioGaia Prodentis» у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей призвело до швидкого зворотного розвитку клінічної симптоматики. У дітей основної групи вже на 3–4 добу лікування спостерігали тенденцію до зникнення ознак запалення. У групі порівняння явища гіперемії, набряку та кровоточивості піддавалися регресії, починаючи з 4–5 доби. Середня тривалість місцевого лікування в основній групі становила  $4,46 \pm 0,27$  дня проти  $8,00 \pm 0,36$  дня у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Підтвердженням встановлених клінічних

## Ключові слова:

гінгівіт,  
пробіотики, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 211–215

змін стали результати параклінічного дослідження ротової рідини дітей після лікування. Виявлена вірогідна різниця за всіма показниками в дітей основної групи. Катамнестичне спостереження показало: через півроку в дітей, яким проводили лікування з препаратом «BioGaia Prodentis», реєстрували майже вдвічі кращі клініко-параклінічні показники, ніж у дітей групи порівняння.

**Висновки.** Лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей із застосуванням у комплексі терапії препарату «BioGaia Prodentis» сприяє нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини. Клінічна ефективність запропонованого методу підтверджується скороченням термінів місцевого лікування майже вдвічі та зменшенням рецидивування ознак захворювання приблизно на 2/3 порівняно з вихідними показниками.

**Ключевые слова:**  
гингивит,  
пробиотики, дети.

Запорозький  
медичинський  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 211–215

## Эффективность применения пробиотика в комплексе лечения хронического катарального гингивита у детей

О. И. Годованец, Д. Г. Попеску, А. С. Годованец, В. В. Безрук, Т. А. Безрук

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития хронического катарального гингивита у детей являются нарушения в системе взаимодействия макроорганизма ребенка и микроорганизмов ротовой полости как следствие подавления нормальной микрофлоры на фоне роста общей массы представителей условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Большое значение при этом играет состояние защитных механизмов ротовой полости. В связи с этим перспективным направлением является исследование методов лечения данной патологии с использованием пробиотиков, в состав которых входят штаммы представителей нормальной микрофлоры, с высокими антагонистическими, ферментативными и иммуномодулирующими свойствами, способными подавлять рост патогенных бактерий.

**Цель работы** – совершенствование общепринятого метода лечения хронического катарального гингивита у детей путем проведения коррекции микробиоценоза ротовой полости на местном уровне.

**Материалы и методы.** Разработан метод лечения хронического катарального гингивита у детей с применением пробиотика «BioGaia Prodentis». Проведено лечение и динамическое наблюдение в течение 6 месяцев за 30 детьми в возрасте 12 лет с клиническими признаками хронического катарального гингивита. Дети были разделены на две группы: основную (применен усовершенствованный метод) и сравнения (применен общепринятый метод). Состояние тканей пародонта у детей оценили на основе индексов ОНI-S, РМА, СРИ и пробы Шиллера–Писарева. Местный иммунитет полости рта оценивали путем определения активности лизоцима, уровня секреторного иммуноглобулина А, а также степени дисбиоза по активности уреазы в ротовой жидкости детей.

**Результаты.** Применение препарата «BioGaia Prodentis» в комплексе лечения хронического катарального гингивита у детей привело к быстрому обратному развитию клинической симптоматики. У детей основной группы уже на 3–4 сутки лечения отмечена тенденция к исчезновению признаков воспаления. В группе сравнения явления гиперемии, отека и кровоточивости подвергались регрессии, начиная с 4–5 суток. Средняя продолжительность местного лечения в основной группе составила  $4,46 \pm 0,27$  дня против  $8,00 \pm 0,36$  дня в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Подтверждением установленных клинических изменений стали результаты параклинического исследования ротовой жидкости детей после лечения. Обнаружена достоверная разница по всем показателям у детей основной группы. Катамнестическое наблюдение показало, что через полгода у детей, которым проводили лечение с препаратом «BioGaia Prodentis», регистрировали почти в 2 раза лучшие клинико-параклинические показатели, чем у детей группы сравнения.

**Выводы.** Лечение хронического катарального гингивита у детей с применением в комплексе терапии препарата «BioGaia Prodentis» способствует нормализации микробиоценоза ротовой полости. Клиническая эффективность предложенного метода подтверждается сокращением сроков местного лечения почти вдвое и уменьшением рецидивирования признаков заболевания примерно на 2/3 по сравнению с исходными показателями.

## Introduction

In children at the age of 12–15 years chronic catarrhal gingivitis (CCG) is registered in 70–80 % of cases reaching 95–98 % in certain regions [1,3]. One of the leading pathogenic mechanisms of chronic catarrhal gingivitis development in children is disorders in the system of child macroorganism and oral cavity microorganisms interrelation as a result of normal microflora inhibition against the background of opportunistic and pathogenic microorganisms general amount. The oral cavity protective mechanisms condition plays an important role in this process. In addition, antibiotic or antiseptics in the complex of CCG treatment are usually used that can cause dysbacteriosis.

In this respect a perspective direction is to study the methods of mentioned pathology treatment using probiotics [4,6–8]. Among a wide range of probiotics our

attention was drawn to the probiotic “BioGaia Prodentis” specifically developed for local effect in the oral cavity. It contains about 100 million bacteria of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (per one lozenge), approximately 100 million bacteria of *Lactobacillus reuteri* 5289 (per one lozenge) and additives: isomalt DC 100 (E 953); hydrogenated palm oil, sucrose esters of fatty acids, mint flavor, menthol flavor, mint oil, sucralose (E 955). The mechanism of “BioGaia Prodentis” action is unique as it secretes natural inhibitors of wide spectrum pathogenic microorganisms growth including the antimicrobial compound reuterin which is specific only to the microorganisms *Lactobacillus reuteri* [5].

## Objective

To improve the common method of catarrhal gingivitis treatment in children by means of oral microbiocoenosis correction on the local level.

## Materials and methods

The method of catarrhal gingivitis treatment in children with administration of the probiotic "BioGaia Prodentis" has been developed. 30 children at the age of 12 years with clinical signs of chronic catarrhal gingivitis were treated and dynamically observed. The children were divided into two groups: I – the main (with application of the improved method) and II – the group of comparison (the common method applied). The following risk factors of gingivitis for this age group of children, included into the groups of observation and comparison, as somatic, orthodontic pathology, high intensity of dental caries, were absent. Therefore, a cause of the disease was generally accepted hygienic factor.

The common method of CCG treatment included sanitation and professional oral hygiene, antiseptic (oral rinsing with 0.05 % chlorhexidine gluconate solution) and anti-inflammatory (applications with "Rotocan") therapy. In addition to the common measures the children of the main group received the correction of the oral microbiocenosis using the probiotic "BioGaia Prodentis" 1 tablet twice a day after cleaning the teeth during 14 days.

To assess the condition of the oral hygiene the simplified hygiene Green–Vermillion (OHI-S) index was applied. The condition of the periodontal tissue in children was assessed on the basis of OHI-S, PMA, CPI indices and Schiller–Pisarev's test.

The local oral cavity immunity was assessed by means of detection of secretory immunoglobulin A (sIgA) content using radial immunodiffuse method according to Manchini G., and lysozyme activity using A. P. Levitsky's method [2]. The degree of oral dysbiosis was examined through the enzymatic method by urease activity [2]. The method is based on the ability of urease to decompose urea with ammonia formation which amount is detected by means of Nessler reagent.

Statistical analysis was performed using the biostatistics methods of the licensed program Statistica 6.0 (StatSoft, USA). The mean value (M), mean error (m), reliability of statistical indices (p) have been taken for consideration. The data have been presented in the form of (M ± m) and were considered reliable by the level of statistical significance of P < 0.05.

## Results

Complaints of children from the observation groups analysis did not find any difference between them. Thus, in the I

group 7 children (46.67 %) complained about bleeding, 4 children (26.67 %) – pain in the gums, 1 child (6.67 %) – itching and 2 children (13.33 %) – unpleasant smell from the mouth. Similar complaints were admitted by the children of the II group: bleeding – 7 individuals (46.67 %), painful sensations – 3 persons (20.00 %), itchiness in the gums – 2 children (13.33 %). The structure of complaints among the children from the groups of observation was similar.

According to the sex and physical development of children the groups of observation were compatible. Thus, in the I group there were 8 boys (53.33 %) and in the II group – 7 boys (46.67 %).

Assessment of general somatic condition of children demonstrated an equal level of the examined children health from the I and II groups: per 10 persons (66.67 %) with the I group of health and per 5 children (33.33 %) – with the II group.

The clinical assessment of the periodontal tissue condition of children from the observation groups before the beginning of treatment by the data of indices and tests is presented in the *Table 1* and it is indicative of the significant difference absent between the indices of the I and II groups. Analysis of paraclinical indices, and sIgA level in particular, lysozyme and urease activity enables to conclude the uniformity of protective mechanisms changes in the oral cavity in children from the groups of observation (*Table 2*).

Administration of the drug "BioGaia Prodentis" in the chronic catarrhal gingivitis complex treatment in children resulted in a quick clinical signs regression. Among the children of the main group on the 3–4<sup>th</sup> day of treatment a tendency to subsidence of inflammatory signs was observed. In the group of comparison the signs such as hyperemia, swelling and bleeding regressed at beginning of the 4–5<sup>th</sup> day. An average duration of local treatment in the main group was 4.46 ± 0.27 days against 8.00 ± 0.36 days in the group of comparison (P < 0.05).

The clinical examination of children after the course of initiated treatment (the 14<sup>th</sup> day) detected a complete elimination of pathological process in the gums after administration of "BioGaia Prodentis". Contrary to these findings in the group of comparison the signs of inflammation were observed in 5 children (33.33 %). The condition of the periodontal tissue by the indices of PMA, bleeding and Schiller–Pisarev test in the dynamics of treatment is presented in *Table 1*.

Oral hygiene in the groups of observation on the moment of treatment completion was assessed as "good". Analysis of periodontal criteria in the main group demon-

**Table 1.** Index assessment of the periodontal tissue condition in children of the observation group, M ± m

Indices, units of measurement	Groups of children	Before treatment (n = 15)	After treatment (n = 15)	1 month later (n = 14)	6 months later (n = 13)
Hygienic index, OHI-S	main	1.19 ± 0.09	0.37 ± 0.05 *	0.44 ± 0.04	0.72 ± 0.07 #
	comparison	1.21 ± 0.10	0.37 ± 0.06 *	0.54 ± 0.06	0.79 ± 0.09 #
PMA index, %	main	25.56 ± 1.46	0 *	1.41 ± 0.57 ^	7.38 ± 0.82 #
	comparison	23.44 ± 1.05	3.96 ± 1.05 **	7.02 ± 0.85 *	12.07 ± 1.34 **
Schiller-Pisarev test, score	main	1.50 ± 0.07	0 *	0.10 ± 0.03 ^	0.33 ± 0.03 #
	comparison	1.53 ± 0.05	0.16 ± 0.04 **	0.38 ± 0.05 ^*	0.60 ± 0.07 **
Bleeding, sextants	main	3.80 ± 0.07	0 *	0.17 ± 0.03 ^	1.33 ± 0.08 #
	comparison	3.69 ± 0.08	0.16 ± 0.04 **	0.38 ± 0.05 ^*	1.54 ± 0.07 **

\*: significant difference of indices in the main group and the comparison group, P < 0.05; \*\*: significant difference of indices in the groups before and after treatment, P < 0.05;

^: significant difference of indices in the groups after treatment and 1 month later, P < 0.05; #: significant difference of indices in the groups within 1 and 6 months after treatment, P < 0.05.

**Table 2.** Condition of oral cavity protective mechanisms in children from the groups of observation, M ± m

Indices, units of measurement	Main Group		Comparison Group	
	Before treatment (n = 15)	After treatment (n = 15)	Before treatment (n = 15)	After treatment (n = 14)
Lysozyme, units/L	23.45 ± 1.43 *	34.08 ± 2.17 ^	25.01 ± 1.25 *	29.45 ± 1.30 *#
Urease, mcmol/(min·L)	32.19 ± 2.72 *	23.15 ± 1.23 ^	31.05 ± 1.11 *	28.04 ± 1.65 **#
slgA, g/L	0.35 ± 0.02 *	0.32 ± 0.01 ^	0.36 ± 0.02 *	0.35 ± 0.02 **

\*: significant difference of indices in the main group and the comparison group, P < 0.05; \*: significant difference of indices in the I and II groups after treatment, P < 0.05;

\*\* : significant difference of indices in the I and II groups before treatment, P < 0.05; ^ – significant difference of indices before and after treatment in the I group, P < 0.05;

#: significant difference of indices before and after treatment in the II group, P < 0.05.

strated the absence of their difference in comparison with the indices of healthy children which is indicative of periodontal tissues structure and functions complete restoration. At the same time, in children from the group of comparison in spite of their complaints absence on the moment of treatment completion PMA index was (3.96 ± 1.05) %, and the number of sextants with bleeding – (0.16 ± 0.04), which is indicative of less efficacy of the common method of CCG treatment in children.

The observed clinical changes have become evidenced by the results of paraclinical examinations of the oral fluid in children after treatment (Table 2). The significant difference has been found between all the indices of the main group before and after treatment. The oral cavity protective mechanisms condition in children from the I group at the end of treatment was identical to that of the control, while in children of the II group it was characterized by much worse findings, significantly different from that of the control. The indices in the comparison group after correction had a positive dynamics of examined parameters changes, although they differed from those of the main group (P < 0.05). The data obtained are indicative of oral cavity protective systems normal functioning incomplete restoration in case of the common method of treatment and benefits of the developed method of a complex therapy.

Clinical examinations of children carried out 1 month after treatment showed the following results. Condition of the oral hygiene remained “good” in both groups. In the group of comparison 4 children admitted relapsing bleeding gums (26.67 %), CCG signs were found in 66.67 % of the examined individuals and included the signs of bleeding. In children of the I group relapses of the disease in the form of initial inflammatory phenomena without the signs of bleeding were found in 4 individuals (26.67 %), and in 3 children punctate bleeding was observed (20.00 %).

Catamnestic examination of children half a year later after treatment found a considerable percentage of CCG relapses in the groups of observation. 2 children (13.33 %) in the I group complained of bleeding, more complaints were found in the group of comparison: 5 persons (33.33 %). Degree of periodontal tissues damage was also different: in children who received treatment with “BioGaia Prodentis” the examined indices and tests were registered twice as much better than in children from the group of comparison. OHI-S index in both groups 6 months later after treatment deteriorated, although it was significantly lower of those indices before treatment (P < 0.05). Analysis of the main periodontal indices (PMA index, Schiller–Pisaref test, bleeding) in the main group was indicative of one third increase of the disease relapse as compared to the initial level, which necessitates repeated conduction of the suggested therapeutic-preventive complex initiation.

## Conclusions

1. Treatment of CCG in children with administration of “BioGaia Prodentis” in a complex therapy promotes the oral cavity microbiocenosis normalization.

2. Clinical efficacy of the suggested method is evidenced by twice as much reduction of the local treatment terms and approximately 2/3 decreased of disease signs relapse as compared to the initial indices.

**The prospects of further studies** are administration of probiotics for the prevention of periodontal tissue diseases in children.

## References

- [1] Jantszarek, M., Bachanek, T., Mazur, E., & Chalas, R. (2016). The role of probiotics in prevention of oral diseases. *Postepy Hig Med Dosw.*, 4, 70(0), 850–7. doi: 10.5604/17322693.1214381.
- [2] Levickij, A. P., Makarenko, O. A., & Selivanskaya, I. A. (2007) *Fermentativnij metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skринinga pro- i prebiotikov* [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics]. Kyiv. [in Russian].
- [3] Marchenko, O. A. (2015) *Kliniko-mikrobiologichne obgruntuvannya dyferentsiovanykh pidkhodiv do likuvannya khronichnoho heneralizovanoho kataralnoho hinhivitu u ditei shkilnoho viku* (Dis...kand. med. nauk). [Clinical and microbiological substantiation of differentiated approaches to the treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in school-age children. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [4] Polischuk, T. V. (2013) *Klinichna efektyvnist kompleksu pre- ta probiotyku u likuvanni khronichnoho heneralizovanoho kataralnoho hinhivitu u ditei* [Microbiological effectiveness of prebiotic-probiotic complex in the therapy of generalized catarrhal]. *VISNYK VDNZU «Ukrainska medychna stomatologichna akademiya»*, 13(2), 52–55. [in Ukrainian].
- [5] Savchuk, N. (2013) *Innovatsiini pidkhody do profilaktyky kariiesu zubiv u ditei i vahitnykh zhynok* [Innovative approaches to the dental caries prevention in children and pregnant women]. *Sovremennaya stomatologiya*, 5, 46–50. [in Ukrainian].
- [6] Cagetti, M. G., Mastroberardino, S., Milia, E., Cocco, F., Lingström, P., & Campus, G. (2013) The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients*, 5(7), 2530–50. doi: 10.3390/nu5072530.
- [7] Fernández, C.E., Giacaman, R. A., Tenuta, L. M., & Cury, J. A. (2015) Effect of the Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* LB21 on the Cariogenicity of *Streptococcus mutans* UA159 in a Dual-Species Biofilm Model. *Caries Res.*, 49(6), 583–90. doi: 10.1159/000439315.
- [8] Ashwin, D., Ke, V., Taranath, M., Ramagoni, N. K., Nara, A., & Sarpankala, M. (2015) Effect of Probiotic Containing Ice-cream on Salivary Mutans Streptococci Levels in Children of 6-12 Years of Age: A Randomized Controlled Double Blind Study with Six-months Follow Up. *J Clin Diagn Res.*, 9(2), ZC06–9. doi: 10.7860/JCDR/2015/10942.5532.

## Information about authors:

Godovanets O. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Surgical and Pediatric Stomatology, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Popescu D. G., MD, Master of Medicine, Department of Surgical and Pediatric Stomatology, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.



Godovanets O. S., MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology of Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

ResearcherID: B-1224-2017.

Bezruk V. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology of Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Researcher ID: B-8621-2017.

Bezruk T. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Researcher ID: c-9965-2017.

---

#### **Відомості про авторів:**

Годованець О. І., д-р мед. наук, доцент каф. хірургічної та дитячої стоматології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Попеску Д. Г., магістр каф. хірургічної та дитячої стоматології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Годованець О. С., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Безрук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Безрук Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

#### **Сведения об авторах:**

Годованец О. И., д-р мед. наук, доцент каф. хирургической и детской стоматологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Попеску Д. Г., магистр каф. хирургической и детской стоматологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Годованец А. С., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Безрук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Безрук Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

---

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.07.2017

Прийнято до друку / Accepted: 31.07.2017

## Ефективність застосування NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом

Т. О. Петрушанко, Т. М. Мошель, О. В. Ганчо, І. Ю. Попович, Т. Д. Бублій, Н. О. Боброва

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

**Ключові слова:**  
гінгівіт,  
NBF Gingival  
Gel, мікрофлора,  
ясенна кишеня.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 216–220**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125174

**E-mail:**  
o\_gancho@ukr.net,  
tdubliij@gmail.com

**Мета роботи** – вивчення ефективності застосування препарату NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом.

**Матеріали та методи.** Стан гігієни порожнини рота вивчали за показниками індексів Федорова–Володкіної та Green–Vermillion. Якісне оцінювання запалення ясен здійснювали за допомогою проби Шиллера–Писарева, кількісну – за показниками індексу папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (PMA) в модифікації Parma та індексу кровоточивості ясенної борозни за Мюллеманом. Стан кісткової тканини альвеолярних відростків вивчали за допомогою ортопантомографії. Протимікробну активність NBF Gingival Gel щодо музейних штамів мікроорганізмів вивчали методом дифузії в агарі відповідно до наказу № 167 від 05.04.2007 р. Дослідження антимікробної активності препарату щодо змішаної мікрофлори ясенних кишень пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом вивчали, порівнюючи з гелем Метрогіл Дента та Генгігелем.

**Результати.** Аналіз чутливості мікрофлори до дії стоматологічних гелів показав низьку антимікробну активність NBF Gingival Gel порівняно з традиційними препаратами. NBF Gingival Gel виявляє властивості пребіотика, який сприяє росту нормальної мікрофлори порожнини рота, але має антимікробну дію щодо опортуністичних мікроорганізмів.

**Висновки.** Застосування аплікацій NBF Gingival Gel підвищує ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту внаслідок його протизапальної, заспокійливої та захисної дії на слизову оболонку порожнини рота. Результати мікробіологічних досліджень виявили доцільність одночасного застосування протимікробних препаратів для антисептичних полоскань, зрошень, ротових ванночок.

**Ключевые слова:**  
гингивит, NBF  
Gingival Gel,  
микрофлора,  
десневой карман.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 216–220**

## Эффективность применения NBF Gingival Gel в лечении пациентов с хроническим катаральным гингивитом

Т. А. Петрушанко, Т. Н. Мошель, О. В. Ганчо, И. Ю. Попович, Т. Д. Бублий, Н. А. Боброва

**Цель работы** – изучение эффективности применения препарата NBF Gingival Gel в лечении пациентов с хроническим катаральным гингивитом.

**Материалы и методы.** Состояние гигиены полости рта изучали по показателям индексов Федорова–Володкіной и Green–Vermillion. Качественную оценку воспаления десен осуществляли с помощью пробы Шиллера–Писарева, количественную – по показателям индекса папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (PMA) в модификации Parma и индекса кровоточивости десневой борозды по Мюллеману. Состояние костной ткани альвеолярных отростков изучали с помощью ортопантомографии. Антимікробную активність NBF Gingival Gel по отношению к музейным штаммам микроорганизмов изучали методом диффузии в агаре в соответствии с приказом № 167 от 05.04.2007 г. Исследование антимікробной активности препарата по отношению к смешанной микрофлоре десневых карманов пациентов с хроническим катаральным гингивитом проводили в сравнении с Метрогіл Дента гелем и Генгігелем.

**Результаты.** Анализ чувствительности микрофлоры к стоматологическим гелям показал низкую антимікробную активність NBF Gingival Gel по сравнению с традиционными препаратами. NBF Gingival Gel проявляет свойства пребіотика, который способствует росту представителей нормальной микрофлоры полости рта, но обладает антимікробным действием в отношении некоторых опортуністических микроорганизмов.

**Выводы.** Применение аплікацій NBF Gingival Gel повышает эффективность лечения хронического катарального гингивита за счет его противовоспалительного, успокаивающего и защитного действия на слизистую оболочку полости рта. Результаты микробиологических исследований обнаружили целесообразность одновременного применения противомікробных препаратов для антисептических полосканий, орошений, ротовых ванночек.

**Key words:**  
gingivitis, NBF  
Gingival Gel,  
gingival pocket.

**Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 216–220**

## Effectiveness of NBF Gingival Gel use for treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis

T. A. Petrushanko, T. N. Moshel, O. V. Hanchko, I. Yu. Popovich, T. D. Bublly, N. A. Bobrova

**Aim.** The purpose of our study was to evaluate the efficacy of NBF Gingival Gel in patients with chronic catarrhal gingivitis.

**Methods.** Fedorov-Volodkyna and Green-Vermillion indexes were used to determine oral hygiene status. Schiller–Pisarev's test was conducted for qualitative assessment of gingivitis. Papillar-marginal-alveolar (PMA) index by Parma modification and the gingival sulcus bleeding by Mülleman index were used for quantitative assessment of gingivitis. The condition of the alveolar processes was determined by orthopantomography. Antimicrobial activity of NBF Gingival Gel was studied with methods of agar diffusion and serial dilutions in semi-liquid agar and meat-peptone broth to determine the minimum bactericidal concentration according to the №167 order from 05.04.2007. Antimicrobial activity of the NBF Gingival Gel against microflora from the gingival pockets in patients with chronic catarrhal gingivitis was studied in comparison with Metrogil dent and Gengigel.

**Results.** Analysis of microorganisms sensitivity to the dental gels action had showed the low antimicrobial activity of NBF Gingival Gel compared to traditional drugs. NBF Gingival Gel demonstrated prebiotic properties, promoted growth of normal flora of the oral cavity and demonstrated antimicrobial activity to opportunistic microorganisms.

**Conclusions.** Application of NBF Gingival Gel increased effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis due to anti-inflammatory, soothing and protective effect on the mucous membrane of the mouth. Results of microbiological tests revealed the expediency of simultaneous use of antimicrobial agents, including antiseptic rinses, irrigation, mouth trays.

Серед актуальних проблем сучасної стоматології запальні захворювання тканин пародонта посідають одне з провідних місць. За даними фахової літератури, поширеність захворювань пародонта досягає 98–100 % [1]. Серед захворювань пародонта гінгівіт діагностують переважно в дітей, підлітків та осіб не старше за 35 років. Він має схильність прогресувати та трансформуватись у пародонтит [2]. Актуальність проблеми зумовлена високою частотою виявлення хронічного катарального гінгівіту, несвоєчасним зверненням за допомогою молодих людей, що призводить до появи в організмі осередків хронічної інфекції, зниження психоемоційного статусу, працездатності [3].

Для медикаментозного впливу на тканини пародонта при катаральному гінгівіті традиційно використовують природні й синтетичні антисептики та нестероїдні протизапальні препарати [4]. Незважаючи на велику кількість наукових робіт і публікацій, що присвячені проблемам захворювань тканин пародонта, ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту потребує вдосконалення [5,6].

Зважаючи, що в комплексі лікувальних заходів при захворюваннях пародонта одне з провідних місць посідає місцева терапія з використанням засобів, що позбавлені недоліків синтетичних сполук, аналогічні за спектром дії, але мають менше побічних ефектів і рідше викликають алергічну реакцію, актуальним є пошук препаратів, що засновані на новітніх технологіях [7]. Важливе значення при цьому набуває порівняльне оцінювання ефективності різних лікувальних засобів.

Препарат NBF Gingival Gel виробництва Nano Cure Tech Ltd (Південна Корея) сертифікований в Україні. Це багатфункціональний гель, який створений за допомогою сучасної Nano-Bio Fusion технології, для додаткової захисту ясен і слизової оболонки порожнини рота, проти зубного нальоту та галітозу. Після нанесення на слизову оболонку гель швидко всмоктується та вкриває її нано-біоактивною захисною плівкою. Активними компонентами гелю є екстракт прополісу в наноформі та вітаміни С, Е також у наноформі.

Порожнина рота є вологим середовищем організму, тому час контакту активних компонентів місцевої терапії зі слизовою оболонкою обмежений. Це призводить до зниження ефективності лікарських засобів і зменшує можливість місцевої терапії. Наночастинки, що містяться в NBF Gingival Gel, завдяки ультрамалим розмірам можуть подолати цю проблему. Завдяки формулі з використанням Nano-Bio Fusion технології всі необхідні компоненти гелю швидко проникають у клітини порівняно з їхніми аналогами звичайного розміру. До того ж, завдяки запатентованій технології гель створює на слизовій оболонці порожнини рота нано-біоактивну захисну плівку з антиоксидантів, що містяться в ньому. При цьому збільшується абсорбція корисних речовин, що містяться в гелі, завдяки чому забезпечується живлення,

відновлення епітелію. Отже, гель чинить заспокійливу та захисну дію на слизову оболонку порожнини рота [8].

Перевагами препарату є можливість застосування його для аплікацій на слизову оболонку порожнини рота, полоскань, а також як зубної пасти. NBF Gingival Gel може бути використаний у пацієнтів із цукровим діабетом і високим артеріальним тиском. Однак необхідно обережно застосовувати гель, якщо в пацієнта є гіперчутливість до продуктів бджільництва.

## Мета роботи

Оцінювання ефективності застосування NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом.

Для досягнення мети поставили завдання:

1. Дослідити протимікробну активність NBF Gingival Gel.
2. Порівняти антимікробну дію препарату NBF Gingival Gel з іншими стоматологічними гелями.
3. Вивчити клінічну ефективність препарату NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом.
4. Розробити практичні рекомендації щодо застосування NBF Gingival Gel у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

## Матеріали і методи дослідження

Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗ України «УМСА»: «Механізми впливу хвороботворних факторів на стоматологічний статус осіб із соматичною патологією, шляхи їх корекції та блокування» (державний реєстраційний № 0115U001138).

Відповідно до мети здійснювали клінічні та мікробіологічні дослідження у 48 пацієнтів віком від 20 до 25 років: 27 чоловіків і 21 жінка.

Клінічне обстеження хворих включало виявлення скарг на наявність болісності та набрякості ясен, неприємного запаху з порожнини рота, кровоточивості ясен. В анамнезі захворювання особливу увагу приділяли його тривалості, особливостям перебігу, характеру лікування, котре хворі отримували раніше, а також його ефективності. Під час ретельного з'ясування анамнезу життя звертали увагу на наявність алергічних реакцій до всіх видів алергенів, зокрема до продуктів бджільництва.

Досліджуючи стоматологічний статус, аналізували загальний вигляд хворого, стан регіонарних лімфатичних вузлів і червоної облямівки губ. Під час обстеження визначали стан слизової оболонки альвеолярних відростків, пародонтальним зондом встановлювали наявність ясенних кишень, зубних відкладень, а також симптому кровоточивості ясен. Звертали увагу на стан зубних рядів і слизової оболонки порожнини рота.

**Таблиця 1.** Характеристика чутливості музейних штамів мікроорганізмів до дії стоматологічних гелів,  $M \pm m$ 

Препарати	Зона затримки росту, мм			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
NBF Gingival Gel	9,3 ± 1,9*	24,2 ± 2,9**	10,5 ± 2,9	6,2 ± 0,9**
Метрогіл Дента	25,5 ± 2,9	20,5 ± 2,1	15,3 ± 2,7	8,1 ± 1,2
Генгігель	6,1 ± 0,1	9,2 ± 0,3	7,4 ± 0,2	20,5 ± 2,7

\*: вірогідність різниці показників діаметра затримки росту штамів мікроорганізмів під дією NBF Gingival Gel порівняно з Метрогіл Дента –  $p < 0,05$ ;

\*\*: вірогідність різниці показників діаметра затримки росту штамів мікроорганізмів під дією NBF Gingival Gel порівняно з Генгігелем –  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Чутливість мікрофлори ясенних кишень до дії стоматологічних гелів,  $M \pm m$ 

Препарати	Зона затримки росту (середні показники, мм)
NBF Gingival Gel	6,0 ± 0,0
Метрогіл Дента	20,6 ± 2,3*
Генгігель	14,2 ± 2,8**

\*: вірогідність різниці показників діаметра затримки росту штамів мікроорганізмів під дією гелю Метрогіл Дента порівняно з NBF Gingival Gel гелем –  $p < 0,05$ ; \*\*: вірогідність різниці показників діаметра затримки росту штамів мікроорганізмів під дією Генгігелю порівняно з NBF Gingival Gel –  $p < 0,05$ .

Стан гієни порожнини рота визначали за показниками індексів Федорова–Володкіної та Green–Vermillion. Якісне оцінювання запалення ясен виконали за допомогою проби Шиллера–Писарева, кількісне – за показниками папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (PMA) в модифікації Рагма та індексу кровоточивості ясенної борозни за Мюллеманом. Стан кісткової тканини альвеолярних відростків визначали за допомогою ортопантомографії.

Протимікробну активність NBF Gingival Gel щодо музейних штамів мікроорганізмів вивчали методом дифузії в агарі відповідно до наказу № 167 від 05.04.2007 р. [9]. Для дослідження використовували стандартні штами *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 та *C. albicans* ATCC 885-653, що отримали з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ), інокулюючи яких доводили до 0,5 за Мак-Фарландом.

Дослідження антимікробної активності NBF Gingival Gel щодо змішаної мікрофлори ясенних кишень пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) вивчали, порівнюючи з гелем Метрогіл Дента та Генгігелем.

Забір матеріалу з ясенних кишень хворих на ХКГ виконували стерильним паперовим штифтом № 20, який розміщали в епендорф із фізіологічним розчином і транспортували до лабораторії. Не пізніше ніж за 2 години епендорф ретельно струшували протягом 10 секунд, засівали газоном на поверхню чашок Петрі з агаром Мюллера–Хінтона. Після підсихання на поверхню середовища клали стерильні диски («Himedia», Україна), просочені відповідними розчинами лікарських речовин. Чашки інкубували в термостаті протягом 24 годин за температури 37 °C. Для обліку результатів вимірювали зони затримки росту мікроорганізмів навколо відповідних дисків за допомогою циркуля. Якщо зона затримки росту мікроорганізмів була діаметром менше ніж 10 мм, штами розцінювали як резистентні, понад 10 мм – як малочутливі, понад 25 мм – високочутливі [10].

Лікування гінгівіту включало професійну гієну

порожнини рота та аплікації на ясна NBF гелю. Перед нанесенням препарату ясна висушували. За допомогою ватної палички наносили необхідну кількість гелю. За інструкцією до препарату, гель ретельно змивали через 10 хвилин після нанесення. Цю процедуру повторювали 3–4 рази на добу протягом 5 днів.

Клінічну ефективність препарату NBF Gingival Gel оцінювали за даними суб'єктивного та об'єктивного обстеження в динаміці лікування 16 пацієнтів із ХКГ. Перша група порівняння – 16 пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, які отримували традиційну терапію з застосуванням аплікацій гелю Метрогіл Дента курсом 5 днів [4]. Друга група порівняння – 16 пацієнтів, яким виконували аплікації препарату Генгігель також протягом 5 днів.

Результати досліджень статистично опрацювали на комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel Office 2016. Нормальність розподілу ознак визначили за критерієм Шапіро–Уїлка. Дані наведено у вигляді  $M \pm m$ . Відповідно до нормальності розподілу значень використовували методи параметричної статистики (t-критерій Стьюдента). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Обстежуючи пацієнтів із ХКГ, встановили наявність скарг на кровоточивість ясен під час чищення зубів і приймання твердої їжі протягом 1–2 років. Під час з'ясування анамнезу життя пацієнти заперечували наявність соматичних захворювань. Протягом огляду порожнини рота визначали застійну гіперемію, набряк ясенних сосочків і маргінального краю ясен, щільне прилягання їх до поверхні зубів, наявність надясенних зубних відкладень – м'якого зубного нальоту та зубного каменю. Під час зондування визначалися ясенні кишень, позитивний симптом кровоточивості. У 15 пацієнтів (31 %) виявили скупченість зубів у фронтальній ділянці нижньої щелепи.

За результатами дослідження індексу Федорова–Володкіної встановили задовільний стан гієни порожнини рота – 1,95 ± 0,28 бала. Гігієнічний індекс (ГІ) Green–Vermillion становив 1,37 ± 0,23 бала.

У всіх обстежених проба Шиллера–Писарева була позитивною.

Об'єктивне оцінювання ступеня запалення ясен виконали за показниками гінгівального індексу PMA за Рагма, що дорівнював 32,00 ± 2,03 %. Індекс кровоточивості ясенної борозни за Мюллеманом (ІК) у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом становив 1,94 ± 0,54 бала.

Однією з важливих ланок у місцевому лікуванні катарального гінгівіту є вплив на мікрофлору порожнини рота. На різних етапах лікування широко використовують антисептичні препарати синтетичного та натурального походження, зокрема продукти бджільництва. Екстракт прополісу, який входить до складу препарату NBF Gingival Gel, має антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, знеболювальну дію. Також він вирізняється суттєво меншою кількістю ускладнень, ніж синтетичні препарати.

Антимікробну активність NBF Gingival Gel вивчали порівняно з аналогічною дією стоматологічних гелів Метрогіл Дента та Генгігель. Як тест-об'єкти обрали музейні штами грампозитивних бактерій – *S. aureus*



Таблиця 3. Клінічна ефективність гелевих препаратів протизапальної та антимікробної дії, М ± m

Пародонтальні індекси	NBF гель, n = 16			Метрогіл Дента, n = 16			Генгігель, n = 16		
	До лікування	Після лікування	% редукції	До лікування	Після лікування	% редукції	До лікування	Після лікування	% редукції
ГІ Федорова–Володкіної	1,95 ± 0,28	1,01 ± 0,05 p < 0,001	48	2,04 ± 0,37	1,03 ± 0,19 p < 0,05	49	2,08 ± 0,13	1,23 ± 0,05 p < 0,001	40
ГІ Green–Vermillion	1,37 ± 0,23	0,63 ± 0,17 p < 0,05	54	2,33 ± 0,13	0,85 ± 0,21 p < 0,001	63	1,35 ± 0,16	0,450 ± 0,094 p < 0,001	66
РМА	32,0 ± 2,03 %	5,00 ± 1,12 % p < 0,001	84	38,5 ± 3,64 %	12,6 ± 2,7 % p < 0,001	67	32,80 ± 5,03 %	8,4 ± 1,8 % p < 0,001	74
ІК	1,94 ± 0,26	0,86 ± 0,08 p < 0,001	56	1,40 ± 0,16	0,40 ± 0,03 p < 0,001	71	1,24 ± 0,15	0,40 ± 0,08 p < 0,001	67

n: кількість спостережень; p: вірогідність різниці показників до та після лікування.

ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, грамнегативних – *E. coli* ATCC 25922 та грибів – *C. albicans* ATCC 885-653, оскільки вони входять до основних груп мікроорганізмів, що можуть бути наявні у складі мікрофлори порожнини рота як здорової людини, так і хворих із захворюваннями пародонта.

Результати порівняльного аналізу антимікробної дії стоматологічних гелів наведені в таблиці 1.

У результаті вивчення антимікробної дії стоматологічних гелевих препаратів встановили: найбільш чутливим щодо музейних штамів мікроорганізмів виявився Метрогіл Дента. Препарат Генгігель мав помірну проти-грибкову дію. Найбільш чутливим до NBF Gingival Gel штамом виявився ентерокок – *E. faecalis* ATCC 29212. Зона затримки росту становила 24 мм, що відповідає помірній чутливості музейного мікроорганізму.

Оскільки склад мікрофлори порожнини рота пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом доволі мінливий і залежить від багатьох місцевих і загальних чинників організму, дослідили чутливість мікрофлори ясенних кишень до дії препарату NBF Gingival Gel порівняно з Метрогіл Дента та Генгігелем (табл. 2).

Найбільш чутливими бактерії ясенних кишень були до гелю Метрогіл Дента. Відповідна дія Генгігелю виявилася, по-перше, низькою, по-друге, більшість штамів (60 %) були нечутливими до препарату. NBF Gingival Gel не виявив антибактеріальних властивостей щодо змішаної мікрофлори ясенних кишень, навіть спостерігали посилення росту бактерій.

Отже, NBF Gingival Gel виявляє властивості пребіотика, який сприяє росту стрептококів, що входять до складу нормальної мікрофлори порожнини рота, але має антимікробну дію щодо опортуністичних мікроорганізмів.

Ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту із застосуванням препарату NBF Gingival Gel оцінювали за динамікою суб'єктивних та об'єктивних змін і показників основних індексів, проб, що характеризують стан тканин пародонта.

Позитивним ефектом лікування вважали зменшення або зникнення кровоточивості ясен, неприємного запаху з порожнини рота. Брало до уваги також зміни об'єктивної картини, зокрема зникнення або зменшення гіперемії та набряку ясен, а також симптому кровоточивості.

Під час стоматологічного обстеження пацієнтів виявили, що позитивний ефект після лікування спостерігали в усіх групах хворих.

У всіх пацієнтів основної групи після курсу лікування ясна набули блідо-рожевого кольору, щільно охоплювали шийки зубів, не кровоточили при натисканні, зубні

відкладення не виявили, проба Шиллера–Писарева була негативною. У 4 хворих другої групи порівняння після 5-денного курсу лікування спостерігали незначну гіперемію ясен, проба Шиллера–Писарева залишалась слабкопозитивною.

Під впливом терапії в усіх пацієнтів із ХКГ спостерігали поліпшення гігієнічного стану порожнини рота. Так, у хворих основної групи безпосередньо після курсу лікування показник ГІ Федорова–Володкіної зменшився в 1,9 раза і становив 1,01 ± 0,05 бала (p < 0,001). У 2,2 раза зменшився показник ГІ Green-Vermillion – 0,63 ± 0,17 бала, p < 0,05.

У пацієнтів груп порівняння також поліпшився гігієнічний стан порожнини рота. Різниця між групами була несуттєвою. Під впливом лікування з застосуванням стоматологічних гелів у всіх пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом вірогідно зменшився ступінь запалення ясен. У хворих основної групи показник індексу РМА після лікування зменшився в 6,4 раза (p < 0,001), індекс кровоточивості – вдвічі (p < 0,01). У пацієнтів першої групи порівняння спостерігали вірогідне зменшення ступеня запалення ясен (p < 0,001). У пацієнтів другої групи порівняння також встановили позитивну динаміку лікування (табл. 3). Дослідження показали, що NBF Gingival Gel зменшує суб'єктивні відчуття, на слизову оболонку порожнини рота чинить протизапальну, заспокійливу та захисну дію. Тому він може бути застосований у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

Препарат NBF Gingival Gel виявляє властивості пребіотика, який сприяє росту стрептококів, що входять до складу нормальної мікрофлори порожнини рота, але має антимікробну дію щодо опортуністичних мікроорганізмів.

## Висновки

1. Аналіз чутливості мікрофлори до дії стоматологічних гелів показав низьку антимікробну активність NBF Gingival Gel порівняно із традиційними препаратами.

2. Застосування аплікацій NBF Gingival Gel підвищує ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту внаслідок його протизапальної, заспокійливої та захисної дії на слизову оболонку порожнини рота.

3. Результати мікробіологічних досліджень виявили доцільність одночасного застосування протимікробних препаратів для антисептичних полоскань, зрошень, ротових ванночок тощо.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчити ефективність застосування NBF Gingival Gel у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

## Список літератури

- [1] Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова // Пародонтология. – 2015. – Т. 2. – №75. – С. 3–9.
- [2] Петрушанко Т.А. Лечение воспалительных заболеваний тканей пародонта у пациентов с ВИЧ-статусом. Часть II / Т.А. Петрушанко, Н.Н. Иленко // Дент Арт. – 2014. – №3. – С. 59–64.
- [3] Петрушанко Т.О. Скрининговая диагностика микробиологических нарушений полости рта / Т.А. Петрушанко, В.В. Черета, Г.А. Лобань // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №6. – С. 28–50.
- [4] Білоклицька Г.Ф. Застосування препарату гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт / Г.Ф. Білоклицька, Т.Д. Центіло, К.Ю. Афанасенко // Современная стоматология. – 2013. – №5. – С. 28–32.
- [5] Лісничук М.В. Лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт із застосуванням про- та синбіотиків / М.В. Лісничук // Вісник стоматології. – 2014. – №2. – С. 19–22.
- [6] Бирсан Ю.А. Клиническая эффективность лечения хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста с применением препаратов Vivax Dent / Ю.А. Бирсан // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2(1). – С. 325–330.
- [7] Березина Н.В. Применение витаминно-минерального комплекса и антибактериальных гелей, ополаскивателя и зубной пасты в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Березина, Е.Н. Силантьева, С.М. Кривонос // Пародонтология. – 2014. – №4(73). – С. 72–75.
- [8] Попова О.І. Ефективність застосування NBF Gingival Gel в комплексному догляді за порожниною рота в пацієнтів з незнімною ортодонтичною апаратурою / О.І. Попова, Т.В. Чугу // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4. – Т. 2(114). – С. 324–327.
- [9] Бактеріологія і вірусологія: Нормативне виробничо-практичне видання. – К.: Медінформ, 2004. – 560 с.
- [10] Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 144 с.

## References

- [1] Tsepov, L. M., Nikolaev, A. I., Nakonechny, D. A., & Nesterova, M. M. (2015). Sovremennyye podkhody k lecheniyu vospalitel'nykh generalizovannykh zabolevaniy parodonta (obzor). [Modern approaches to the treatment of generalized inflammatory periodontal diseases (a review of the literature)]. *Parodontologiya*, 2(75), 3–9. [in Russian].
- [2] Petrushanko, T. A., & Ilenko, N. N. (2014). Lechenie vospalitel'nykh zabolevaniy tkanej parodonta u pacientov s VICH-statusom [Treatment of inflammatory disease of periodontal tissues in patients with HIV status]. *Dent-Art*, 3, 59–64. [in Russian].
- [3] Petrushanko, T. A., Tchereda, V. V., & Loban, G. A. (2014). Skrinin-govaya diagnostika mikroekologicheskikh narushenij polosti rta [The screening diagnostic of micro ecological disorders of oral cavity]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 59(6), 48–50. [in Russian].
- [4] Beloklitskaya, G., Tsentilo, T., & Afanasenko, K. (2013). Zastosuvannia preparatu hialuronovoi kysloty v kompleksnomu likuvanni khvorykh na khronichnyi kataralniy hinhivit [Application of hyaluronic acid in the complex treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis]. *Sovremennaya stomatologiya*, 5, 28–32. [in Ukrainian].
- [5] Lisinchuk, M. V. (2014). Likuvannia khvorykh na khronichnyi kataralniy hinhivit iz zastosuvanniam pro- ta synbiotyktiv [Treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis using the pro-and synbiotic medications]. *Visnik stomatologii*, 2, 19–22. [in Ukrainian].
- [6] Birsan, Yu. A. (2015). Klinicheskaya e'fektivnost' lecheniya khronicheskogo kataral'nogo gingivita u lic mladogo vozrasta s primeneniem preparatov Vivax Dent [The Clinical Effectiveness of the Treatment of Chronic Catarrhal Gingivitis in Young People using Vivax Dent]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(118), 325–330. [in Russian].
- [7] Berezina, N. V., Silantyeva, E. N., & Krivonos, S. M. (2014). Primenenie vitaminno-mineral'nogo kompleksa i antibakterial'nykh gelej, opolaskivatelya i zubnoj pasty v lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [The use of a vitamin and mineral complex and antibacterial gels, rinse and toothpaste in the treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Parodontologiya*, 73, 72–75. [in Russian].
- [8] Popova, O. I. & Chugu, T. F. (2014). Efektivnist zastosuvannia NBF Gingival Gel v kompleksnomu dohladi za porozhnyinou rota v patsiiientiv z neznimnou ortodontychnoiu aparaturou [Efficiency of NBF Gingival Gel application in complex oral care in patients with non-removable orthodontic equipment]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4, 2(114), 324–327. [in Ukrainian].
- [9] (2004). *Bakteriologhiia i virusolohiia: Normatyvne vyrobnycho-praktychne vydannia*. [Bacteriology and virology: Normative production and practical publication]. Kyiv: Medinform. [in Ukrainian].
- [10] Carev, V. N., & Ushakov, R. V. (2006). *Antimikrobnaya terapiya v stomatologii* [Antimicrobial therapy in dentistry]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo. [in Russian].

## Відомості про авторів:

Петрушанко Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.  
 Мошель Т. М., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.  
 Ганчо О. В., канд. біол. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології і імунології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.  
 Попович І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.  
 Бублій Т. Д., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.  
 Боброва Н. О., канд. біол. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології і імунології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

## Сведения об авторах:

Петрушанко Т. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.  
 Мошель Т. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. терапевтической стоматологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.  
 Ганчо О. В., канд. биол. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.  
 Попович И. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.  
 Бублий Т. Д., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.  
 Боброва Н. А., канд. биол. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

## Information about authors:

Petrushanko T. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.  
 Moshel T. N., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.  
 Hancho O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.  
 Popovych I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.  
 Bubliy T. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.  
 Bobrova N. A., PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, HSEIU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 14.11.2017

## Вплив комбінованого застосування антиоксидантів при патології пародонта в жінок із синдромом полікістозу яєчників

Ю. Г. Романова, С. В. Дзік

Одеський національний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – встановлення особливостей змін біохімічних маркерів у жінок із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників при використанні оптимальної стратегії профілактики та лікування пародонтиту.

**Матеріали та методи.** Обстежили в динаміці 2 групи пацієнтів по 25 жінок із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників. Контрольна група – 25 жінок. У першій групі застосовували лікувально-профілактичний комплекс (місцево – еліксир «Біодент-4» та мукозальний гель «ЕКСО», внутрішньо – препарат «Амарант Королівський» на основі олії амаранту та таблетки «ЕКСО»), у другій – традиційне лікування.

**Результати.** У першій групі активність уреазы через 1 місяць лікування зменшилась на 36,0 %, через 6 – на 46,0 %, через 12 – на 62,4 %; лізоцим збільшився через 1 місяць на 40,5 %, через 6 – на 52,4 %, через 12 – на 53,6 %, дієнові кон'югати через 1 місяць – на 32,0 %, через 6 – на 43,5 %, через 12 – на 42,8 %; малонової діальдегід через 1 місяць – на 31,7 %, через 6 – на 43,9 %, через 12 – на 42,6 %. Каталаза зросла через 1 місяць на 40,0 %, через 6 – на 52,0 %, через 12 – на 62,0 %. У другій групі активність уреазы через 1 місяць знизилась на 12,6 %, через 6 – на 25,3 %, через 1 рік – на 34,2 %. Вміст дієнових кон'югатів знизився через 6 місяців на 22,3 %, через 12 – на 24,8 %. Активність супероксиддисмутазы знизилась через 1 місяць на 20,0 %, через 6 – на 22,6 %, через 12 – на 27,8 %; глутатіонпероксидази через 6 місяців – на 28,9 %, через 12 – на 26,3 %; каталаза та лізоцим зросли через 12 місяців на 36,7 та 30,5 % відповідно.

**Висновки.** Динаміка біохімічних показників ротової рідини в жінок із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості в умовах синдрому полікістозу яєчників свідчить про достатню ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Позитивні зміни пародонтального статусу пацієнток можна пояснити зниженням інтенсивності пероксидного окислення ліпідів, запальної реакції та активізацією антиоксидантного захисту в ротовій порожнині.

### Ключові слова:

синдром полікістозу яєчників, пародонтит, ротова рідина, біохімічні маркери, лікувально-профілактичний комплекс, антиоксиданти.

### Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 221–225

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125272

### E-mail:

prof.romanova@gmail.com

## Влияние комбинированного применения антиоксидантов при патологии пародонта у женщин с синдромом поликистоза яичников

Ю. Г. Романова, С. В. Дзизик

**Цель работы** – определение особенностей изменений биохимических маркеров у женщин с патологией пародонта на фоне синдрома поликистоза яичников при использовании оптимальной стратегии профилактики и лечения хронического генерализованного пародонтита.

**Материалы и методы.** В динамике обследованы 2 группы пациентов по 25 женщин с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне синдрома поликистоза яичников. Контрольная группа составляла 25 женщин. В первой группе применяли лечебно-профилактический комплекс (местно – эликсир «Биодент-4» и мукозальный гель «ЭКСО», внутрь – препарат на основе масла амаранта «Амарант Королевский» и таблетки «ЭКСО»), во второй – традиционное лечение.

**Результаты.** В первой группе активность уреазы через 1 месяц лечения уменьшилась на 36,0 %, через 6 – на 46,0 %, через 12 – на 62,4 %; лизоцим увеличился за 1 месяц на 40,5 %, через 6 – на 52,4 %, через 12 – на 53,6 %, диеновые конъюгаты через 1 месяц – на 32,0 %, через 6 – на 43,5 %, через 12 – на 42,8 %; малонової діальдегід через 1 місяць – на 31,7 %, через 6 – на 43,9 %, через 12 – на 42,6 %. Каталаза выросла через 1 месяц на 40,0 %, через 6 – на 52,0 %, через 12 – на 62,0 %. Во второй группе активность уреазы через 1 месяц снизилась на 12,6 %, через 6 – на 25,3 %, через 1 год – на 34,2 %. Содержание диеновых конъюгатов снизилось через 6 месяцев на 22,3 %, через 12 – на 24,8 %. Активность супероксиддисмутазы снизилась через 1 месяц на 20,0 %, через 6 – на 22,6 %, через 12 – на 27,8 %; глутатионпероксидазы через 6 месяцев – на 28,9 %, через 12 – на 26,3 %; каталаза и лизоцим выросли через 12 месяцев на 36,7 и 30,5 % соответственно.

**Выводы.** Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в условиях синдрома поликистоза яичников свидетельствует о достаточной эффективности разработанного лечебно-профилактического комплекса. Положительные изменения пародонтального статуса пациенток можно объяснить снижением интенсивности перекисного окисления липидов, воспалительной реакции и активизацией антиоксидантной защиты в ротовой полости.

### Ключевые слова:

синдром поликистоза яичников, пародонтит, ротовая жидкость, биохимические маркеры, лечебно-профилактический комплекс, антиоксиданты.

### Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 221–225

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125272

## The influence of combined antioxidants usage on periodontal pathology in women with polycystic ovarian syndrome

Yu. G. Romanova, S. V. Dizik

**The purpose** of this work was to assess the features of biochemical markers changes in women with periodontal pathology associated with polycystic ovarian syndrome using optimal management of chronic generalized periodontitis prevention and treatment.

**Key words:**

polycystic ovarian syndrome, periodontitis, oral liquid, biochemical markers, therapeutic and preventive complex, antioxidants.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 221–225

**Materials and methods.** There were examined two groups of 25 women each in the course of moderate severity chronic generalized periodontitis associated with polycystic ovarian syndrome. The control group consisted of 25 women. The treatment-and-prophylactic complex (locally – mouthwash “Biodent-4” and mucosal gel “EKSO”, orally – an amaranth oil-based drug and tablets “EKSO”) was used in the first group; only conventional treatment was used in the second group.

**Results.** In the first group urease activity decreased by 36.0 % after a month of treatment, in 6 months – by 46.0 %, in 12 months – by 62.4 %; lysozyme increased within 1 month by 40.5 %, in 6 months – by 52.4 %, in 12 months – by 53.6 %, diene conjugates in 1 month – by 32.0 %, in 6 months – by 43.5 %, in 12 months – by 42.8 %; malondialdehyde in 1 month by 31.7 %, in 6 months – by 43.9 %, in 12 months – by 42.6 %. Catalase increased in 1 month by 40.0 %, in 6 months – by 52.0 %, in 12 months – by 62.0 %. In the second group urease activity decreased by 12.6 % in 1 month, in 6 months – by 25.3 %, in 1 year – by 34.2 %. The level of diene conjugates decreased in 6 months by 22.3 %, in 12 months – by 24.8 %. Activity of superoxide dismutase decreased in 1 month by 20.0 %, in 6 months – by 22.6 %, in 12 months – by 27.8 %, glutathione peroxidase in 6 months – by 28.9 %, in 12 – by 26.3 %, catalase and lysozyme increased in 12 months by 36.7 and 30.5 %, respectively.

**Conclusions.** The oral fluid biochemical parameters dynamics in women with moderate severity chronic generalized periodontitis associated with polycystic ovarian syndrome evidences the high efficiency of the prophylactic and therapeutic complex. Positive changes in the periodontal status of patients can be explained by a decrease in the intensity of lipid peroxidation, an inflammatory response, and activation of antioxidant protection in the oral cavity.

Запальні захворювання пародонта є однією із найбільш важливих медичних і соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Це пояснюється як масовістю поширення цієї патології (з тенденцією до зростання), що є однією з основних причин повної втрати зубів, так і негативним впливом осередків пародонтальної інфекції на стан загального соматичного здоров'я [1,2]. Незважаючи на досягнуті успіхи в розробленні питань патогенезу та діагностики хронічного генералізованого пародонтиту, багато аспектів цієї патології залишаються недостатньо дослідженими, потребують поглибленого наукового пошуку.

Останнім часом поряд із вивченням екзогенних причин виникнення пародонтиту все більшу увагу дослідників привертають ендогенні фактори, зокрема ендокринні порушення. Особливої важливості набуває взаємозв'язок патології пародонта в жінок із синдромом полікістозних яєчників, що посідає третє місце у структурі гінекологічної патології та діагностується у 5–10 % жінок фертильного віку, зумовлюючи до 30 % випадків безпліддя. У жінок, які хворі на синдром полікістозних яєчників, поряд із гіперандрогенією та інсулінорезистентністю виявляється гіперглікемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та інші обмінні порушення, котрі є сприятливим тлом для формування патологічних процесів у пародонті [3–5].

Відомості наукової літератури свідчать про наявність змін характеру слиновиділення та окремих біофізичних і біохімічних параметрів ротової рідини у вагітних [6–8]. Вчені сформулювали сіалотрофічну концепцію у стоматології щодо визначальної ролі слинних залоз у функціональному статусі органів ротової порожнини [9]. Спираючись на ці положення можна припустити, що видозміни складу й властивостей ротової рідини, які пов'язані з синдромом полікістозу яєчників, можуть бути одними з провідних патогенетично значущих чинників у розвитку патології тканин пародонта. Отже, актуальним є встановлення біохімічних параметрів ротової рідини в жінок із синдромом полікістозу яєчників для визначення стану ротової порожнини з патологією пародонта для оцінювання її гомеостазу під час лікування з застосуванням антиоксидантів.

## Мета роботи

Встановлення особливостей змін біохімічних маркерів у жінок із генералізованим пародонтитом середнього

ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників при використанні оптимальної стратегії профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі клінічних підрозділів кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету протягом 2015–2017 рр. Біохімічні дослідження ротової рідини виконали на базі відділу лабораторії біотехнології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р.).

Обстежили 75 жінок, яких поділили на 2 групи: контрольна (n = 25) – здорові жінки фертильного віку, які обстежені під час профілактичної санації; друга група (n = 50) – жінки із синдромом полікістозу яєчників, у яких під час первинного обстеження виявили хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості. Другу групу поділили на дві підгрупи: в першій (n = 25) призначали базове лікування та розроблений лікувально-профілактичний комплекс, у другій (n = 25) – традиційне базове лікування без використання лікувально-профілактичного комплексу. Тривалість катмнестичного спостереження – 12 місяців.

При зверненні клінічне обстеження пацієнток включало виявлення скарг, анамнезу захворювання, загальносоматичного (консультація гінеколога) та алергологічного статусу. Обстеження органів ротової порожнини виконали загальноприйнятими методами [10]. Стан гієни порожнини рота визначали за індексом Федорова–Володкіної, Green–Vermillion. Ступінь розвитку клінічних ознак наявності запалення ясен оцінювали за індексом РМА, CPITN, Sillness–Loe. Результати клінічного обстеження використовували для визначення ступеня тяжкості пародонтиту, призначення адекватного лікування та оцінювання використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Розробили лікувально-профілактичний комплекс, який включав місцеве використання еліксиру «Біодент-4» як джерела фітоестрогенів (за інструкцією, 1–2 чайні ложки еліксиру на ¼ склянки води, полоскати рото-



**Таблиця 1.** Динаміка лабораторних маркерів ротової рідини в жінок із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників при застосуванні лікувально-профілактичного комплексу (Me, % 25 – % 75)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 25	Група № 1, n = 25			
		До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Уреаза, мккат/л	0,058 0,041 – 0,072	0,189 * 0,177 – 0,197	0,121 * $\diamond$ 0,113 – 0,126	0,102 * $\diamond$ $\Delta$ 0,096 – 0,106	0,071 $\diamond$ $\Delta$ 0,063 – 0,079
ДК, мкмоль/л	6,10 5,90 – 6,32	10,13 * 9,34 – 11,13	6,89 * $\diamond$ 6,35 – 7,57	5,72 $\diamond$ 5,29 – 6,37	5,79 $\diamond$ 4,99 – 6,36
МДА, мкмоль/л	0,130 0,100 – 0,140	0,230 * 0,213 – 0,273	0,157 * $\diamond$ 0,147 – 0,184	0,129 $\diamond$ $\Delta$ 0,118 – 0,144	0,132 $\diamond$ 0,107 – 0,154
СОД, ум. од./л	0,400 0,320 – 0,425	0,750 * 0,665 – 0,848	0,442 $\diamond$ 0,394 – 0,503	0,416 $\diamond$ 0,366 – 0,465	0,423 $\diamond$ 0,368 – 0,467
Каталаза, мккат/л	0,160 0,150 – 0,170	0,100 * 0,080 – 0,110	0,140 $\diamond$ 0,119 – 0,157	0,152 $\diamond$ 0,122 – 0,167	0,162 $\diamond$ 0,131 – 0,178
Глутатіонпероксидаза, нмоль/с\л	3,40 2,95 – 4,30	7,50 * 6,45 – 8,55	5,33 * 4,65 – 6,30	4,58 $\diamond$ 3,93 – 5,72	3,97 $\diamond$ $\Delta$ 3,45 – 4,53
Лізоцим, од/мл	0,132 0,129 – 0,142	0,084 * 0,074 – 0,097	0,118 $\diamond$ 0,104 – 0,136	0,128 $\diamond$ 0,110 – 0,145	0,129 $\diamond$ 0,117 – 0,154

\*: вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ ;  $\diamond$ : вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками до лікування,  $p < 0,05$ ;  $\Delta$ : вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками через 1 місяць лікування,  $p < 0,05$ .

ву порожнину 3–4 рази на день після їди), мукозальний гель «ЕКСО» (за інструкцією, нанесення на ясна після чищення зубів за допомогою капи) та пероральне приймання препарату на основі олії амаранту «Амарант Королівський», який має антиоксидантну активність (за інструкцією, за 30 хвилин до їди по 1 ч. л. двічі на день), та таблеток «ЕКСО» (за інструкцією, по 2 таблетки тричі на день після їди протягом 20 днів).

Для визначення біохімічних маркерів ротової рідини за методикою А. П. Левицького [11] в усіх пацієнок проводили її забір у ранковій годині (з 9 до 11 год) натще. За 1 годину до процедури здійснювали полоскання рота дистильованою водою, виключали фактори, що впливають на секрецію слинних залоз (фізичні навантаження, емоційний стрес, жувальні гумки, куріння). Ротову рідину збирали в градуйовану пластикову пробірку методом спльовування протягом 6 хвилин. Кількість ротової рідини визначали у мл. У ротовій рідині пацієнок визначали такі біохімічні маркери: уреазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, лізоцим, супероксиддисмутазу (СОД), дієнові кон'югати (ДК) і малоновий діальдегід (МДА). Показники визначали до початку лікування, через 1, 6, 12 місяців після початку терапевтичних заходів [12, 13].

Статистичне опрацювання цифрових результатів досліджень за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel виконали за критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) і процентилів [14], вірогідним вважали рівень  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У жінок із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників відбувалося порушення гомеостазу в ротовій порожнині з посиленням пероксидного окислення ліпідів і погіршенням антиоксидантного захисту слизової оболонки, що позначалось на біохімічних маркерах ротової рідини. У групі № 1 пацієнтки крім стандартної схеми лікування отримували лікувально-профілактичний комплекс. Активність уреазу через 1 місяць лікування зменшилась на 36,0 %, 6 місяців – на 46,0 %, 12 місяців – на 62,4 % порівняно з показником до лікування; показник наприкінці терміну спостереження досяг рівня

контрольної групи. Вміст лізоциму в ротовій рідині пацієнтів протягом лікування поступово зростає: через 1 місяць – на 40,5 %, 6 місяців – на 52,4 %, 12 місяців – на 53,6 % порівняно з контрольною групою. Це зумовлено зменшенням контамінації ротової порожнини мікроорганізмами та покращенням місцевого імунітету проти бактеріальної мікрофлори. Зміни системи пероксидного окислення ліпідів під час лікування характеризувались зниженням вмісту в ротовій рідині дієнових кон'югатів: через 1 місяць лікування – на 32,0 %, 6 місяців – на 43,5 %, 12 місяців – на 42,8 %; малонового діальдегіду як маркера відновлення і стабілізації антиоксидантного захисту через 1 місяць – на 31,7 %, 6 місяців – 43,9 %, 12 місяців – на 42,6 % порівняно з показниками до лікування; через 6 і 12 місяців показники не відрізнялись від контрольної групи. Така динаміка показників свідчить про зниження інтенсивності пероксидного окислення ліпідів і зменшення утворення його продуктів, зокрема зменшення пошкодження клітинних мембран слизової оболонки ротової порожнини (табл. 1).

Також важливим маркером стабілізації системи антиоксидантного захисту слизової оболонки ротової порожнини є активність ферментів. Каталаза зросла через 1 місяць на 40,0 %, через 6 – на 52,0 %, через 12 місяців – на 62,0 % порівняно з показником до початку лікування. Це вказує на компенсаторну реакцію організму, що пов'язана з посиленням антиоксидантного захисту клітин, адже саме каталаза здатна розщеплювати пероксиди до молекулярного кисню та води. Нормалізація активності СОД і глутатіонпероксидази вказує на стабілізацію антиоксидантної активності в ротовій порожнині й поліпшення її гомеостазу.

У групі № 2 динаміка лабораторних маркерів ротової рідини вказує на поліпшення стану ротової порожнини, але відновлення системи антиоксидантного захисту і захисної функції слизових оболонок відбувається менш активно й наприкінці терміну спостереження за більшістю показників не досягає рівня контрольної групи (табл. 2).

Активність уреазу через 1 місяць знизилась на 12,6 %, через 6 – на 25,3 %, через 1 рік – на 34,2 % порівняно з показником до лікування, але під час спостереження показник не досяг рівня контрольної групи.

**Таблиця 2.** Динаміка лабораторних маркерів ротової рідини в жінок із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників без застосування лікувально-профілактичного комплексу (Ме, % 25 – % 75)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 25	Група № 2, n = 25			
		До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Уреаза, мккат/л	0,058 0,041 – 0,072	0,190 * 0,179 – 0,203	0,166 * $\diamond$ 0,155 – 0,175	0,142 * $\diamond$ 0,134 – 0,154	0,125 * $\diamond$ 0,114 – 0,139
ДК, мкмоль/л	6,10 5,90 – 6,32	10,20 * 9,25 – 10,66	9,08 * 8,31 – 9,65	7,93 * $\diamond$ 7,33 – 8,89	7,67 * $\diamond$ $\Delta$ 7,14 – 8,30
МДА, мкмоль/л	0,130 0,100 – 0,140	0,214 * 0,202 – 0,262	0,188 * 0,178 – 0,231	0,161 * $\diamond$ 0,153 – 0,198	0,154 * $\diamond$ $\Delta$ 0,138 – 0,176
СОД, ум. од./л	0,400 0,320 – 0,425	0,780 * 0,708 – 0,870	0,624 * $\diamond$ 0,589 – 0,703	0,604 * $\diamond$ 0,555 – 0,679	0,563 * $\diamond$ 0,485 – 0,627
Каталаза, мккат/л	0,160 0,150 – 0,170	0,090 * 0,077 – 0,095	0,098 * 0,083 – 0,104	0,106 * 0,090 – 0,119	0,123 * $\diamond$ $\Delta$ 0,105 – 0,130
Глутатіонпероксидаза, нмоль/с*л	3,40 2,95 – 4,30	7,60 * 6,20 – 8,30	6,47 * 5,30 – 7,13	5,40 * $\diamond$ 4,54 – 6,06	5,60 * $\diamond$ 4,70 – 6,07
Лізоцим, од/мл	0,132 0,129 – 0,142	0,082 * 0,074 – 0,094	0,094 * 0,085 – 0,108	0,101 * 0,090 – 0,116	0,107 * $\diamond$ 0,098 – 0,123

\*: вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ ;  $\diamond$ : вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками до лікування,  $p < 0,05$ ;  $\Delta$ : вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками через 1 місяць лікування,  $p < 0,05$ .

Вміст у ротовій рідині дієвих кон'югатів також поступово знижувався, однак цю динаміку спостерігали тільки через 6 місяців – показник став нижче на 22,3 %, через 12 – на 24,8 % порівняно з показником до лікування. Вміст малонового діальдегіду мав таку саму тенденцію: середнє значення показника наблизилось до рівня контрольної групи тільки через 12 місяців лікування. Це свідчить про повільніше відновлення показників системи пероксидного окислення ліпідів у ротовій рідині пацієнтів цієї групи порівняно з показниками жінок, яким поряд зі стандартною схемою лікування призначали лікувально-профілактичний комплекс. Активність СОД поступово знижувалася: через 1 місяць – на 20,0 %, через 6 – на 22,6 %, через 12 місяців – на 27,8 % порівняно з показником до початку лікування. Активність глутатіонпероксидази почала знижуватися тільки через 6 місяців після початку лікування – на 28,9 %, через 12 місяців – на 26,3 %. Активність каталази та лізоциму підвищилася тільки через 12 місяців після початку лікування на 36,7 та 30,5 % відповідно порівняно з показником до початку лікування, проте їхні значення не досягли рівня контрольної групи. Це вказує на низький рівень антиоксидантного та імунного захисту слизової оболонки ротової порожнини в жінок із патологією пародонта, які не отримували лікувально-профілактичний комплекс. Очевидно, що динаміка відновлення біохімічних маркерів ротової рідини в пацієнтів групи № 1 була більш активною, її відзначали вже через 1 місяць після початку лікування. У групі № 2 зниження показників вільнорадикального окислення та підвищення маркерів антиоксидантного захисту відбувалося тільки через 6 чи 12 місяців після початку лікування.

## Висновки

1. Динаміка біохімічних показників ротової рідини в жінок із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому полікістозу яєчників упродовж терміну спостереження свідчить про більшу ефективність терапії з застосуванням лікувально-профілактичного комплексу порівняно з групою пацієнок, яким його не застосовували, а призначали тільки стандартне лікування.

2. Позитивні зміни пародонтального статусу пацієнок можна пояснити дією лікувально-профілактичного комплексу, який здатен знижувати інтенсивність пероксидного окислення ліпідів і запальної реакції, а також активізувати систему антиоксидантного захисту в ротовій порожнині.

**Перспективи подальших досліджень.** Плануються дослідження для встановлення взаємозв'язків результатів клінічного обстеження пацієнтів і біохімічних показників ротової рідини з гормональним статусом і результатами біохімічного дослідження крові.

## Список літератури

- [1] Чумакова Ю.Г. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.Г. Чумакова, А.А. Вишневская, А.В. Островский // Вісник стоматології. – 2012. – №3. – С. 28–32.
- [2] Карпенко И.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе быстропрогрессирующего пародонтита. Обзор / И.Н. Карпенко, Н.В. Булкина, Е.В. Понукалина // Архив патологии. – 2009. – №74(1). – С. 57–60.
- [3] Назарян Р.С. Пародонтологичний статус жінок з синдромом полікістозних яєчників / Р.С. Назарян, А.О. Ольшанецька // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – №2. – С. 12–16.
- [4] Никольская В.А. Роль биохимического анализа при патологии стоматологического характера в выявлении эндокринных заболеваний, сопровождающихся гиперинсулинемией / В.А. Никольская, З.Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24. – №4(63). – С. 177–182.
- [5] Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // Human Reproduction. – 2012. – Vol. 27. – №1. – P. 14–24.
- [6] Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта / А.П. Левицкий // Вестник стоматологии. – 2007. – №2. – С. 6–11.
- [7] The use of hormones indicators in human saliva in diagnosing parodontitis in pregnant women / S.I. Dolomatov, W. Zukow, I.D. Atmazhov et al. // Indian J. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 18. – №3. – P. 305–309.
- [8] Evaluation of the gingival inflammation in pregnancy and postpartum via 25-hydroxy-vitamin D3, prostaglandin E2 and TNF- $\alpha$  levels in saliva / P. Gümüş, V.O. Öztürk, E. Bozkurt et al. // Arch Oral Biol. – 2016. – Vol. 63. – P. 1–6.
- [9] Periodontal disease in polycystic ovary syndrome / E. Dursun, F.A. Akalin, G.N. Güncü et al. // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95. – №1. – P. 320–323.
- [10] Терапевтична стоматологія : підручник : у 4 т. / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун та ін. – К. : Здоров'я, 2004. – Т. 2. – 400 с.
- [11] Лечебно-профилактические зубные эликсиры : учебное пособие / К.Н. Косенко, Ю.Г. Романова, И.П. Дулит и др. ; под. ред. А.П. Левицкого. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 246 с.

- [12] Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Денга, О.А. Макаренко и др. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.
- [13] Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская и др. – К. : ГФЦ, 2007. – 26 с.
- [14] Kirkwood B.R. Essential medical statistic / B.R. Kirkwood, J.A.C. Sterne. – 2-nd ed. – Blackwell Publishing, 2003. – 513 p.

## References

- [1] Chumakova Yu. G., Vishnevskaja, A. A., & Ostrovskij, A. V. (2012) Sostoyanie mikrobiocenoza polosti rta u lic mladogo vozrasta s vospalitel'nymi zabolevaniyami parodontita [The state of microbiocenosis of oral cavity in young patients with inflammatory diseases of periodontium]. *Visnyk stomatologii*, 3, 28–32 [in Russian].
- [2] Karpenko, I. N., Bulkina, N. V., & Ponukalina, E. V. (2009). Sovremennye predstavleniya ob e'tiologii i patogenezе bystroprogressiruyushchego parodontita. Obzor [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of rapidly progressing periodontitis. A review]. *Arkhiv patologii*, 74(1), 57–60 [in Russian].
- [3] Nazarian, R., & Olshanetsky, A. (2014) Parodontologichnyi status zhinkov z sindromom polikistoznykh yaichnykh [Periodontal Status of Women with Polycystic Ovary Syndrome]. *Visnyk problem biologii ta medtshny*, 2, 12–16 [in Ukrainian].
- [4] Nikolskaya, V. A., & Memetova, Z. N. (2001) Rol' biokhimeskogo analiza pri patologii stomatologicheskogo kharaktera v vyavlenii e'ndokrinnnykh zabolevanij, soprovozhdayushchikhsya giperinsulinemiej [Role of biochemical analysis at pathology of stomatological character in the exposure of endocrine diseases, attended with a hyperinsulinemia]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*, 24, 4(63), 177–182 [in Russian].
- [5] (2012) Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, 27(1), 14–24. doi.org/10.1093/humrep/der396.
- [6] Levickij, A. P. (2007) Fiziologicheskaya mikrobnaya sistema polosti rta [Physiological microbial system of the oral cavity]. *Visnyk stomatologii*, 2, 6–11 [in Russian].
- [7] Dolomatov, S. I., Zukov, V., Atmazhov, I. D., Muszkieta, R., & Skaliy, A. (2012) The use of hormones indicators in human saliva in diagnosing parodontitis in pregnant women. *Indian J. Hum. Genet.*, 18(3), 305–309. doi: 10.4103/0971-6866.107982.
- [8] Gümüş, P., Öztürk, V. O., Bozkurt, E., & Emingi, G. (2016) Evaluation of the gingival inflammation in pregnancy and postpartum via 25-hydroxy-vitamin D3, prostaglandin E2 and TNF-α levels in saliva. *Arch. Oral. Biol.*, 63, 1–6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.11.018.
- [9] Dursun, E., Akalin, F. A., Güncü, G. N., Çinar, N., Aksoy, D. Y., Tözüm, T. F., et al. (2011) Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 95(1), 320–323. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1052.
- [10] Danylevskiy, M. F., Borysenko, A. V., Politun, A. M., Sidelnikova, L. F., & Nesyti, O. F. Terapevtychna stomatologiya [Therapeutic stomatology]. (Vol. 2). Kyiv: Zdorovia. [in Ukrainian]
- [11] Kosenko, K. N., Romanova, Yu. G., Dvulit, I. P., et al. (2010) Lechebno-profilakticheskie zubnye e'leksiry [Treatment and preventive dental mouth wash. A manual]. Odessa: KP OGT. [in Russian]
- [12] Levickij, A. P., Den'ga, O. V., Makarenko, O. A., et al. (2010) *Biokhimeskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti* [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity]. Odessa: KP OGT. [in Russian].
- [13] Levickij, A. P., Makarenko, O. A., Selivanskaya, I. A., et al. (2007) *Fermentativnyj metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov* [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro and prebiotics]. Kyiv: GFC. [in Russian].
- [14] Kirkwood, B. R., & Sterne, A. C. (2003) Essential medical statistic. Blackwell Publishing.

## Information about authors:

Romanova Yu. G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.  
Dizik S. V., MD, Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 19.10.2017

## Відомості про авторів:

Романова Ю. Г., д-р мед. наук, професор,  
зав. каф. терапевтичної стоматології, Одеський національний медичний університет, Україна.  
Дзік С. В., асистент каф. терапевтичної стоматології, Одеський національний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Романова Ю. Г., д-р мед. наук, профессор,  
зав. каф. терапевтической стоматологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.  
Дизик С. В., ассистент каф. терапевтической стоматологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

## Эффективность вспомогательного хетчинга замороженных–оттаянных эмбрионов

В. А. Питько<sup>1</sup>, А. Ю. Щербаков<sup>2</sup>, О. А. Логинова<sup>2</sup>, Н. Н. Синоло<sup>1</sup>, Е. Е. Нипот<sup>3</sup>,  
Я. О. Черкашина<sup>3</sup>, И. В. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины», г. Харьков, Украина,

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последилового образования, Украина, <sup>3</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков, Украина

### Ключевые слова:

эмбрионы, витрификация, зона пеллюцида, эмбриотрансфер, беременность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 226–230

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125274

E-mail: login\_olya@ukr.net

**Цель работы** – оценить результаты клинического исследования эффективности вспомогательного хетчинга криоконсервированных эмбрионов.

**Материалы и методы.** Для участия в исследовании отобраны пациенты, у которых были неудачные циклы IVF/ICSI в 2014–2016 гг. с переносом свежих эмбрионов. Пациентов случайным образом поделили на группы эксперимента и контроля. Учитывали результаты эмбриотрансфера одного или двух замороженных–оттаянных эмбрионов. Эмбрионы были криоконсервированы на стадии бластоциты, через 5 дней после извлечения ооцитов с помощью метода витрификации. Процедуру оттаивания проводили утром в день эмбриотрансфера по инструкциям производителя сред для витрификации Cryotech (Япония). Вспомогательный хетчинг проводили при помощи микропипеток Holding Pipette Cook Medical (Австралия) и Assisted Hatching/Zona Drilling Pipette Cook Medical (Австралия). Обработанные эмбрионы культивировали до повторной оценки морфологии перед переносом. Перенос эмбрионов проводили стандартным методом при помощи катетера для атравматичного переноса эмбриона Sydney IVF Cook Medical (Австралия). Количество перенесенных эмбрионов – 1 или 2.

**Результаты.** Проведено 100 переносов криоконсервированных эмбрионов, которые были случайным образом отнесены либо в группу со вспомогательным хетчингом, либо в контрольную группу без такого. Проанализировали ряд параметров пациентов обеих групп: возраст на момент оттаивания эмбрионов, продолжительность, причины бесплодия, количество предыдущих неудачных циклов IVF/ICSI. Никаких существенных различий у пациентов по данным параметрам не обнаружили. Также не отметили существенных различий по количеству размороженных эмбрионов, выживаемости эмбрионов, количеству эмбрионов, перенесенных пациенткам. Вместе с тем показатели положительных результатов тестов на ХГЧ (42 % против 27 %) и количество клинических беременностей (35 % против 24 %) были достоверно выше в группе со вспомогательным хетчингом, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,004$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

**Выводы.** Анализируя данные научной литературы и проведенных исследований можно сделать вывод, что при подборе оптимальных условий замораживания, последующего культивирования и профессионального проведения процедуры механического надсечения зоны пеллюцида достоверно улучшаются показатели имплантации перенесенных эмбрионов и число клинических беременностей.

### Ключові слова:

ембріони, вітрифікація, зона пелюциду, ембріотрансфер, вагітність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 226–230

## Ефективність допоміжного хетчингу заморожених–відталих ембріонів

В. А. Питько, А. Ю. Щербаков., О. О. Логинова, Н. М. Синоло, О. Є. Нипот, Я. О. Черкашина, І. В. Павлов

**Мета роботи** – оцінити результати клінічного дослідження ефективності допоміжного хетчингу криоконсервованих ембріонів.

**Матеріали та методи.** Для участі в дослідженні відібрані пацієнти, в яких були невдалі цикли IVF/ICSI в 2014–2016 рр. із перенесенням свіжих ембріонів. Пацієнтів випадковим чином поділили на групи експерименту та контролю. Враховували результати ембріотрансфера одного чи двох заморожених–відталих ембріонів. Ембріони криоконсервовані на стадії бластоцити, через 5 днів після отримання ооцитів за допомогою методу вітрифікації. Процедуру відтавання виконали вранці в день ембріотрансферу за інструкціями виробника середовищ для вітрифікації Cryotech (Японія). Допоміжний хетчинг виконали за допомогою мікропипеток Holding Pipette Cook Medical (Австралія) і Assisted Hatching/Zona Drilling Pipette Cook Medical (Австралія). Підготовлені ембріони культивували до повторного оцінювання морфології перед ембріотрансфером. Перенесення ембріонів здійснили стандартним методом за допомогою катетера для атравматичного перенесення Sydney IVF Cook Medical (Австралія). Кількість перенесених ембріонів – 1 чи 2.

**Результати.** Виконали 100 перенесень криоконсервованих ембріонів, які випадковим чином включили або у групу з допоміжним хетчингом, або в контрольну групу без такого. Проаналізували ряд параметрів пацієнтів: вік на момент відтавання ембріонів, тривалість, причини безпліддя, кількість попередніх невдалих циклів IVF/ICSI. Істотних відмінностей між пацієнтами двох груп за цими параметрами не виявили. Не було суттєвих відмінностей за кількістю разморожених ембріонів, виживаністю ембріонів, кількістю ембріонів, які перенесли пацієнткам. Поряд з тим показники позитивних результатів тестів на ХГЧ (42 % проти 27 %) і кількість клінічних вагітностей (35 % проти 24 %) були вірогідно вищі у групі з допоміжним хетчингом, ніж у контрольній групі ( $p < 0,004$ ;  $p < 0,001$  відповідно).

**Висновки.** Аналізуючи відомості фахової літератури та результати власних досліджень, можна зробити висновок: при підборі оптимальних умов заморожування, наступного культивування та професійного проведення процедури механічного надсечення зони пелюциду достовірно поліпшуються показники імплантації перенесених ембріонів і число клінічних вагітностей.



## Efficiency of assisted hatching of the cryopreserved–melted embryos

V. A. Pitko, A. Yu. Shcherbakov, O. A. Lohinova, N. N. Sinilo, E. Ye. Nipot, Ya. O. Cherkashina, I. V. Pavlov

**Purpose.** To measure outcomes of clinical research of efficiency of assisted hatching of cryopreserved embryos.

**Materials and methods.** Patients who had un successful cycles IVF/ICSI with transfer of fresh embryos have been selected for participation in the research between 2014 and 2016 years. Patients were distributed in a random way for participation in the experiment and control groups. Results of embryos transfer of one or two cryopreserved and melted embryos were considered only. Embryos were cryopreserved at a stage of blastocyst, 5 days after extraction of oocytes by method of vitrification. Melting procedure was conducted in the morning of a day of embryos transfer following the instructions of the vitrification medium producer Cryotech (Japan). Assisted hatching was conducted with use of micropipettes of Holding Pipette Cook Medical (Australia) and Assisted Hatching/Zona Drilling Pipette Cook Medical (Australia). The treated embryos were cultivated up to a repeated estimation of morphology of embryos before transfer. Transfer of embryos has been conducted by a standard method with the use of catheter for non-invasive transfer of embryo Sydney IVF Cook Medical (Australia). The quantity of the transferred embryos varied from one to two.

**Results.** 100 cryopreserved embryos were transferred which have been distributed in a random way either to the group with the assisted hatching or to the control group (without assisted hatching). A number of parameters of patients from both groups was analyzed, i.e. age of the patient at the time of melting of embryos, duration of infertility, causes of infertility, quantity of previous unsuccessful cycles IVF/ICSI. Any essential differences between patients within two groups based on the aforementioned parameters were not revealed. Also, there were no essential differences in number of the melted embryos, survival rate of embryos, quantity of the embryos transferred to patients. However, at the same time, parameters of positive results of tests on HCG (human chorionic gonadotropin) (42 % against 27 %) and quantity of clinical pregnancy (35 % against 24 %) were statistically higher in the group with assisted hatching comparatively to the control group ( $P < 0.004$ ;  $P < 0.001$  accordingly).

**Conclusions.** Implantation of the transferred embryos and number of clinical pregnancies were statistically improved due to selection of the optimum freezing conditions and subsequent cultivation and conducting of procedure of mechanical incision of ZP.

**Key words:** embryos, vitrification, pellucida zona, embryo transfer, pregnancy.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 226–230

Увеличение количества успешных имплантаций эмбрионов является одной из важнейших задач современной репродуктологии. Помимо внутренних аномалий, невозможность эмбриона выйти из зоны пеллюцида (ЗП) также может частично объяснить низкую скорость имплантации в циклах искусственного оплодотворения IVF/ICSI [7, 10]. Считается, что успешный процесс освобождения эмбрионов из своей «оболочки» является ключевым событием в процессе имплантации. Во время естественного развития эмбриона наблюдается истончение ЗП, и на 5–7 день после оплодотворения происходит так называемый хетчинг бластоцисты [5]. Хетчинг – одно из ключевых событий преимплантационного развития, после завершения которого эмбрион входит в прямой контакт с эндометрием матки. Аномалии зоны пеллюцида бластоцисты могут быть одним из многих факторов, которые препятствуют имплантации эмбриона и ограничивают репродуктивную эффективность человека.

Вспомогательный хетчинг (ВХ) определяется как искусственное нарушение ЗП и впервые был введен в клинику вспомогательных репродуктивных технологий Cohen et al. (1990) в качестве искусственного средства для облегчения выхода эмбрионов из ЗП, чтобы улучшить вероятность клинической беременности [6]. С тех пор было разработано несколько методов: механический (частичная зональная диссекция) при помощи стеклянной микроиглы, химический с помощью подкисленных растворов или протеиназ, лазерный или с использованием пьезомикроманипулятора [6–8, 10]. Все они широко используются в практике, однако клиническая значимость вспомогательного хетчинга остается противоречивой. Некоторые исследования показали, что ВХ может увеличить показатели имплантации и беременности, особенно у женщин с плохим прогнозом, таким как возраст старше 37 лет, повторные неудачи, эмбрионы низкого качества или криоконсервированные эмбрионы [6, 7, 10]. Другие исследования демонстриру-

ют, что ВХ не увеличивал показатели имплантации и клинической беременности не только у среднестатистических бесплодных пар, но и у пациентов с плохим прогнозом и в циклах переноса замороженных эмбрионов [4]. Эти противоречивые результаты могут быть получены вследствие различий в экспериментальных образцах, характеристик пациента, выбора критерия оценивания или вследствие разных вспомогательных инкубационных методов. Таким образом, выяснение истинных эффектов ВХ на пациентах с различными характеристиками и его влияния на результат переноса эмбрионов поможет улучшить клинические результаты тех пациентов, которые испытывают сложности в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения.

### Цель работы

Оценить результаты клинического исследования эффективности вспомогательного хетчинга криоконсервированных эмбрионов.

### Материалы и методы исследования

Для участия в исследовании отобраны пациенты, у которых были неудачные циклы IVF/ICSI в 2014–2016 гг. с переносом свежих эмбрионов. Пациентов случайным образом поделили на группы эксперимента и контроля. Первой группе (контроль) перенос эмбрионов проводили без вспомогательного хетчинга. Второй группе (эксперимент) перенос эмбрионов проводили с вспомогательным хетчингом. Учитывали результаты эмбриотрансфера одного или двух замороженных-оттаянных эмбрионов.

**Замораживание эмбрионов.** Эмбрионы были криоконсервированы на стадии бластоцисты, через 5 дней после извлечения ооцитов, с помощью метода витрификации. Метод витрификации использован как

**Таблица 1.** Сравнение характеристик пациентов, подвергающихся циклам переноса криоконсервированных эмбрионов с применением или без применения вспомогательного хетчинга

Характеристика	ВХ	без ВХ
Количество переносов	50	50
Возраст пациентов на момент переноса эмбрионов (лет)	34,8 ± 1,5	33,6 ± 2,4
Продолжительность бесплодия (лет)	5,4 ± 2,7	5,3 ± 3,1
Причина бесплодия – мужской фактор	32 % (16)	26 % (13,0)
Трубное бесплодие	46 % (23)	52 % (26,0)
Причина бесплодия Смешанный фактор	12 % (6)	14 % (7)
Необъясненные причины	10 % (5)	8 % (4)
Предыдущие неудачные циклы IVF/ICSI	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,6

**Таблица 2.** Сравнение результатов в циклах переноса криоконсервированных эмбрионов с применением или без применения вспомогательного хетчинга

Исходные данные	ВХ	без ВХ
Количество переносов	50	50
Размороженные эмбрионы	120 (2,4 ± 0,6)	125 (2,5 ± 0,5)
Выживаемость эмбрионов	89 (74,2 %)	96 (76,8 %)
Перенесенные эмбрионы на пациента	1,78 ± 0,67	1,92 ± 0,7
Положительные тесты ХГЧ	42 % (32,0) *	27 % (17,0) *
Клиническая беременность	35 % (25,0) *	24 % (14,0) *

\*: достоверно по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

более эффективный для сохранности эмбрионов по сравнению с медленным замораживанием [3]. Для криоконсервации отобраны только ооциты хорошего качества с <50 % фрагментацией.

**Процедура оттаивания эмбрионов.** Эмбрионы оттаивали утром в день эмбриотрансфера по инструкциям производителя сред для витрификации Cryotech (Япония). Все эмбриологические параметры замороженных-оттаиваемых эмбрионов эмбриолог оценивал сразу же после оттаивания и повторно через 3 часа культивирования *in vitro*. Зарегистрировано общее количество эмбрионов, наличие лизированных и жизнеспособных эмбрионов.

**Процедура вспомогательного хетчинга.** Вспомогательный хетчинг проводили при помощи микропипеток Holding Pipette Cook Medical (Дания) и Assisted Hatching/Zona Drilling Pipette Cook Medical (Австралия) через полчаса после размораживания. Для этой процедуры чашку Петри диаметром 35 мм готовили путем добавления 100 мкл универсального буфера для гамет Gametbuffer Cook Medical (Австралия), по одной капле для каждого эмбриона, подлежащего хетчингу. Для избежания испарения среды капли покрывали культуральным минеральным маслом Culturaloil Cook Medical (Австралия). Эмбрион был прочно прикреплен к удерживающей пипетке всасыванием, в положении, при котором зона, наиболее удобная для проведения надсечения, находилась в положении 12 часов. После этого с помощью иглы для хетчинга проводили надсечение ЗП. Обработанные эмбрионы культивировали до повторной оценки морфологии перед переносом.

Перенос эмбрионов проведен стандартным методом при помощи катетера для атравматичного переноса эмбриона Sydney IVF Cook Medical (Австралия). Количество перенесенных эмбрионов – 1 или 2.

Результаты между контрольной и экспериментальной группами сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента. Анализировали результаты тестов по определению хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и количеству клинических беременностей.  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

## Результаты и их обсуждение

Проведено 100 переносов криоконсервированных эмбрионов, которых случайным образом поделили на группу с вспомогательным хетчингом и контрольную группу без такового. Проанализировали ряд параметров пациентов из обеих групп: возраст на момент оттаивания эмбрионов, продолжительность, причины бесплодия, количество предыдущих неудачных циклов IVF/ICSI.

Существенных различий между пациентами двух групп по данным параметрам не обнаружено (табл. 1).

Также не было существенных различий в количестве размороженных эмбрионов, выживаемости эмбрионов, количестве эмбрионов, перенесенных пациенткам (табл. 2). Вместе с тем показатели положительных результатов тестов на ХГЧ (42 % против 27 %) и количество клинических беременностей (35 % против 24 %) были достоверно выше в группе со вспомогательным хетчингом, чем в контрольной группе ( $p < 0,004$ ,  $p < 0,001$  соответственно) (табл. 2).

Хорошо известно, что одной из важных причин низкой скорости имплантации эмбрионов в циклах IVF/ICSI является невозможность выхода бластоцисты из ее внешнего слоя, который известен как зона пеллюцида. В работах [1,2,5] высказано предположение, что вспомогательный хетчинг может увеличить скорость имплантации эмбриона. Существует три возможных механизма, с помощью которого вспомогательный хетчинг может улучшить имплантацию эмбрионов. Во-первых, неоптимальные условия культивирования или криоконсервации могут привести к уплотнению ЗП, что затрудняет выход бластоцисты [10]. В этом случае создание искусственного надсечения оболочки помогает эмбриону избавиться от нее. Во-вторых, исследования [3] обнаружили, что ВХ приводит к более раннему выходу бластоцисты, чем в случае естественно развивающихся эмбрионов. Это может быть особенно важно, если учитывать, что восприимчивость эндометрия сдвинута на 1–2 дня раньше в циклах искусственного оплодотворения со стимуляцией яичников по сравнению с естественными циклами. В-третьих, искусственное надсечение может служить каналом для обмена метаболитами, факторами роста и другими биологически активными веществами между эмбрионом и эндометрием [6].

Несмотря на множество преимуществ, клинические результаты по применению хетчинга все еще противоречивы. Некоторые авторы сообщают, что вспомогательный хетчинг эмбрионов увеличивает имплантацию и частоту беременности [6,8,10]. Другие исследователи не нашли существенного преимущества с точки зрения скорости имплантации, уровня клинических беременностей и коэффициента рождаемости [4]. Это может быть вызвано отсутствием разделения в процессе анализа циклов IVF/ICSI с использованием свежих и криоконсер-

вированных эмбрионов, а также различным статусом пациента с точки зрения возраста и истории бесплодия. Даже в случае, если пациенты были выбраны с теми же основными характеристиками, отличия в исследованиях могут быть обусловлены разными схемами стимуляции, использованием центрами оплодотворения различных эмбриональных культуральных сред, кроме того при эмбриотранфере может использоваться различное количество эмбрионов. Дополнительным вариативным фактором, влияющим на исследования, является человеческий фактор. Специалисты могут иметь разные уровни квалификации, что может повлиять на результаты, поскольку процедура вспомогательного хетчинга может быть связана с конкретными осложнениями, не зависящими от протокола IVF/ICSI, включая летальный ущерб и повреждение отдельных бластомеров с уменьшением жизнеспособности эмбрионов [2,9].

Что касается исследований, проведенных только на криоконсервированных эмбрионах, основным фактором, приводящим к разногласиям в полученных результатах, являются отличия в принципах отбора эмбрионов для дальнейшего криоконсервирования. Некоторые центры замораживают все излишки эмбрионов, другие – только наилучшего качества [7]. Кроме того, отличается степень зрелости: в одних клиниках криоконсервирование производится только на стадии бластоцисты, в других – эмбрионы на более ранних стадиях развития тоже используются [1,2,10]. Важным фактором является время культивирования до проведения хетчинга и переноса, а также техника проведения процедуры вспомогательного хетчинга. Хотя в отдельных исследованиях при использовании одной и той же техники получены противоположные результаты. Так, исследование [4] не смогло показать улучшения при имплантации или беременности после лазерного хетчинга криоконсервированных эмбрионов по сравнению с контрольными. В то же время авторы работ [5,7] показали, что надсечение ЗП с использованием лазера значительно увеличило уровень имплантации и беременности по сравнению с контролем.

## Выводы

1. Вспомогательный хетчинг криоконсервированных эмбрионов облегчает их дальнейшую имплантацию, достоверно увеличивая количество положительных результатов тестов на ХГЧ (42 % против 27 %) и количество клинических беременностей (35 % против 24 %).

2. Анализируя данные научной литературы и проведенных нами исследований можно сделать вывод, что процедура механического надсечения ЗП замороженных-оттаянных эмбрионов помогает улучшить клинические результаты тех пациентов, которые испытывают сложности в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения.

**Перспективы дальнейших исследований.** Сравнение различных методик вспомогательного хетчинга позволит разработать оптимальный протокол подготовки замороженных-оттаянных эмбрионов к переносу в полость матки для получения максимального количества клинических беременностей.

## Список литературы

- [1] Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art / M.E. Hammadeh, C. Fischer-Hammadeh, K.R. Ali // *J Assist Reprod Genet.* – 2011. – №28. – С. 119–128.
- [2] Assisted hatching: trends and pregnancy outcomes, United States, 2000–2010 / D.M. Kissin, J.F. Kawwass, M. Monsour et al. // *Fertility and Sterility.* – 2014. – №102(3). – P. 795–801.
- [3] Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study / Z. Li, Y.A. Wang, W. Ledger et al. // *Human Reproduction.* – 2014. – №29(12). – P. 2794–2801.
- [4] Ghobara T. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer / T. Ghobara, T.A. Gelbaya, R.O. Ayeleke // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – №7. – С. 1–102.
- [5] Impact of assisted hatching on fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles: a prospective, randomized study / H.S. Ge, W. Zhou, W. Zhang, J.J. Lin // *Reproductive BioMedicine Online.* – 2008. – №4. – С. 589–596.
- [6] Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisted hatching using micromanipulation / J. Cohen, C. Elsner, H. Kort et al. // *Human Reprod.* – 1990. – №5. – P. 7–13.
- [7] Laser-assisted hatching of cryopreserved-thawed embryos by thinning one quarter of the zona / C.G. Petersen, A.L. Mauri, R.L. Baruffi, et al. // *Reproductive BioMedicine Online.* – 2006. – №13(5). – P. 795–801.
- [8] Mechanically expanding the zona pellucida of human frozen thawed embryos: a new method of assisted hatching / C. Fang, T. Li, B.Y. Miao, et al. // *Fertility and Sterility.* – 2010. – №94(4). – P. 1302–1307.
- [9] Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan / J. Jwa, C. Seung, A. Jwa, et al. // *Fertility and Sterility.* – 2015. – №104(1). – P. 71–78.
- [10] The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles / K. Kanyo, J. Zeke, R. Kriston, et al. // *Zygote.* – 2016. – №24(5). – P. 742–747.

## References

- [1] Hammadeh, M. E., Fischer-Hammadeh, C., & Ali, K. R. (2011) Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *J Assist Reprod Genet.*, 28(2), 119–128. doi: 10.1007/s10815-010-9495-3.
- [2] Kissin, D. M., Kawwass, J. F., Monsour, M., Boulet, S. L., Session D. R., Jamieson D. J., et al. (2014) Assisted hatching: trends and pregnancy outcomes, United States, 2000–2010. *Fertility and Sterility*, 102(3), 795–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.013.
- [3] Li, Z., Wang, Y., Ledger, W., Edgar, D., & Sullivan, E. (2014). Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Human Reproduction*, 29(12), 2794–2801. doi: 10.1093/humrep/deu246.
- [4] Ghobara, T., Gelbaya, T. A., & Ayeleke, R. O. (2017) Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, 1–102. doi: 10.1002/14651858.CD003414.pub3.
- [5] Ge, H., Zhou, W., Zhang, W., & Lin, J. (2008). Impact of assisted hatching on fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles: a prospective, randomized study. *Reproductive Bio Medicine Online*, 16(4), 589–596. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60466-x.
- [6] Cohen, J., Elsner, C., Kort, H., Malter, H., Massey, J., Mayer, M., & Wiemer, K. (1990). Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. *Human Reproduction*, 5(1), 7–13. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137044.
- [7] Petersen, C. G., Mauri, A. L., Baruffi, R. L., Oliveira, J. B., Felipe, V., Massaro, F. C., & Franco, J. G. (2006) Laser-assisted hatching of cryopreserved-thawed embryos by thinning one quarter of the zona. *Reproductive Bio Medicine Online*, 13(5), 668–675. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60657-8.
- [8] Fang, C., Li, T., Miao, B., Zhuang, G., & Zhou, C. (2010). Mechanically expanding the zona pellucida of human frozen thawed embryos: a new method of assisted hatching. *Fertility and Sterility*, 94(4), 1302–1307. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.014.
- [9] Jwa, J., Jwa, S., Kuwahara, A., Yoshida, A., & Saito, H. (2015). Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan. *Fertility and Sterility*, 104(1), 71–78. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.029.
- [10] Kanyo, K., Zeke, J., Kriston, R., Szűcs, Z., Cseh, S., Somoskoi, B., & Konc, J. (2016). The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles. *Zygote*, 24(5), 742–747. doi: 10.1017/S0967199416000058.

## Сведения об авторах:

Питько В. А., д-р мед. наук, профессор, директор  
 ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии  
 и репродуктологии МЗ Украины», г. Харьков, Украина.

Шербаков А. Ю., д-р мед. наук, профессор,  
зав. каф. акушерства и гинекологии № 1, Харьковская  
медицинская академия последипломного образования,  
Украина.

Логина О. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства  
и гинекологии № 1, Харьковская медицинская академия  
последипломного образования, Украина.

Синило Н. Н., зав. отделением вспомогательных  
и репродуктивных технологий, «Украинский медицинский центр  
акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины»,  
г. Харьков, Украина.

Нипот Е. Е., канд. биол. наук, старший научный сотрудник,  
Институт проблем криобиологии и криомедицины  
НАН Украины, г. Харьков, Украина.

Черкашина Я. О., канд. биол. наук, старший научный сотрудник,  
Институт проблем криобиологии и криомедицины  
НАН Украины, г. Харьков, Украина.

Павлов И. В., биолог, ГУ «Украинский медицинский центр  
акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины»,  
г. Харьков, Украина.

### **Відомості про авторів:**

Пітько В. А., д-р мед. наук, професор, директор ДЗ «Український  
медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології  
МОЗ України», м. Харків, Україна.

Шербаков А. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства  
та гінекології № 1, Харківська медична академія  
післядипломної освіти, Україна.

Логінова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства  
та гінекології № 1, Харківська медична академія  
післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

Синіло Н. М., зав. відділення допоміжних та репродуктивних  
технологій, «Український медичний центр акушерства,  
гінекології та репродуктології МОЗ України», м. Харків, Україна.

Ніпот О. Є., канд. біол. наук, старший науковий співробітник,  
Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України,  
м. Харків, Україна.

Черкашина Я. О., канд. біол. наук, старший науковий  
співробітник, Інститут проблем криобіології і криомедицини  
НАН України, м. Харків, Україна.

Павлов І. В., біолог, ДЗ «Український медичний центр  
акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України»,  
м. Харків, Україна.

### **Information about authors:**

Pitko V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Government  
institution "Ukrainian Medical Center of Obstetrics, Gynecology  
and Reproductology Ukrainian Ministry of Health", Kharkiv,  
Ukraine.

Shcherbakov A. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head  
of the Department of Obstetrics and Gynecological, Kharkiv  
Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Lohinova O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department  
of Obstetrics and Gynecological, Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

Sinilo N. N., Head of the Department of Art and Reproductive  
Technologies, Government institution "Ukrainian Medical Center  
of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Ukrainian Ministry  
of Health", Kharkiv, Ukraine.

Nipot E. Ye., PhD, Senior Researcher, Institute of Problems  
of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine, Kharkiv.

Cherkashina Ya. O., PhD, Senior Researcher, Institute of Problems  
of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine, Kharkiv.

Pavlov I. V., Biologist, Government Institution "Ukrainian Medical  
Center of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Ukrainian  
Ministry of Health", Kharkiv, Ukraine.

---

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

---

Надійшла до редакції / Received: 19.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2017



# Удосконалення діагностики затримки росту плода у вагітних шляхом використання біохімічних маркерів, що характеризують порушення стрес адаптації

Н. Г. Колокот

Запорізький державний медичний університет, Україна

За сучасними уявленнями, серед проблем, що пов'язані з гестаційним процесом та антенатальною охороною плода, провідне місце належить хронічній плацентарній дисфункції, а також спричиненим нею ускладненням вагітності: дистресу плода та затримці його росту. Відсутність єдиного погляду на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та єдиних методичних підходів до його ранньої діагностики визначає необхідність удосконалення діагностичних підходів до затримки росту плода. Недостатньо обґрунтовані стандарти обстеження, лікування вагітних із виявленими порушеннями в ранній термін.

**Мета роботи** – визначення стану регуляторних, адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід і виявлення особливостей адаптаційних можливостей у вагітних при затримці росту плода на підставі вивчення низки біохімічних показників плазми крові.

**Матеріали та методи.** Маркери оксидативного стресу визначали спектрофотометрично у плазмі крові за загальноприйнятими методиками: окисну модифікацію білків, стабільні метаболіти оксиду азоту, L-аргінін, малоновий діальдегід, тиольні сполуки та відновлений глутатіон. Статистично дані опрацювали методами варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6,0.

**Результати.** Науково обґрунтовано доцільність використання ряду біохімічних маркерів, що є предикторами виникнення перинатальних ускладнень. З використанням біохімічних методів дослідження показано, що у вагітних затримка росту плода супроводжується розладом регуляторних та адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід. Зокрема, зростає ступінь окисної модифікації білків і ліпідів, знижується активність синтази оксиду азоту та зменшуються у плазмі крові запаси L-аргініну, тиольних сполук.

**Висновки.** Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода та в жінок із фізіологічним перебігом вагітності виявив вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення у крові вмісту маркерів окисної модифікації білка (рівень аліфатичних альдегіддинітрофенілгідрозонів основних амінокислотних залишків і карбонільних динітрофенілгідрозонів основних амінокислотних залишків у спонтанній пробі збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно, а у стимульованій пробі – на 46,6 % та 43,0 %), рівень малонового діальдегіду збільшився на 42,9 %. Про зниження активності стрес-лімітуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода свідчить зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту у плазмі крові на 51,2 %, зниження вмісту L-аргініну на 55,5 %, глутатіону відновленого на 45,9 % та вільних тиолів на 52,4 %. Ці зміни погіршують трофіку плода та можуть мати негативний вплив на процес підготовки шийки матки до народження дитини.

**Ключові слова:** затримка росту плода, хронічна плацентарна дисфункція, оксидативний стрес.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 231–235

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125275

E-mail: kolokotN@gmail.com

## Совершенствование диагностики задержки роста плода у беременных путем использования биохимических маркеров, которые характеризуют нарушение стресс адаптации

Н. Г. Колокот

Согласно современным представлениям, среди проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода, ведущее место принадлежит хронической плацентарной дисфункции, а также вызванным ею осложнениям беременности: дистрессу плода и задержке его роста. Отсутствие единой точки зрения относительно особенностей патогенеза нарушений функционального состояния фетоплацентарного комплекса и единых методических подходов к его ранней диагностике определяет необходимость совершенствования диагностических подходов к задержке роста плода. Недостаточно обоснованы стандарты обследования и лечения беременных с выявленными нарушениями в ранний срок.

**Цель работы** – определение состояния регуляторных и адаптационных процессов системы мать – плацента – плод и выявление особенностей адаптационных возможностей у беременных при задержке роста плода на основании изучения ряда биохимических показателей плазмы крови.

**Материалы и методы.** Маркеры оксидативного стресса определяли спектрофотометрически в плазме крови по общепринятым методикам: окислительную модификацию белков, стабильные метаболиты оксида азота, L-аргинин, малоновый диальдегид, тиольные соединения и глутатион. Статистические данные обработаны методами вариационной статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6,0.

**Результаты.** Научно обоснована целесообразность использования ряда биохимических маркеров, которые являются предикторами возникновения перинатальных осложнений. С использованием биохимических методов исследования показано, что у беременных задержка роста плода сопровождается расстройством регуляторных и адаптационных процессов системы мать – плацента – плод. В частности, растет степень окислительной модификации белков и липидов, снижается активность синтазы оксида азота и уменьшаются в плазме крови запасы L-аргинина и тиольных соединений.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, хроническая плацентарная дисфункция, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 231–235

**Выводы.** Сравнительный анализ результатов определения ряда биохимических маркеров активности стресс-реализующей системы у беременных с задержкой развития плода и у женщин с физиологическим течением беременности показал достоверное ( $p \leq 0,05$ ) повышение в крови содержания маркеров окислительной модификации белка (уровень алифатических альдегиддинитрофенилгидразонов основных аминокислотных остатков и карбонильных динитрофенилгидразонов основных аминокислотных остатков в спонтанной пробе увеличился на 14,2 % и 16,3 % соответственно, а в стимулированной пробе – на 46,6 % и 43,0 %), уровень малонового диальдегида увеличился на 42,9 %. О снижении активности стресс-лимитирующей системы у беременных с задержкой развития плода свидетельствует снижение содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови на 51,2 %, снижение содержания L-аргинина на 55,5 %, глутатиона восстановленного на 45,9 % и свободных тиолов на 52,4 %. Эти изменения ухудшают трофику плода и могут оказать негативное влияние на процесс подготовки шейки матки к родам.

**Key words:**

fetal growth retardation, placenta diseases, oxidative stress.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 231–235

## Improvement of fetus growth restriction diagnostics in pregnant women by means of biochemical markers that characterize the disorder of stress-adaptation

N. G. Kolokot

**Object of the work.** Regulatory and adaptive processes of the system “mother –placenta – fetus” state determination and detection of pregnant women adaptive capabilities specific features in case of fetus growth restriction based on a number of the blood plasma biochemical indicators.

**Materials and methods.** Markers of oxidative stress were detected spectrophotometrically in the blood plasma according to generally accepted methods: oxidative modification of proteins, stable metabolites of nitrogen oxide, L-arginine, malondialdehyde, thiol compounds and reduced glutathione. Statistical processing of data was made by methods of variational statistics with Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0.

**Results.** The use applicability of the number of biochemical markers which are predictors of perinatal complications has been scientifically substantiated. Using biochemical diagnostic technique it has been shown that fetus growth restriction syndrome is accompanied by disorders of regulatory and adaptive processes of the system “mother –placenta – fetus”. In particular, the level of proteins and lipids oxidative modification increases, nitric oxide synthase activity decreases and reserves of L-arginine and thiol compounds decrease in the blood plasma.

**Conclusions.** Comparative analysis of a number of biochemical markers determination results of stress-realizing system activity in pregnant women with fetus growth restriction and in women with a physiological pregnancy has revealed a significant ( $P \leq 0.05$ ) increase in markers of protein oxidative modification blood levels (the level of dinitrophenylhydrazones of aliphatic aldehyd of basic amino acid residues and dinitrophenylhydrazones of carbonyl compounds of basic amino acid residues in the spontaneous sample increased by 14.2 % and 16.3 %, respectively, and in the stimulated sample by 46.6 % and 43.0 %), the level of malondialdehyde increased by 42.9 %. Reduction of the stress-limiting system activity in pregnant women with fetus growth restriction is indicated by a decrease in the content of stable metabolites of nitric oxide in blood plasma by 51.2 %, reduction of L-arginine content by 55.5 %, glutathione by 45.9 % and free thiols by 52.4 %. The aforementioned changes aggravate fetal trophism and can effect negatively on the process of cervix preparing for delivery.

В останні десятиліття одним з основних факторів демографічного кризи слід вважати істотне погіршення стану здоров'я жінок репродуктивного віку. Жінки є чутливішими та емоційнішими, у них частіше порушується робота системи травлення, є схильність до страху та депресії, з'являються дисфункції репродуктивної сфери. Психічні стреси завжди мають соматичні наслідки, тому негативні емоції викликають вегетативні реакції [10].

Прогрес перинатології виявив нові проблеми, що пов'язані з гестаційним процесом та антенатальною охороною плода. Серед них провідне місце посідає хронічна плацентарна дисфункція (ХПД). Як ускладнення вагітності ХПД супроводжується дистресом плода, затримкою його росту та є однією з причин перинатальної захворюваності та смертності [1,2].

Дистрес плода та уповільнення природу його маси протягом внутрішньоутробного життя, як правило, поєднується з ураженням або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, супроводжується частими хворобами, порушенням фізичного та інтелектуального розвитку дитини. Вирішення питань, що пов'язані із затримкою розвитку плода, залишається актуальним в акушерській практиці та має важливе соціальне значення [3,5].

Основні завдання акушерства – це створення опти-

мальних умов для здійснення жінкою функції материнства, збереження її психічного, фізичного здоров'я та забезпечення народження здорового потомства.

Як показали дослідження останніх років, у генезі ускладнень гестації, як-от гестоз і затримка росту плода (ЗРП), важливе місце посідає ендотеліальна дисфункція, що зумовлена плацентарною гіперперфузією в результаті неповноцінної перебудови спіральних артерій [17]. Але наявні суттєві відмінності в механізмах ЗРП організмів матері та плода. У випадках із гестозом ендотеліальна дисфункція розвивається в материнському організмі з формуванням багатокомпонентного симптомокомплексу, в основі якого – перерозподіл кровотоку на користь матково-фетоплацентарного комплексу. При ЗРП аналогічний перерозподіл відбувається в організмі плода, що називають «централізація кровообігу внутрішньоутробного плода» [17].

При неадекватній перебудові спіральних матково-плацентарних артерій кровоток у них мінливий, оскільки вони продовжують реагувати на судинозвужувальні впливи. Чергування гіпоксії та гіпероксії призводить до надлишкової продукції вільних радикалів [16]. Однією з головних причин ушкодження ендотелію є «оксидативний стрес», що виникає внаслідок виснаження антиоксидантної системи організму на тлі ішемії тканин.

Системна ендотеліальна дисфункція призводить до генералізованого порушення мікроциркуляції. Багатоосередкована тканинна гіпоксія, що розвивається в плаценті та стінці матки, внаслідок порушення мікроциркуляції продовжує збільшувати ступінь ушкодження мікросудин, викликаючи морфологічні зміни у плаценті [8].

Не має єдиного погляду на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при ЗРП, не розроблені єдині методичні підходи до його ранньої діагностики. Недостатньо обґрунтовані стандарти обстеження, лікування вагітних із виявленими порушеннями в ранній термін.

Відсутність у багатьох випадках реальної можливості впливати на процеси, що призводять до затримки росту плода, недостатньо ефективні заходи з профілактики та корекції цієї патології визначають високу частоту неонатальної захворюваності, котра значно вища, ніж серед дітей, які народилися з масою тіла, що відповідає терміну гестації.

## Мета роботи

Визначення стану регуляторних, адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід і виявлення особливостей адаптаційних можливостей у вагітних при затримці росту плода на підставі вивчення ряду біохімічних показників плазми крові. Це необхідно для розробки нових критеріїв діагностики та удосконалення методів лікування.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на кафедрі акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

Обстежили 60 вагітних у терміні від 28 тижнів до післяпологового періоду. Більша частина вагітних – жінки з екстрагенітальною патологією. Пацієнок поділили на 2 групи по 30 вагітних у кожній: I група – жінки з затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група – вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Для встановлення взаємозв'язків між низкою біохімічних показників при екстрагенітальних розладах на базі центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ здійснили біохімічне дослідження крові вагітних із різним перебігом вагітності.

Маркери оксидативного стресу визначали спектрофотометрично у плазмі крові за загальноприйнятими методиками: окисну модифікацію білків (ОМБ), стабільні метаболіти оксиду азоту, L-аргінін, малоновий діальдегід, тіольні сполуки та відновлений глутатіон [4].

Статистично дані опрацювали з використанням стандартного пакета аналізу програми статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excel 2010, Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № АХХР712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова–Смирнова. За умови нормального розподілу різницю відносних величин оцінювали з застосуванням критерію

χ-квадрат ( $\chi^2$ ). Статистичне опрацювання результатів здійснили з використанням параметричного критерію t-Стюдента та непараметричного критерію Манна–Уїтні в рамках програми MS Excel. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

З наукової літератури відомо, що сигналом для ініціації стрес-реакції служить зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямі активації процесу перекисного окиснення білків біологічних мембран і рідин [11]. Щодо активації процесів вільнорадикального окиснення потрібно врахувати, що навіть фізіологічна вагітність супроводжується оксидативним стресом і вільнорадикальним окисненням біополімерів. Але при гострій і хронічній гіпоксії ця активація набуває більшої інтенсивності. Роль вільних радикалів залежить від місця утворення.

Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи в жінок із фізіологічним перебігом вагітності (II група) та у вагітних із затримкою розвитку плода (I група) виявив значні зрушення окисно-відновної рівноваги в бік пероксидації в I групі (рис. 1).

Під час взаємодії окиснених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) утворювались аліфатичні альдегіддинітрофенілгідразони основних амінокислотних залишків (АФГ) і карбонільні динітрофенілгідразони основних амінокислотних залишків (КФГ), які визначали кількісно спектрофотометричним способом. Для зручності розрахунків ступінь ОМБ показували в одиницях оптичної щільності в перерахунку на 1 г білка. Так, при спонтанному перебігу процесу окиснення рівень АФГ<sub>сн</sub> і КФГ<sub>сн</sub> у I групі порівняно з II групою збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Для виявлення резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми крові в умовах *in vitro* до зразка плазми додавали 1 мМ Fe<sup>2+</sup> та 0,3 мМ Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (середовище Фентона). Така стимуляція посилювала процес окиснення білків в обох групах (рис. 1), однак тенденція збереглась. Рівень АФГ<sub>ст</sub> і КФГ<sub>ст</sub> у вагітних із

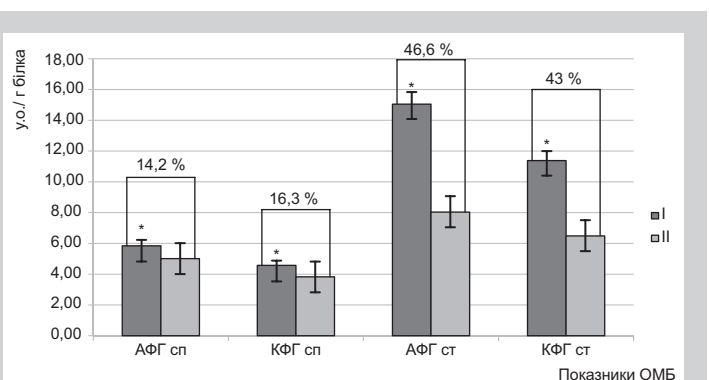


Рис. 1. Показники окиснювальної модифікації білків плазми крові вагітних.

I група: вагітні з затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група: вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів; \*: відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою.

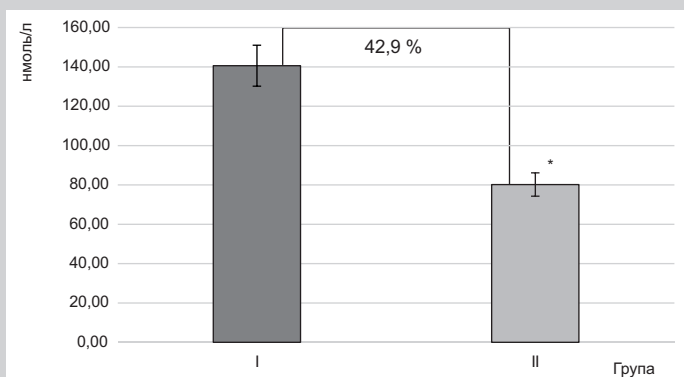


Рис. 2. Вміст малонового діальдегіду у плазмі крові вагітних (нмоль/л).

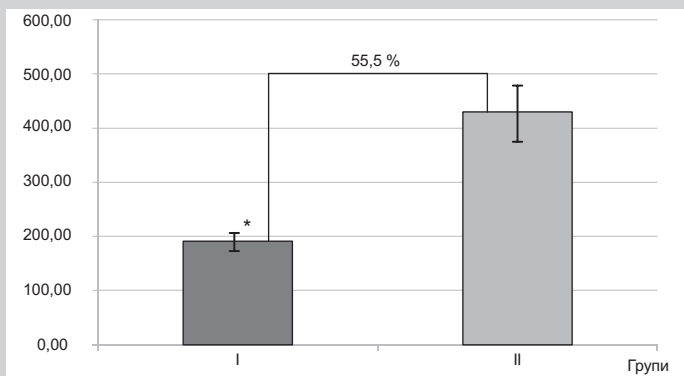


Рис. 3. Вміст L-аргініну у плазмі крові вагітних (мкмоль/л).

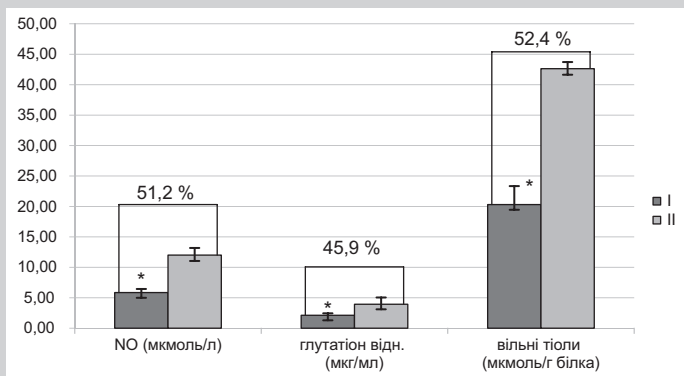


Рис. 4. Показники активності тиолдисульфідної системи та системи монооксиду азоту у крові вагітних.

I група: вагітні з затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група: вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів; \*: відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою.

затримкою росту плода на 46,6 % та 43,0 % відповідно вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищував такі показники у групі з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Зростання кількості вільних радикалів у материнській крові міжворсинчастих просторів плаценти може зумовити безпосереднє пошкодження компонентів плазматичної мембрани синцитіотрофобласта, що негативно позначиться на живленні плода, оскільки визначальними для газообміну та продуктів метаболізму між кров'ю матері та плода є стан плацентарної мембрани (плацентарного бар'єра), її здатність регулювати проникнення різних речовин у систему мати – плід і підтримувати кон-

центраційний градієнт, властивий кожному метаболіту.

Відомо, що наявна при гестозі гіпоксія матері та плода створює сприятливі умови для так званого оксигенозного шляху утилізації кисню. В результаті у клітині посилено утворюються його активні форми ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ , OH), що активують перекисне окислення ліпідів [7]. Визначення вмісту продукту пероксидації ліпідів – малонового діальдегіду у плазмі крові (рис. 2) – показало його вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення у вагітних I групи (на 42,9 % більше за аналогічний показник у нормі).

За даними фахової літератури, у розвитку структурних і функціональних змін шийки матки, ендотелію кровоносних судин матково-плацентарного комплексу поряд з окиснювальним стресом має місце також недостатність оксиду азоту [12,14].

Основним джерелом факторів, що викликають дисфункцію ендотелію, є плацента [9]. Як відомо, естрогени активують ендотеліальну eNOS [15], викликають посилення експресії індукцибельної iNOS [13].

Робота системи монооксиду азоту налаштована на регуляцію тону судин, сприяючи їх розслабленню. Активність мембранного ферменту NO-синтази залежить від ряду факторів і контролюється на генетичному рівні. Для оптимальної роботи ферменту дуже важлива адекватна доставка кисню та субстрату (L-аргініну). Біохімічні дослідження плазми крові вагітних (рис. 3) показали вірогідне зменшення вмісту L-аргініну у плазмі крові вагітних I групи порівняно з II групою (на 55,5 %).

Аргінін – умовно незамінна амінокислота. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г, він є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, але головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту [6].

Вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту зменшився на 51,2 % порівняно з нормою (рис. 4), що може бути пов'язано як зі зниженням активності ферменту NOS, так і підвищенням утворенням пероксинітриду.

Очевидно, під час запуску адаптаційних змін метаболізму вагітних NO активно витрачався, що підкреслює значення системи монооксиду азоту для адаптаційних механізмів у вагітних.

Компоненти тиолдисульфідної системи антиоксидантного захисту організму – глутатіон відновлений та інші тиолі – також виявились достовірно зменшеними у вагітних із затримкою росту плода порівняно нормою на 45,9 % та 52,4 % відповідно (рис. 4), що свідчить про істотне зменшення стійкості вагітних I групи до дії кисневих радикалів і токсинів порівняно з жінками, котрі мають фізіологічний перебіг вагітності.

## Висновки

1. Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи в жінок із фізіологічним перебігом вагітності (II група) та у вагітних із затримкою розвитку плода (I група) виявив чималі зрушення окисно-відновної рівноваги в бік пероксидації в I групі: вірогідне підвищення у крові вмісту маркерів ОМБ (рівень АФГ та КФГ у спонтанній пробі збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно, а у стимульованій пробі – на 46,6 % та 43,0 %), рівень МДА збільшився на 42,9 %.



2. Про зниження активності стрес-лімітуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода свідчить зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту у плазмі крові на 51,2 %, зниження вмісту L-аргініну на 55,5 %, глутатіону відновленого на 45,9 % та вільних тіолів на 52,4 %. Ці зміни погіршують трофіку плода та можуть мати негативний вплив на процес підготовки шийки матки до народження дитини.

**Перспективи подальших досліджень.** Дефіцит L-аргініну супроводжувався у вагітних проявами ендотеліальної дисфункції, ішемії плаценти та ЗРП. Отже, доцільним є дослідження названих показників на тлі фармакологічної корекції трофіки плода екзогенним L-аргініном.

### Список літератури

- [1] Архіпкіна Л.В. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності / Л.В. Архіпкіна, А.Ю. Щербаків // *Невиношування вагітності* : зб. наук. праць. – К., 2011. – С. 9–12.
- [2] Альфа-2 мікроглобулін фертильності (гликоделін) як маркер функціональної активності ендометрія / Т.А. Болтовская, Г.Н. Попова, Е.Н. Калинина, Т.А. Старостина // *Проблемы репродукции*. – 2000. – №6. – С. 6–11.
- [3] Грищенко О.В. Изменение показателей гормонального статуса у беременных женщин с угрозой выкидыша при использовании системной энзимотерапии / О.В. Грищенко, Е.Г. Клименко // *Перинатология та педіатрія*. – 2012. – №2. – С. 71–73.
- [4] Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : методичні рекомендації / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, О.О. Нагорна та ін. – К. : Юстон, 2016. – 80 с.
- [5] Кузьмина И.Ю. Современные методы терапии фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода / И.Ю. Кузьмина // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – №3(32). – С. 60–64.
- [6] Ефективність використання тивортину у вагітних зі серцевою недостатністю / А.Ю. Ліманська, Ю.В. Давидова, В.А. Слободський, Л.П. Бутенко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2014. – №4(18). – С. 66–70.
- [7] *Акушерство та гінекологія* : національний підручник : в 4 т. / за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К. : Медицина, 2013. – Т. 1 : Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін. – 1032 с.
- [8] Макаренко М.В. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода : дис. на здобуття наук. ступеня д.мед.н., 14.01.01 – акушерство та гінекологія / М.В. Макаренко. – Харків, 2015. – 299 с.
- [9] Радзинский В.Е. Безопасное акушерство / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – №5. – С. 12–16.
- [10] Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus / N.A. Datson, J.M. van den Oever, O.B. Korobko, et al. // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – Issue 9. – P. 3261–3272.
- [11] Assays the measurement of lipid peroxidation / A.C. Gasparovic, M. Jaganjac, B. Mihaljevic et al. // *Methods Mol Biol*. – 2013. – Vol. 965. – P. 283–296.
- [12] The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries / E. Kam, L. Gardner, Y. Loke et al. // *Hum Reprod*. – 1999. – №14. – P. 2131–8.
- [13] Myatt L. Oxidative stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // *Histochem Cell Biol*. – 2004. – Vol. 122. – Issue 4. – P. 369–382.
- [14] Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women / I. Neri, I. Blasi, F. Facchinetti // *Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2004. – Vol. 16. – №1. – P. 23–26.
- [15] Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction / A. Tranquilli, V. Bezzeccheri, S. Giannubilo, et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2003. – Vol. 13. – №2. – P. 115–118.
- [16] Thrombophilia in pregnancy: fundamental aspects / P. Trayhurn, N. Hoggard, J.G. Mercer et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. – 2009. – Vol. 23. – №1. – P. 22–28.
- [17] The Immunological of pregnancy / W. Yong, S. Cho, S. Jae, K. Haeng et al. // *Amer. J. Obstet. Gynecol*. – 2010. – Vol. 159. – P. 1311–1324.
- [2] Boltovskaya, M. A., Popova, G. N., Kalinina, E. N., & Starostina, T. A. (2000) Alfa-2 microglobulin fertill'nosti (glikodelin) kak marker funktsional'noy aktivnosti e'ndometriya [Alpha-2 microglobulin of fertility (glycodelin) as marker of functional activity of endometrium]. *Problemy reprodukcii*, 6, 6–11. [in Russian].
- [3] Grishchenko, O. V., & Klimenko, E. G. (2012) Izmenenie pokazatelej gormonal'nogo statusa u beremennykh zhenshchin s ugrozoy vykidysa pri ispol'zovanii sistemoj e'nzimoterapii [Change of indicators of hormonal status of pregnant women with threatened miscarriage using system enzymotherapy]. *Perynatolohiia ta pediatriia*, 2, 71–73. [in Russian].
- [4] Chekman, I. S., Bielenichev, I. F., Nahorna, O. O. et al. (2016) *Doklinichne vyvchennia spetsyifichnoi aktyvnosti potentsiinykh liarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neiroprotekyii* [Preclinical study of specific activity of potential medicaments of primary and secondary neuroprotection]. Kyiv: Yuston. [in Ukrainian].
- [5] Kuz'mina, I. Yu. (2007) *Sovremennyye metody terapii fetoplacentarnoj nedostatochnosti i gipoksii ploda* [Modern methods of therapy for fetoplacental insufficiency and hypoxia]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshiny*, 3(32), 60–64. [in Russian].
- [6] Limanskaya, A. Y., Davydova, Yu. V., Slobodsky, V. A., & Butenko, L. P. (2014) *Efektivnist vykorystannia tyvortynu u vahytnykh zi sertsevoiu nedostatnistiu* [Efficiency of tivortin in pregnant with heart failure]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 4(18), 66–70 [in Ukrainian].
- [7] Zaporozhan, V. M. (Ed) (2013) *Akusherstvo ta hinekologhiia* [Obstetrics and Gynecology]. (Vol. 1). Kyiv: Medytyna [in Ukrainian].
- [8] Makarenko, M. V. (2015) *Mistse ta rol fetoplatsentarnoi systemy u rozvytku syndromu zatrymky rostu ploda* (Dis... dokt. med. nauk). [Place and role of fetoplacental system for development of fetus growth inhibition syndrome Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [9] Radzinskij, V. E., & Kostin, I. N. (2007) *Bezopasnoe akusherstvo* [Safe obstetrics]. *Akusherstvo i hinekologiya*, 5, 12–16. [in Russian].
- [10] Datson, N. A., van den Oever, J. M., Korobko, O. B., Magarinos, A. M., de Kloet, E. R., & McEwen, B. S. (2013) Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus. *Endocrinology*, 154(9), 3261–3272. doi: 10.1210/en.2012-2233.
- [11] Gasparovic, A. C., Jaganjac, M., Mihaljevic, B., Sunjic, S. B., & Zarkovic, N. (2013) Assays the measurement of lipid peroxidation. *Methods Mol Biol*, 965, 283–296. doi: 10.1007/978-1-62703-239-1\_19.
- [12] Kam, E. P., Gardner, L., Loke, Y. W., & King, A. (1999) The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries. *Hum Reprod*, 14(8), 2131–8.
- [13] Myatt, L., & Cui, X. (2004) Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*, 122(4), 369–82. doi: 10.1007/s00418-004-0677-x.
- [14] Neri, I., Blasi, I., & Facchinetti, F. (2004) Effects of acute L-arginine infusion on nonstress test in hypertensive pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 16(1), 23–26. doi: 10.1080/14767050412331282266.
- [15] Tranquilli, A., Bezzeccheri, V., Giannubilo, S., Scagnoli, C., Mazzanti, L., & Garzetti, G. G. (2003) Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 13(2), 115–118. doi: 10.1080/jmf.13.2.115.118.
- [16] Trayhurn, P., Hoggard, N., Mercer, J. G., et al. (2009) Thrombophilia in pregnancy: fundamental aspects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 23(1), 22–28.
- [17] Yong, W., Cho, S., Jae, S., Haeng, K., et al. (2010) The Immunological of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol*, 159, 1311–1324.

### Відомості про автора:

Колокот Н. Г., асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторе:

Колокот Н. Г., ассистент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Information about author:

Kolokot N. G., MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Конфлікт інтересів: відсутній.

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

### References

- [1] Arkhipkina, L. V., & Sherbakov, A. Yu. (2011) Otsinka stanu fetoplatsentarnoho kompleksu pry nevinoshuvanni vagitnosti [Estimation of state of fetoplacental complex in case of noncarrying of pregnancy]. *Nevinoshuvannia vagitnosti*. (P. 9–12). Kyiv [in Ukrainian].

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2017

## Связь эффективности лечения больных анкилозирующим спондилитом с состоянием костного метаболизма

О. В. Синяченко<sup>1</sup>, Е. Д. Егудина<sup>2</sup>, М. В. Ермолаева<sup>1</sup>, А. А. Ханюков<sup>2</sup>,  
Г. С. Такташов<sup>1</sup>, Ю. А. Потапов<sup>1</sup>, Е. Ю. Гашинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, Украина, <sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, кости, метаболизм, лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 236–241

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125278

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

**Цель работы** – оценить эффективность патогенетической терапии больных анкилозирующим спондилитом (АС) и прогностическое значение исходных уровней остеоассоциированных гормонов и химических элементов в волосах и крови.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 79 больных АС (95 % из них – мужчины) в возрасте  $38,3 \pm 1,3$  года. Длительность клинической манифестации составила  $11,4 \pm 0,8$  года, I степень активности болезни констатирована в 32 % случаев заболевания, II – в 39 %, III – в 29 %; серопозитивность по HLA-B27 диагностирована у 88 % обследованных, по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду – в 3,6 % случаев, по ревматоидному фактору – в 6,3 % случаев. Остеодефицит в виде остеопении и остеопороза имел место в 49 % наблюдений АС. Больным выполняли двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости, в крови исследовали уровни паратиреоидного гормона (ПГ), остеокальцина (ОК), кальцитонина (КТ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание остеоассоциированных химических элементов в крови и волосах (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn).

**Результаты.** У 4 % больных АС эффект от лечения отсутствовал, у 21 % констатировано незначительное улучшение, у 70 % – улучшение, у 5 % – значительное улучшение. При АС наблюдают повышение содержания в крови ПГ, ОК и активности ЩФ при уменьшении КТ, что сопровождается увеличением концентраций в крови Li, Mg, Pb и Sr при уменьшении параметров Ca, Fe, Mn, P, а в волосах возрастает уровень Pb при угнетении Ca, Co, Li и Sr, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков ревматоидного процесса. На эффективность патогенетического медикаментозного базисного лечения больных РА оказывают влияние исходные показатели в крови ПТ, Co и Mg, а в волосах – Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb и Sr. В интегральной динамике параметров костного метаболизма играют роль сульфасалазин и лефлуноמיד, которые, наряду с параллельным применением кальцемина и ранелата Sr, воздействуют на общий элементный состав в организме. Под влиянием комплексной патогенетической базисной терапии увеличивается концентрация в крови Ca и уменьшается содержание в волосах Mg, а на фоне дополнительного назначения кальцемина и ранелата Sr в волосах восстанавливается уровень Sr. Комбинированное назначение кальцемина и ранелата Sr показано всем больным АС с остеопенией (остеопорозом, остеопенией). Прогностически благоприятными критериями последующей успешной патогенетической базисной терапии заболевания могут быть параметры Mg в крови  $<20$  мг/л, а в волосах  $>250$  мкг/г, тогда как содержание в крови ПГ  $>60$  пг/мл является прогнознегативным фактором эффективности дальнейших лечебных мероприятий.

**Выводы.** Эффективность патогенетической терапии больных АС зависит от исходного состояния костного метаболизма, а представленные данные позволяют в будущем повысить качество медицинской технологии ранней диагностики и прогнозирования дальнейшего течения отдельных проявлений заболевания, оптимизировать характер реабилитационных мероприятий у пациентов с остеопенией/остеопорозом, улучшить контроль за эффективностью лечения.

**Ключові слова:** анкілозуючий спонділіт, кістки, метаболізм, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 236–241

## Зв'язок ефективності лікування хворих на анкілозуючий спонділіт зі станом кісткового метаболізму

О. В. Синяченко, Е. Д. Єгудіна, М. В. Ермолаєва, О. О. Ханюков, Г. С. Такташов, Ю. О. Потапов, К. Ю. Гашинова

**Мета роботи** – оцінити ефективність патогенетичної терапії хворих на анкілозуючий спонділіт (АС) і прогностичне значення початкових рівнів остеоасоційованих гормонів і хімічних елементів у волосі та крові.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 79 хворих на АС (95 % чоловіків) віком  $38,3 \pm 1,3$  року. Тривалість клінічної манифестації становила  $11,4 \pm 0,8$  року, I ступінь активності хвороби констатували в 32 % випадків захворювання, II – в 39 %, III – у 29 %; серопозитивний за HLA-B27 варіант захворювання діагностували у 88 % хворих, за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду – у 3,6 %, за ревматоїдним фактором – у 6,3 %. Остеодефіцит у вигляді остеопенії й остеопорозу мав місце в 49 % спостережень АС. Хворим виконували двоенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки, в крові досліджували рівні паратиреоїдного гормону (ПГ), остеокальцину (ОК), кальцитоніну (КТ), активність лужної фосфатази (ЛФ), вміст остеоасоційованих хімічних елементів у крові та волосі (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn).

**Результати.** У 4 % хворих на АС ефект від лікування був відсутній, у 21 % констатували незначне поліпшення, у 70 % – поліпшення, у 5 % – істотне поліпшення. При АС спостерігають підвищення вмісту у крові ПГ, ОК та активності ЛФ при зменшенні КТ, що супроводжується збільшенням концентрацій у крові Li, Mg, Pb і Sr при зменшенні параметрів Ca, Fe, Mn, P, а у волосі зростає рівень Pb при пригніченні Ca, Co, Li і Sr, показники яких корелюють із ПГ, ОК, КТ і ЛФ, пов'язані зі ступенем активності захворювання, тяжкістю кістково-деструктивних змін з боку суглобів і наявністю екстраартикулярних (системних) ознак аутоімунного процесу. На ефективність патогенетичного медикаментозного

лікування хворих на АС впливають початкові показники у крові ПГ, Со і Mg, а у волоссі – Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb та Sr. В інтегральній динаміці параметрів кісткового метаболізму відіграють роль сульфасалазин і лефлуномід, які, разом із паралельним застосуванням кальцеїну й ранелату Sr, впливають на загальний елементний склад в організмі. Під впливом комплексної патогенетичної базисної терапії збільшується концентрація у крові Ca і зменшується вміст Mg у волоссі, а на тлі додаткового призначення кальцеїну й ранелату Sr відновлюється у волоссі рівень Sr. Комбіноване призначення кальцеїну та ранелату Sr показано всім хворим на АС з остеодифіцитом (остеопорозом, остеопенією). Прогностично сприятливими критеріями успішної патогенетичної базисної терапії захворювання можуть бути параметри Mg у крові <20 мг/л, а у волоссі >250 мкг/г, тоді як вміст у крові ПГ >60 пг/мл є прогнознегативним чинником ефективності лікувальних заходів.

**Висновки.** Ефективність патогенетичної терапії хворих на АС залежить від початкового стану кісткового метаболізму, а наведені дані дадуть змогу підвищити якість медичної технології ранньої діагностики й прогнозування перебігу окремих проявів захворювання, оптимізувати характер реабілітаційних заходів у пацієнтів з остеопенією/остеопорозом, поліпшити контроль за ефективністю лікування.

## Connection between the effectiveness of ankylosing spondylitis treatment and the state of bone tissue metabolism

O. V. Syniachenko, Ye. D. Yehudina, M. V. Yermolaeva, O. O. Khaniukov, H. S. Taktashov, Yu. O. Potapov, K. Yu. Gashinova

**The aim of the study** – to evaluate the effectiveness of pathogenetic therapy in patients with ankylosing spondylitis (AS) and the prognostic value of the initial levels of osteoassociated hormones and chemical elements in hair and blood.

**Materials and methods.** 79 patients with AS (95 % of men and 5 % of women at the age of  $38.3 \pm 1.3$  years) were under observation. The duration of the clinical manifestation was  $11.4 \pm 0.8$  years, the I degree of the disease activity was detected in 32 % of the cases, II – 39 %, III – 29 %, seropositivity for HLA-B27 was diagnosed in 88 % of the surveyed, for antibodies to cyclic citrulline peptide – in 3.6 % of cases, for rheumatoid factor – in 6.3 % of cases. Osteodeficiency in the form of osteopenia and osteoporosis occurred in 49 % of AS observations. Patients were examined with two-energy X-ray osteodensitometry of the proximal femoral part. Blood levels of parathyroid hormone (PH), osteocalcin (OC), calcitonin (CT) and alkaline phosphatase (AP) were studied in blood. Osteoassociated chemical elements (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn) were estimated in blood and hair.

**Results.** There was no effect of the treatment in 4 % of the patients, the mild improvement was detected in 21% of the examined patients, the improvement – in 70 %, significant improvement – in 4 %. In AS, there is an increase in the content of PH, OC and the activity of AP in blood with decrease of CT, which is accompanied by increase in Li, Mg, Pb and Sr concentrations in blood with decrease in Ca, Fe, Mn, P parameters. In hair, the level of Pb increases with the inhibition of Ca, Co, Li and Sr, the indices of which correlate with PH, OC, CT and AP, relate to the degree of disease activity, the severity of bone-destructive joint changes and the presence of extraarticular (systemic) signs of the autoimmune process. The initial indices in blood of PT, Co and Mg and in hair of Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb and Sr influence on the effectiveness of pathogenetic medicamentous basic treatment of AS patients. Sulfasalazine and leflunomide play a part in the integral dynamics of bone metabolism parameters, which, along with the parallel prescription of calcemin and ranelate Sr, affect the overall elemental compound of the organism. Under the influence of complex pathogenetic basis therapy, Ca concentration in blood increases and Mg content in hair decreases, and against the background of the additional prescription of calcemin and ranelate Sr, the level of Sr is restored in hair. The combined use of calcemine and ranelate Sr is necessary to all AS patients with osteodeficiency (osteoporosis, osteopenia). Prognostically favorable criteria for the subsequent pathogenetic basis therapy of the disease can be Mg concentration in blood <20 mg/l, and in hair >250 µg/g, while the blood level of the PH >60 pg/ml is a prognosis negative factor in the effectiveness of further treatment.

**Conclusions.** The effectiveness of basic therapy in patients with AS depends on the initial state of bone metabolism. The presented data will allow to improve the quality of medical technology in the future for early diagnosis and predicting the further course of individual manifestations of the disease, to optimize the nature of rehabilitation activities in patients with osteopenia/osteoporosis, to improve control over the effectiveness of treatment.

### Key words:

ankylosing spondylitis, bones, metabolism, treatment.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (2), 236–241

Одним из самых частых воспалительных заболеваний суставов является анкилозирующий спондилит (АС), распространенность которого достигает 0,5 % среди взрослого населения [1], нанося огромный медико-социальный и экономический ущерб обществу [2]. Нарушения костного метаболизма при АС сопровождаются высокими уровнями в крови паратиреоидного гормона (ПГ), остеокальцина (ОК) и активности щелочной фосфатазы (ЩФ) [3], изучение которых рекомендуется использовать в качестве маркеров костного метаболизма (МКМ) [4]. Остеокластогенез у таких больных тесно связан с рецепцией в синовиальной среде суставов кальцитонина (КТ) – функционального антагониста ПГ [5]. Эффективное лечение больных АС представляет значительные трудности [6] и даже на ранних этапах

патологического процесса требует активного проведения лечебных мероприятий [7] с учетом наличия или отсутствия остеодифицита (остеопении, остеопороза) [8]. Если эффективность медикаментозных средств, улучшающих состояние плотности кости при АС (бисфосфонаты, витамин D, бивалос и др.), доказана [9, 10], то влияние исходных параметров костного метаболизма на результаты патогенетической терапии остается изученным недостаточно.

### Цель работы

Оценить эффективность патогенетической терапии больных АС и прогностическое значение исходных

Таблица 1. Степень связей эффективности лечения больных АС с исходным уровнем ХЭ в крови и волосах

ХЭ	Объект исследования							
	кровь				волосы			
	влияние на эффективность		корреляция с эффективностью		влияние на эффективность		корреляция с эффективностью	
	BF	р BF	τ	ρ τ	BF	р BF	τ	ρ τ
Ca	1,92	0,134	+0,023	0,765	4,12	0,009	+0,372	<0,001
Co	3,01	0,035	+0,137	0,077	1,06	0,371	+0,190	0,015
Cu	1,50	0,222	-0,029	0,705	1,01	0,395	-0,075	0,336
Fe	1,64	0,188	+0,007	0,930	3,02	0,035	+0,062	0,426
Li	0,74	0,531	+0,011	0,884	1,33	0,273	-0,087	0,264
Mg	1,46	0,232	+0,159	0,041	4,14	0,009	+0,379	<0,001
Mn	1,41	0,248	+0,191	0,014	1,90	0,137	+0,087	0,264
P	0,54	0,222	-0,070	0,370	5,54	0,002	+0,093	0,231
Pb	0,83	0,481	-0,053	0,498	1,49	0,225	-0,209	0,007
Sr	1,62	0,192	+0,086	0,267	3,43	0,021	+0,378	<0,001
Zn	2,07	0,111	+0,066	0,397	6,09	0,001	+0,089	0,259

уровней остеоассоциированных гормонов и химических элементов в волосах и крови.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 79 больных АС в возрасте от 15 до 66 лет (в среднем – 38,3 ± 1,3 года), среди которых мужчины составили 95 %. Продолжительность болезни от первых ее проявлений – 11,4 ± 0,8 года. I степень активности АС имела место в 32 % наблюдений, II – в 39 % и III – в 29 %, а соотношение медленно прогрессирующего и быстро прогрессирующего течения патологического процесса составило 4:1. Периферический моноолигоартрит диагностирован у 47 % больных, полиартрит – у 53 %. У 11 % обнаружен передний увеит, у 5 % – дисцит, спондилодисцит, у 42 % – поражение скелетных мышц (миозит, миалгии), у 15 % – лимфоузлов, у 47 % – сердца (миокарда, перикарда, клапанного аппарата), у 10 % – серозных оболочек (плевры, перикарда), у 8 % – легких (интерстициальный пневмонит, фиброз верхних долей легких), у 13 % – почек (интерстициальный нефрит, IgA-нефропатия, амилоидоз), у 12 % – печени (криптогенный гепатит), у 9 % – центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, кортиконуклеарный и пирамидный синдромы), у 19 % – периферической (моно- и полинейропатия, радикулопатия, синдром «конского хвоста»).

Пациентам выполняли рентгенологическое исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных и позвонковых сочленений (аппарат «Multix-Compact-Siemens», ФРГ), сонографию суставов («Envisor-Philips», Нидерланды), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens», ФРГ, «Envisor-C-Philips», Нидерланды), ультразвуковую доплерографию сосудов (ангиограф «Aplia-XG-Toshiba», Япония), биомикроскопию сосудов конъюнктивы (щелевая лампа «Haag-Streit-Bern-900», Швейцария). Оценивали индексы: периферический метакарпальный Барнетта–Нордина (МКИ), минеральной плотности кости (МПК), Лансбури (IL), активности артрита (BASDAI, BASFI); рассчитывали 10-летний абсолютный риск переломов по алгоритму FRAX.

Иммуноферментным методом (ридер «PR2100-

Sanofi diagnostic pasteur», Франция) изучали в сыворотке крови уровень антител к циклическому цитруллиновому пептиду (аССР), содержание остеоассоциированных гормонов – ПГ, ОК и КТ, а с помощью анализатора «Olympus-AU-640» (Япония) — концентрации ревматоидного фактора (RF), С-реактивного протеина (CRP) и активность ЩФ. В сыворотке крови и волосах определяли содержание тех химических элементов (ХЭ), которые участвуют в метаболизме костной ткани (кальция – Ca, кобальта – Co, меди – Cu, железа – Fe, лития – Li, магния – Mg, марганца – Mn, фосфора – P, свинца – Pb, стронция – Sr, цинка – Zn), использовав атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой «IRIS-Intepid-II-XDL» (Великобритания) и атомно-абсорбционный спектрометр с электрографитовым атомизатором «SolAAr-Mk2-MOZe» (Великобритания). В качестве контроля обследованы 25 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 62 лет, среди которых было 16 мужчин и 9 женщин.

Серопозитивность по HLA-B27 обнаружена у 88 % обследованных, по RF (>14 ME/мл) – в 6 % случаев, по аССР (>17 E/мл) – в 4 %, IL составил 37,3 ± 3,2 балла, BASDAI индекс – 4,5 ± 2,3 балла, BASFI индекс – 5,3 ± 1,8. Спондилопатия диагностирована у 94 % обследованных пациентов, двухсторонний сакроилеит – у 73 %, тендовагиниты – у 13 %, энтезопатии – у 10 %. Поражение плечевых суставов обнаружено у 43 %, коленных – у 41 %, пястно-фаланговых – у 19 %, тазобедренных – у 18 %, лучезапястных – у 17 %, локтевых – у 11 %, голеностопных – у 4 %. Изменения со стороны сердца (нарушение возбудимости миокарда, электрической проводимости, повреждение клапанов, увеличение размеров камер) отмечены в 68 % наблюдений, со стороны почек (гломерулонефрит, вторичный АА-амилоидоз) – в 33 %, легких (интерстициальный пневмонит, фибрирующий альвеолит) – в 14 %, передний увеит – в 11 %. По данным рентгеносонографического исследования суставов, эпифизарный остеопороз установлен у 37 % больных, системный – у 29 %, остеокитоз – у 28 %, артрокальцинаты Штайди – у 15 %, субхондральный склероз – у 11 %, остеоузуры – у 9 %, интраартикулярные тела Гоффа – у 6 %. Остеодефицит в виде остеопении и остеопороза имел место в 49 % наблюдений АС по данным денситометрии.

У 43 % обследованных больных использовали им-



мунодепрессант цитотоксического действия, антагонист фолиевой кислоты метотрексат (7,5–20,0 мг/нед), у 41 % – сульфасалазин (2000 мг/сут), 7 % – лефлуноמיד (10–20 мг/сут). Кроме того, 94 % пациентов в комплексном лечении получали нестероидные противовоспалительные препараты (в эквиваленте 50–150 мг/сут диклофенака), 84 % больных в комплексном лечении получали глюкокортикоидные гормоны (в эквиваленте 5–40 мг преднизолона), в 21 % добавляли миорелаксанты (мидокалм, сирдалуд), в 22 % – кальцеин (кальцеин адванс) по 2 табл/сут и ранелат Sr (бивалос) по 1 порошку вечером. Эффективность лечения оценивали спустя  $11,0 \pm 0,6$  недели. Под «незначительным улучшением» понимали уменьшение параметров BASDAI, BASFI, IL на  $\frac{1}{4}$  и исчезновение экстраартикулярных признаков болезни, под «улучшением» – уменьшение активности заболевания и числа воспаленных суставов, уменьшение параметров BASDAI, BASFI, IL на  $\frac{1}{2}$ , под значительным улучшением – исчезновение артрита, увеита, лимфаденопатии, пневмонита и плеврита, уменьшение параметров BASDAI, BASFI и IL на  $\frac{3}{4}$ , увеличение объема движений.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-StatSoft версия 6.0, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (SE) и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (t), критерии однофакторной дисперсии Брауна–Форсайта (BF) и многофакторной Уилкоксона–Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара–Фишера ( $\chi^2$ ), а также достоверность статистических показателей (p). Критический уровень значимости в данном исследовании при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

У 4 % больных эффект от лечения отсутствовал, у 21 % констатировано незначительное улучшение, у 70 % – улучшение, у 5 % – значительное улучшение. На результаты терапии оказывал влияние пол больных, о чем свидетельствовал дисперсионный и непараметрический анализ Макнемара–Фишера. Если в группе мужчин не было случаев с отсутствием эффекта, то ни у одной из женщин не отмечено значительного улучшения. На результаты лечения негативно влияли наличие поражений глаз, легких, центральной и периферической нервной системы, а также диастолическая дисфункция левого желудочка сердца. Уровень ревматоидного фактора и противоцитруллиновых антител на последующие результаты лечения оказывал слабое воздействие. Имеет место слабая связь эффективности лечения с остеопенией и остеопорозом, практически не влияют параметры выраженности МКИ и МПК.

При АС наблюдают повышение концентраций в крови ПГ на 43 % и ОК на 95 %, активности ЩФ на 55 % при уменьшении КТ в 2,4 раза, показатели которых коррелируют между собой и с уровнем химических элементов в крови и волосах, связаны с длительностью

заболевания (ОК, BASDAI (ОК, ЩФ) и BASFI (ПГ, ОК, КТ, ЩФ), распространенностью суставного синдрома (КТ), с поражением лимфатических узлов, миокарда и периферической нервной системы. АС протекает с достоверным повышением содержания в крови Li на 57 %, Mg на 15 %, Pb на 63 % и Sr на 43 % при снижении параметров Ca на 37 %, Fe на 13 %, Mn на 41 %, P на 8 %, а в волосах увеличивается уровень Pb в 2,8 раза при уменьшении Ca на 42 %, Co на 48 %, Li на 20 % и Sr на 38 %, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков воспалительного процесса.

На результаты лечения оказывают негативное воздействие исходные показатели ПГ, о чем свидетельствует дисперсионный и корреляционный анализ. Установили, что при АС содержание в крови ПГ  $>60$  пг/мл ( $>M + SD$  больных) является прогнознегативным фактором эффективности дальнейших лечебных мероприятий. Эффективность терапии достоверно зависит от исходных показателей в крови и волосах Mg, однако при повышении концентрации этого химического элемента в крови результаты лечения ухудшаются, а с увеличением содержания Mg в волосах – улучшаются. С учетом представленных данных можно сделать заключение, имеющее практическую направленность: прогностически благоприятными критериями последующей патогенетической базисной терапии могут быть параметры Mg в крови  $<20$  мг/л, а в волосах  $>250$  мкг/г (соответственно меньше и больше  $M \pm SD$  больных).

Нужно отметить, что по результатам однофакторного дисперсионного анализа Брауна–Форсайта на эффективность лечения больных АС влияют исходные параметры кобальтемии и уровни в волосах Ca, Fe, Mg, P, Sr и Zn, при этом прямые корреляционные связи Кендалла с результатами терапевтических мероприятий касаются концентраций в крови Mg и Mn, а в волосах – Ca, Co, Mg, Sr и обратные соотношения с Pb (табл. 1).

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона–Рао, эффективность лечения влияет на интегральную динамику показателей химических элементов в волосах больных АС, но не гормональных МКМ и химических макро- и микроэлементов в крови. Как демонстрирует ANOVA/MANOVA, параметры ПГ+ОК+КТ+ЩФ интегрально изменяются только на фоне использования сульфасалазина, а 11 химических элементов в крови – под влиянием лефлуномида, в волосах – сульфасалазина и лефлуномида.

Проанализировали показатели МКМ и макроэлементов фосфорно-кальциево-магниевого обмена до и после лечения больных АС (табл. 2). Оказалось, что значения в крови ПГ, ОК, КТ и активности ЩФ изменяются несущественно, тогда как констатируется повышение (восстановление) концентрации Ca на фоне уменьшения содержания Mg. Уровень кальцеин достоверно возрастает в процессе использования сульфасалазина с дополнительным применением глюкокортикоидных гормонов и кальцеина + ранелата-Sr, а содержание Ca в волосах значительно уменьшается в результате применения метотрексата. В свою очередь, концентрация в волосах Mg угнетается под влиянием сульфасалазина

Таблица 2. Показатели костного метаболизма при АС в процессе лечения, М ± SE

Объект исследования	Показатели, единицы измерения	Этап обследования		Статистические отличия	
		до лечения	после лечения	t	p
Кровь	ПГ, пг/мл	45,40 ± 2,59	45,00 ± 2,64	0,68	0,501
	КТ, пг/мл	7,00 ± 0,46	7,10 ± 0,47	0,89	0,374
	ОК, нг/мл	16,80 ± 0,47	16,60 ± 0,48	1,15	0,253
	ЩФ, Е/л	137,80 ± 4,58	137,30 ± 4,56	0,65	0,516
	Са, мг/л	63,00 ± 1,57	65,20 ± 1,65	3,03	0,003
	Mg, мг/л	31,40 ± 0,36	31,30 ± 0,34	0,90	0,370
	P, мг/л	377,90 ± 6,97	376,40 ± 7,13	0,40	0,692
Волосы	Са, мг/г	1,80 ± 0,22	1,70 ± 0,21	1,66	0,101
	Mg, мкг/г	166,10 ± 22,00	146,50 ± 20,50	3,07	0,003
	P, мкг/г	148,60 ± 4,30	144,60 ± 3,35	1,26	0,213

Таблица 3. Показатели Sr в крови и волосах больных АС под влиянием лечения ранелатом Sr, М ± SE

Объект исследования	Группы больных	Этап обследования		Статистические отличия	
		до лечения	после лечения	t	p
Кровь, мкг/л	Без ранелата Sr	46,00 ± 1,80	46,30 ± 1,84	0,38	0,702
	С ранелатом Sr	48,40 ± 3,70	47,80 ± 4,02	0,48	0,641
Волосы, мкг/г	Без ранелата Sr	11,70 ± 1,69	10,50 ± 1,38	1,34	0,185
	С ранелатом Sr	13,30 ± 3,01	19,10 ± 3,18	2,66	0,020

и лефлуномида. Представленные результаты показал ANOVA.

Лечение больных без ранелата Sr не влияет на уровни Sr в крови и волосах больных АС (табл. 3), тогда как использование в комплексном лечении бивалоса увеличивает содержание Sr в волосах на 44 %. Таким образом происходит восстановление концентрации этого микроэлемента в волосах. Правда, на обнаруженные изменения Sr в волосах могли оказывать влияние и другие химические элементы (Ca, Cu, Mn), которые входят в состав кальцемина, поскольку ранелат Sr использован в сочетании с этим препаратом. Необходимо отметить, что Sr, обладая тропными свойствами по отношению к костной ткани, встраивается в кристаллическую решетку гидроксиапатита и, являясь антагонистом Ca, участвует в процессах оссификации (обменивается с Ca на поверхности кости). В невысоких концентрациях этот микроэлемент необходим для формирования костной ткани, а в больших тормозит данный процесс. Повышенное содержание ионов Sr, замещая ионы Ca в костях, вызывает развитие или усугубление имеющегося остеопороза.

Считаем, что дополнительное комбинированное назначение кальцемина + ранелата Sr показано всем больным АС с остеопорозом (остеопенией, остеопорозом). Такое заключение обосновано фактами: 1) применение кальцемина+ранелата Sr у такой категории пациентов не дает побочных эффектов; 2) одновременное использование двух групп препаратов позволяет корректировать разные звенья изменений функционального состояния кости. Вместе с тем для оценки клинического эффекта кальцемина + ранелата Sr требуется более продолжительное время и критерием его могут быть параметры МКМ и МПК, а также частота возможного развития костных переломов.

## Выводы

1. При АС наблюдаются повышение содержания в крови ПГ, ОК и активности ЩФ при уменьшении КТ, что сопровождается увеличением концентраций в крови Li, Mg, Pb и Sr при уменьшении параметров Ca, Fe, Mn, P, а в волосах возрастает уровень Pb при угнетении Ca, Co, Li и Sr, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков воспалительного процесса.

2. На эффективность патогенетического медикаментозного лечения больных АС оказывают влияние исходные показатели в крови ПГ, Co, Mg и Mn, а в волосах – Ca, Co, Fe, Mg, P, Pb, Sr и Zn.

3. В интегральной динамике параметров МКМ играют роль сульфасалазин и лефлуномид, которые, наряду с параллельным применением кальцемина+ранелата-Sr воздействует на общий элементный состав в организме. Под влиянием комплексной патогенетической базисной терапии увеличивается концентрация в крови Ca и уменьшается содержание в волосах Mg, а на фоне дополнительного назначения кальцемина + ранелата Sr в волосах восстанавливается уровень Sr.

**Перспективы дальнейших исследований.** Представленные данные, возможно, позволят в будущем повысить качество медицинской технологии ранней диагностики и прогнозирования течения отдельных проявлений АС, оптимизировать характер реабилитационных мероприятий у больных с остеопенией/остеопорозом, улучшить контроль за эффективностью лечения.

## Список литературы

- [1] Braun J. Ankylosing spondylitis / J. Braun, J. Sieper // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – №9570. – P. 1379–1390.
- [2] Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey 2010 / J.S. Schiller, J.W. Lucas, B.W. Ward, et al. // *Vital. Health Stat* 10. – 2012. – Vol. 252. – P. 1–207.
- [3] Fraser W.D. Hyperparathyroidism / W.D. Fraser // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – №9684. – P. 145–58.
- [4] Maruotti N. Osteoporosis and rheumatic diseases / N. Maruotti, A. Corrado, F.P. Cantatore // *Reumatismo*. – 2014. – Vol. 66. – №2. – P. 125–135.
- [5] Corrigendum: Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating Osteoclast Precursors / I.P. Perpétuo, J. Caetano-Lopes, E. Vieira-Sousa, et al. // *Front Med (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 4. – №38. – P. 1–9.
- [6] Sari İ. Treatment of ankylosing spondylitis / I. Sari, M.A. Öztürk, N. Akkoç // *Turk J Med Sci*. – 2015. – Vol. 45. – №2. – P. 416–30.
- [7] Scalapino K.J. The treatment of ankylosing spondylitis / K.J. Scalapino<sup>1</sup>, J.C. Davis // *Clin Exp Med*. – 2003. – Vol. 2. – №4. – P. 159–65.
- [8] Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment / E. Klingberg, M. Lorentzon, D. Mellström, et al. // *Arthritis Res Ther*. – 2012. – Vol. 14. – №3. – R108.
- [9] High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review / M.A. van der Weijden, T.A. Claushuis, T. Nazari, et al. // *Clin Rheumatol*. – 2012. – Vol. 31. – №11. – P. 1529–35.
- [10] Hinz A.M. Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis / A.M. Hinz, G.H. Louie // *Curr Treatm Opt Rheumatol*. – 2016. – Vol. 2. – №4. – P. 271–282.

## References

- [1] Braun, J., & Sieper, J. (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369(9570), 1379–1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
- [2] Schiller, J. S., Lucas, J. W., Ward, B. W., Peregoy, J. A. (2012) Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital. Health Stat* 10, 252, 1–207.
- [3] Fraser, W. D. (2009) Hyperparathyroidism. *Lancet*, 374(9684), 145–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
- [4] Maruotti, N., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2014) Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*, 66(2), 125–135. doi: 10.4081/reumatismo.2014.785.
- [5] Perpétuo, I. P., Caetano-Lopes, J., Vieira-Sousa, E., Campanilho-Marques, R., Ponte, C., Khmelinskii, N., et al. (2017) Corrigendum: Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating Osteoclast Precursors. *Front Med (Lausanne)*, 4(38), 1–9. doi: 10.3389/fmed.2017.00038.
- [6] Sari, İ., Öztürk, M. A., & Akkoç, N. (2015) Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*, 45(2), 416–30.
- [7] Scalapino, K. J., & Davis, J. C. (2003) The treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Med*, 2(4), 159–65.
- [8] Klingberg, E., Lorentzon, M., Mellström, D., Geijer, M., Göthlin, J., Hilde, E., et al. (2012) Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther*, 14(3), R108. doi: 10.1186/ar3833.
- [9] van der Weijden, M. A., Claushuis, T. A., Nazari, T., Lems, W. F., Dijkmans, B. A., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2012) High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*, 31(11), 1529–35. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0.
- [10] Hinz, A. M., & Louie, G. H. (2016) Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2(4), 271–282. doi: 10.1007/s40674-016-0055-6.

## Сведения об авторах:

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 З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Ермолаева М. В., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины. г. Лиман.

Ханюков А. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Такташов Г. С., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман.

Потапов Ю. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины.

Гашинова Е. Ю., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. профессиональных болезней и клинической иммунологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепро.

## Відомості про авторів:

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.

Егудіна Є. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини З, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Ермолаєва М. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Ханюков О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини З, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Такташов Г. С., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини №2, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Потапов Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини №1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Гашинова К. Ю., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. професійних хвороб та клінічної імунології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

## Information about authors:

Syniachenko O. V., MD, PhD, DSc, 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.

Yermolaeva M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Khaniukov O. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 3, SI “Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Dnipro.

Taktashov H. S., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Potapov Yu. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Gashinova K. Yu., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Occupational diseases and clinical immunology, 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: 14.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

# Компаративный анализ показателей социальной дезадаптации и критичности у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией как компонентов патоперсоналогических трансформаций

Н. Е. Хомицкий

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** шизофрения, шизоаффективное расстройство, дифференциальная диагностика, дезадаптация.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 242–247

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125281

E-mail: nhomitsky@gmail.com

Дифференциальная диагностика шизофрении и шизоаффективного расстройства (ШАР) внутри группы эндогенных психозов представляет собой чрезвычайно актуальную проблему клинической практики и современной психиатрической теории с ее неуклонно расширяющимися и трансформирующимися в последние годы представлениями о систематике типологии психических расстройств. Корректность постановки клиницистами верного психиатрического диагноза определяет терапевтическую стратегию, которая оказывает непосредственное влияние на качество и длительность ремиссий, выраженность побочного действия лекарственных препаратов, медико-социальный прогноз и качество жизни пациентов.

**Цель работы** – провести сравнительный анализ патоперсоналогических трансформаций, типов отношения к болезни и адаптивности у пациентов, страдающих шизофренией и ШАР.

**Материалы и методы.** На базе областной клинической психиатрической больницы (г. Запорожье, Украина) обследовали 76 пациентов с установленным диагнозом шизоаффективное расстройство и 96 пациентов с установленным диагнозом параноидная шизофрения, эпизодический тип течения, у которых структура болезненных эпизодов отличалась выраженным аффективным компонентом. Обязательным критерием включения в выборку для обеих групп было состояние клинической ремиссии с редукцией психотической симптоматики. Основные методы исследования: катamnестический, клинко-психопатологический, психодиагностический (методики ММРІ и ЛОБИ), а также медико-статистический анализ.

**Результаты.** Полученные результаты позволили установить негативное влияние обоих заболеваний на уровень психосоциальной адаптации по различным векторам (интерпсихический – для ШАР, интрапсихический – для шизофрении), а также указать на специфические персоналогические характеристики исследуемых контингентов. Преобладание аутизации личности среди пациентов, страдающих шизофренией, сочеталось с тревожно-невротическими чертами, определяющими ведущий механизм бредообразования, тогда как импульсивность и психопатизация, доминирующие в личностном профиле пациентов с ШАР, соответствовали аффективному радикалу, ассоциированному с контекстом бредовых переживаний.

**Выводы.** Установление специфических патоперсоналогических трансформаций при шизофрении и ШАР способствует повышению точности дифференциальной диагностики, приводя к повышению эффективности осуществляемых лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Ключові слова:** шизофренія, шизоафективний розлад, диференційна діагностика, дезадаптації.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 242–247

## Компаративний аналіз показників соціальної дезадаптації та критичності в пацієнтів із шизоафективним розладом і параноїдною шизофренією як компонентів патоперсоналогічних трансформацій

М. Є. Хоміцький

Диференційна діагностика шизофренії та шизоафективного розладу (ШАР) всередині групи ендогенних психозів – надзвичайно актуальна проблема клінічної практики та сучасної психіатричної теорії з огляду на тенденцію останніх років до неухильного розширення та трансформації уявлень про систематику типології психічних розладів. Коректність встановлення клініцистами правильного психіатричного діагнозу визначає терапевтичну стратегію, котра безпосередньо впливає на якість і тривалість ремісій, вираженість побічної дії лікарських препаратів, медико-соціальний прогноз, якість життя пацієнтів.

**Мета роботи** – порівняльний аналіз патоперсоналогічних трансформацій, типів ставлення до хвороби та адаптивності пацієнтів, які страждають на шизофренію та ШАР.

**Матеріали та методи.** На базі обласної клінічної психіатричної лікарні (м. Запоріжжя) обстежили 76 пацієнтів із встановленим діагнозом шизоафективний розлад і 96 пацієнтів із встановленим діагнозом параноїдна шизофренія, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженим афективним компонентом. Обов'язковим критерієм включення до вибірки для обох груп був стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики. Основні методи дослідження: катamnестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний (методики ММРІ та ООБІ), а також медико-статистичний аналіз.

**Результати.** Результати дали можливість виявити негативний вплив обох захворювань на рівень психосоціальної адаптації за різними векторами (інтерпсихічної – для ШАР, інтрапсихічної – для шизофренії), а також вказали на специфічні персоналогічні характеристики досліджуваних контингентів. Переважання аутизації особистості серед пацієнтів, котрі страждають на шизофренію, поєднувалось із тривожно-невротичними рисами, які визначають провідний механізм



утворення маячних ідей, а імпульсивність і психопатизація, що домінують в особистісному профілі пацієнтів із ШАР, відповідали виразності афективного радикала, асоційованого з контекстом маячних переживань.

**Висновки.** Виявлення специфічних патоперсоналогічних трансформацій при шизофренії та ШАР сприяє підвищенню точності диференційної діагностики, призводячи до підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів.

## Comparative analysis of social disadaptation and criticality indicators in patients with schizoaffective disorder and paranoid schizophrenia as components of pathopersonological transformations

M. Ye. Khomitskyi

Differential diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder (SAD), both are included in endogenous psychoses group, which represents an extremely important problem in clinical practice and modern psychiatric theory considering steady expanding and transforming ideas about the systematic typology of mental diseases in recent years. Correctness of psychiatric disease diagnosis by clinicians determines therapeutic strategy, which directly influences the quality and duration of remission, the side effects of medicines severity, medical and social prognosis and quality of patient's life.

**The aim** – to carry out a comparative analysis of pathopersonological transformations, types of attitude to the disease and adaptability of patients with schizophrenia and SAD.

**Contingents and methods.** On the basis of the Regional Clinical Psychiatric Hospital (Zaporizhzhia, Ukraine) there were examined 76 patients with an diagnosis of “schizoaffective disorder” and 96 patients with an established diagnosis of “paranoid schizophrenia, episodic type of course”, both with pronounced affective component in the structure of exacerbation episodes. Inclusion criterion in the sample for both groups was the state of clinical remission with reduction of psychotic symptoms. The main methods of investigation were catamnestic, clinical, psychopathological, psychodiagnostic (MMPI and PQBI techniques), as well as medical and statistical analysis.

**Results.** The obtained results revealed a negative effect of both diseases on the level of psychosocial adaptation in various vectors (interpsychic for SAD and intrapsychic for schizophrenia), and also indicated the specific personological characteristics of the studied contingents. The prevalence of personality autization among patients with schizophrenia combined with anxious and neurotic features, which define the leading mechanism of delusion formation, while impulsivity and psychopathization, which dominate the personality profile of patients with SAD, corresponded to the affective radical associated with the context of delusional-like experiences.

**Conclusions.** Detection of specific pathopersonological transformations contributes to the differential diagnosis of schizophrenia and SAD accuracy, thereby resulting in greater efficiency and purposefulness of therapeutic and rehabilitation measures.

### Key words:

schizophrenia, schizoaffective disorder, differential diagnosis, anomie.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 242–247

В течение последних десятилетий эволюция представлений о психических заболеваниях приводит к усложнению и расширению их нозологической систематики, что требует от клиницистов более тщательного дифференциального подхода при квалификации наблюдаемых психопатологических расстройств. Точность клинической диагностики имеет определяющее значение как для выбора адекватной программы лечебно-реабилитационных мероприятий, так и для дальнейших прогнозов в отношении социальной, профессиональной и личностной состоятельности пациентов. Ярким примером тому служит дифференциальная диагностика шизофрении и шизоаффективного расстройства (ШАР). Отечественные и зарубежные авторы указывают на размытость и неоднозначность диагностических критериев для данных нозозформ наряду со схожестью их психопатологических проявлений, характеризующихся наличием нарушений мышления по шизофреническому типу в сочетании с расстройствами эмоционально-волевой сферы [1,3,6]. Таким образом, определяемые в структуре эндогенного психоза аффективные нарушения могут ошибочно расцениваться как второстепенный, входящий в структуру шизофренического шуба элемент, или, напротив, выделяться в качестве определяющего критерия при квалификации заболевания, без учета выраженности нарушений ассоциативного процесса и других патогномичных для шизофрении симптомов. Это приводит к многочисленным разночтениям в их

идентификации, создавая почву для формального подхода к постановке клинического диагноза специалистом. Несмотря на значительное сходство психопатологической структуры психотических эпизодов в обеих нозологических группах, их медикаментозная терапия, психокоррекционные и реабилитационные мероприятия имеют существенные отличия и, в случае их несоответствия нозологии, могут приводить к учащению эксацербаций, ухудшению качества ремиссий, усилению выраженности нежелательных побочных явлений, нарастанию специфического дефекта, ухудшению социальной адаптации, инвалидизации, повышению риска социально опасных действий [3,5,10].

Исследовательский интерес к указанной проблеме остается невысоким, а имеющиеся отдельные сообщения по данной теме в большей мере относятся к эпидемиологическому и статистическому аспектам, оставляя неохваченным клинический [2,6]. Это обстоятельство обуславливает актуальность поиска новых подходов к дифференциальной диагностике ШАР и шизофрении. Известно, что шизофренический процесс характеризуется наличием специфической личностной измененности и нарастающей социальной дезадаптации как при эксацербации заболевания, так и вне психотического эпизода, вплоть до формирования специфического личностного дефекта, в то время как при ШАР «шизофреническая» симптоматика редуцируется в состоянии ремиссии [4,7]. Следовательно, изучение и

сравнительный анализ личностных особенностей пациентов, страдающих ШАР и шизофренией, а также показателей адаптивности углубит представление о данных нозоформах и повысит качество их диагностики [8–10].

### Цель работы

Проведение сравнительной оценки личностных особенностей и типов отношения к болезни у пациентов, страдающих шизофренией и шизоаффективным расстройством.

### Материалы и методы исследования

На базе Запорожской областной клинической психиатрической больницы (ЗОКПБ) обследовали 172 пациента (80 мужчин и 92 женщины) психиатрического стационара, страдающих эндогенными психозами, в возрасте от 22 до 59 лет. Средний возраст по выборке составил  $39,4 \pm 9,2$  года. Группу 1 составили 76 пациентов (34 мужчины и 42 женщины) с диагнозом ШАР, группу 2 – 96 пациентов (46 мужчин и 50 женщин) с диагнозом параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и наличием выраженного аффективного компонента в клинической картине обострений. Диагностику указанных заболеваний осуществляли согласно критериям Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Методы исследования: катamnестический, клинико-психопатологический, психодиагностический, использованы также методы системного и клинико-статистического анализа.

Комплексная оценка личностного профиля, включающего индивидуальные персонологические, конституциональные, характерологические и поведенческие особенности, проведена на основании результатов прохождения тестирования по методике Миннесотского многопрофильного личностного опросника (MMPI). Тип отношения к болезни, уровень адаптивности определяли при помощи Личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ).

Для минимизации искажения полученных результатов под воздействием актуальных болезненных переживаний обследование контингентов проводили в период ремиссии при условии редукции психотической симптоматики. Профили пациентов, определяемых при помощи методик MMPI и ЛОБИ, представляют собой интегральные клинические выводы, полученные на основании анализа числовых значений по отдельным субшкалам, что позволяет рассматривать финальные заключения обеих методик как качественные показатели.

Статистический анализ данных проводили методами клинической, описательной, математической статистики при помощи программ MS Excel for Windows XP и SPSS 10.0.5 for Windows. Для проверки гипотезы о наличии связи для каждой выбранной пары качественных признаков применяли метод анализа четырехпольных таблиц с расчетом непараметрических статистических критериев (критерий Пирсона  $\chi^2$ ; критерий Стьюдента  $t$ , критерий Фишера  $F$ , коэффициент Пирсона  $C$ ).

### Результаты и их обсуждение

Согласно результатам применения методики MMPI, среди пациентов группы 1 установлены следующие характеристики профилей. Наиболее характерной особенностью, определяемой у 34 (44,7 %) пациентов, стало сочетание пиков на 3 и 9 шкалах, иллюстрирующее высокий уровень эгоцентризма, эмоциональную незрелость, склонность к вытеснению негативного опыта. Данные признаки объединены в инфантильный паттерн. У 24 (31,6 %) пациентов отмечено повышение профиля на 2 и 6 шкалах, что свидетельствовало о склонности к депрессивным реакциям и повышенной тревожности, сформировавшим аффективный паттерн. Профили 16 (21,1 %) пациентов, страдающих ШАР, характеризовались также изолированным пиком на 0 шкале, отражая нарушение межличностного взаимодействия в сторону аутизации и состояние внутренней дисгармонии. Тенденция к проявлению асоциальных, неадекватных форм поведения, а также игнорированию общественно значимых норм и правил прослеживалась у 8 (10,5 %) исследуемых группы 1 и выражалась в виде сочетания повышений по шкалам 4 и 9. В совокупности склонность к аутизации и асоциальные проявления представили дезадаптивный паттерн.

Профили MMPI пациентов группы 2 характеризовались следующими отличительными чертами. Как показатель аутизации выступало изолированное в 22 (22,9 %) случаях или сочетанное в 38 (39,6 %) случаях повышение значений по 0 и 8 шкалам. Резкий пик по 4 шкале определен у 18 пациентов (18,7 %) группы 2, указывая на психопатизацию, импульсивность личности, конфликтность. При этом 4 (4,2 %) случая повышения по 4 шкале сочетались с пиковыми значениями 2 шкалы, что свидетельствовало о высокой суицидальной готовности у пациентов. Данные асоциальные тенденции в совокупности с проявлениями аутизации идентифицированы как дезадаптивный паттерн.

Высокие значения 6 и 7 шкал при снижении профиля по 2 шкале у 26 (27,1 %) пациентов говорило о наличии псевдоневротических бредовых переживаний (псевдоневротический паттерн). Примечательно также, что профили 8 (8,3 %) пациентов обнаруживали высокое отрицательное значение разницы по шкалам F-K, указывающее на стремление к диссимуляции имеющихся болезненных переживаний (диссимулятивный паттерн).

Исследование контингентов при помощи ЛОБИ показало следующие результаты. В группе 1 преобладали смешанные типы отношения к болезни: эргопатически-анозогнозический – у 28 (36,8 %), тревожно-эгоцентрический – у 20 (26,3 %) пациентов. Следующим по частоте – у 16 (21,1 %) пациентов – оказался диффузный тип отношения к болезни с одновременным доминированием в профиле 3 и более типов отношения к болезни. По результатам исследования 8 (10,5 %) пациентов продемонстрировали эйфорический, 4 (5,3 %) – параноидальный радикал в качестве преобладающего. Обращает на себя внимание высокий уровень психической дезадаптивности, связанной с интерпсихической дезадаптацией, установленный у 30 (39,5 %) пациентов группы 1.

Характеристика типов отношения к болезни, сформированных у пациентов группы 2, отличалась тем, что

Таблица 1. Парная сопряженность показателей профилей ММРІ и ЛОБИ у пациентов с ШАР

ММРІ	Признак		ЛОБИ		χ <sup>2</sup>	χ <sup>2</sup>	ц	С	t	
	абсолютное количество выявленных случаев, чел.	количество выявленных случаев, %	Тип отношения к болезни	абсолютное количество выявленных случаев, чел.						количество выявленных случаев, %
Инфантильный	34	44,7	Эргопатически-анозогнозический	28	36,8	27,382	23,957	0,849	0,647	p < 0,01
Инфантильный	34	44,7	Диффузный	16	21,1	20,171	16,589	0,729	0,589	p < 0,01
Аффективный	24	31,6	Тревожно-эгоцентрический	20	26,3	29,405	25,264	0,980	0,660	p < 0,01
Деадаптивный	24	31,6	Интерпсихическая дезадаптация	30	39,5	26,892	23,317	0,841	0,644	p < 0,01
Всего пациентов в группе:				76						

Таблица 2. Парная сопряженность показателей профилей ММРІ и ЛОБИ у пациентов с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения

ММРІ	Признак		ЛОБИ		χ <sup>2</sup>	χ <sup>2</sup>	ц	С	t	
	абсолютное количество выявленных случаев, чел.	количество выявленных случаев, %	Тип отношения к болезни	абсолютное количество выявленных случаев, чел.						количество выявленных случаев, %
Диссимулятивный	8	8,3	Анозогнозически-паранойальный	3	6,3	35,200	23,564	0,856	0,650	p < 0,01
Псевдоневротический	26	27,1	Неврастенически-ипохондрический	23	47,9	19,379	16,622	0,635	0,536	p < 0,01
Псевдоневротический	26	27,1	Параноидно-меланхолический	16	33,3	35,657	31,662	0,862	0,653	p < 0,01
Деадаптивный	78	81,2	Интрапсихическая дезадаптация	21	43,8	8,615	6,566	0,424	0,390	p < 0,01
Всего пациентов в группе:				96						

наиболее часто – в 46 (47,9 %) случаях – установлен смешанный неврастенически-ипохондрический тип с паранойальными включениями (у 18 пациентов – 18,8 %) и без таковых (у 28 пациентов – 29,2 %). В 32 (33,3 %) случаях в качестве доминирующих радикалов определена комбинация параноидного и меланхолического. Апатический тип отношения к болезни характерен для 12 (12,5 %) обследованных группы 2; у 6 (6,3 %) пациентов отмечен анозогнозически-паранойальный тип отношения к болезни. Психическая дезадаптация, обусловленная интрапсихической направленностью реагирования на болезнь, в различной степени выраженности установлена в 42 (43,8 %) случаях.

Нозоспецифические патоперсоналогические трансформации позволили сформулировать гипотезы о наличии сопряженности ряда признаков, определяемых в профиле личности по ММРІ и в типах отношения к болезни ЛОБИ. Сводные данные о взаимосвязях по обоим методикам для каждой группы пациентов представлены в *таблицах 1 и 2*.

Как следует из приведенных данных, совокупность свойств профиля личности пациентов с ШАР, формирующих инфантильный паттерн, могли способствовать формированию эргопатического, анозогнозического типов отношения к болезни ( $\chi^2 = 23,957$ ;  $p < 0,01$ ). Элементы инфантильного паттерна, очевидно, могли препятствовать закреплению преобладающего типа реагирования на собственное заболевание, что иллюстрирует высокий процент диффузных профилей по методике ЛОБИ ( $\chi^2 = 16,589$ ;  $p < 0,01$ ). Выраженность аффективного паттерна в ММРІ-профиле может быть ассоциирована с тревожно-эгоцентрическим типом

отношения к болезни ( $\chi^2 = 25,264$ ;  $p < 0,01$ ). Наличие в личностном профиле аутистического радикала, а также склонности к суицидальным и асоциальным тенденциям поведения находит отражение в выраженной межличностной дезадаптивности пациентов группы 1 ( $\chi^2 = 23,317$ ;  $p < 0,01$ ).

Аналогичный сравнительный анализ результатов исследования в группе 2 позволил установить ряд следующих закономерностей. Деадаптивный паттерн, выраженный в виде высокого уровня аутизации, склонности к психопатизации, импульсивности, суицидальных тенденциях, определяемых по профилю ММРІ, у пациентов с эпизодической шизофренией, имеющих аффективную симптоматику в структуре психотических эпизодов, коррелировал с выраженностью социальной дезадаптации на почве преобладания интрапсихической направленности реагирования на болезнь, идентифицируемой посредством ЛОБИ ( $\chi^2 = 6,566$ ;  $p < 0,01$ ). Указания на вероятность наличия псевдоневротических бредовых переживаний, полученные при интерпретации результатов анкетирования по миннесотскому опроснику, тесно перекликается с преобладающими во второй группе неврастенически-ипохондрическим ( $\chi^2 = 16,622$ ;  $p < 0,01$ ) и параноидно-меланхолическим ( $\chi^2 = 31,662$ ;  $p < 0,01$ ) типами отношения к болезни. Целесообразно также полагать, что формирование анозогнозически-паранойального типа отношения к болезни наиболее характерно для тех пациентов, чьи профили ММРІ указывали на высокую вероятность диссимуляции болезненных переживаний ( $\chi^2 = 23,564$ ;  $p < 0,01$ ).

Сравнение показателей, полученных в группах 1 и 2, указывает на более высокий уровень аутизации и

социальной дезадаптации у пациентов, страдающих шизофренией, в сравнении с больными ШАР. Кроме того, при шизофрении структура личностного профиля более часто ассоциирована с паранойальным, невротическим радикалом, чем при ШАР. В персонологическом портрете пациента с ШАР чаще встречаются акценты на шкалах депрессии и гипомании и низкий уровень зрелости эмоциональных реакций. Бредообразование при шизофрении тяготеет к существованию предрасполагающего тревожно-невротического фона, тогда как при ШАР осуществляется преимущественно на фоне аффективных колебаний. Очевидно, что в основе нарушения психической адаптации при данных заболеваниях лежат различные причины. Так, в случае ШАР дезадаптация в большей степени адресуется к интерперсональным взаимодействиям, тогда как при шизофрении первичный конфликт возникает внутри самой личности больного.

## Выводы

В ходе исследования проведен компаративный анализ личностных особенностей и типов отношения к болезни у пациентов, страдающих шизофренией и ШАР, что позволило установить ряд закономерностей.

1. При обоих заболеваниях (шизофрения и ШАР) гармоничный тип отношения к болезни не наблюдали, что свидетельствует о дезадаптивном влиянии обоих заболеваний на личность пациента.

2. Общий уровень адаптивности у пациентов с ШАР достоверно ( $p < 0,01$ ) превышает таковой у пациентов с шизофренией.

3. Ведущий механизм дезадаптации при ШАР – интрапсихический, при шизофрении – интрапсихический.

4. Уровень аутизации пациентов при шизофрении значительно выше, чем при ШАР.

5. Установлены особенности профилей ММРП, ассоциированные с механизмами бредообразования при ШАР и шизофрении (аффективные и тревожно-невротические соответственно).

### Перспективы дальнейших исследований.

Результаты проведенных исследований позволяют констатировать наличие взаимосвязей между пато-персонологическими особенностями, типами отношения к болезни и уровнем адаптивности у пациентов, страдающих ШАР и шизофренией, что может применяться в дифференциальной диагностике указанных расстройств. Однако для подтверждения специфичности и устойчивости характера обнаруженных закономерностей необходимо обследование контингентов с применением клинико-психопатологических, нейропсихологических и клинико-этологических методик.

## Список литературы

- [1] Костюкова Е.Г. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике / Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (Доказательная медицина – клинической практике) / под. ред. профессора С. Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
- [2] Критская В.П. Патопсихология шизофрении / В.П. Критская, Т.К. Мелешко. – М.: ИП РАН, 2015. – 389 с.

- [3] Мучник П.Ю. Типичные врачебные ошибки в дифференциальной диагностике эндогенных психозов / П.Ю. Мучник, Е.В. Снедков // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – №2. – С. 32–36.
- [4] Сравнение способности к ментализации у больных шизофренией и шизоаффективным психозом на основе методики «Понимание психического состояния по глазам» / А.Б. Холмогорова, М.А. Москачева, О.В. Рычкова и др. // Экспериментальная психология. – 2015. – Т. 8. – №3. – С. 99–117.
- [5] Холмогорова А.Б. Нарушения социального познания при расстройствах шизофренического и аффективного спектров / А.Б. Холмогорова, Д.М. Царенко, М.А. Москачева // Клиническая и специальная психология. – 2016. – Т. 5. – №4. – С. 103–117.
- [6] Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством / С.Н. Мосолов, А.А. Шафаренко, А.В. Ушкалова и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №3. – С. 2-7.
- [7] Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the bipolar-schizophrenia network on intermediate phenotypes (B-SNIP) / C.R. Anthony, L.R. James, H.R. Leah et al. // Study Schizophr Res. – 2014. – Vol. 158. – Issue 1–3. – P. 105–112.
- [8] Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials / W.P. Horan, G. Hajcak, J.K. Wynn et al. // Psychol Med. – 2013. – Vol. 43(11). – P. 2377–2391.
- [9] Thaler N.S. Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia / N.S. Thaler, G.P. Sutton, D.N. Allen // Psychiatry Research. – 2014. – Vol. 220(1–2). – P. 14–309.
- [10] The Social Cognition Psychometric Evaluation Study: Results of the Expert Survey and RAND Panel / A.E. Pinkham, D.L. Penn, M.F. Green et al. // Schizophrenia Bulletin. – 2014. – Vol. 40(4). – P. 23–813.

## References

- [1] Kostyukova, E. G., & Mosolov, S. N. (2012) Sovremennaya diagnostika i terapiya bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovanij k klinicheskoj praktike [Modern diagnosis and treatment of bipolar disorder: evidence from research to clinical practice]. *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstrojstv (Dokazatel'naja medicina – klinicheskoj praktike)*. (P. 491–528). Moscow: Social'no-politicheskaya mysl'. [in Russian].
- [2] Kritskaya, V. P., & Meleshko, T. K. (2015) *Patopsikhologiya shizofrenii [Pathopsychology of schizophrenia]*. Moscow: IP RAN. [in Russian].
- [3] Muchnik, P. Y., & Snedkov, E. V. (2013). Tipichnye vrachebnye oshibki v differencial'noj diagnostike endogennykh psikhozov [The study of differential diagnosis of endogenous mental disorders in hospital practice]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii*, 2, 32–36. [in Russian].
- [4] Kholmogorova, A. B., Moskacheva, M. A., Rychkova, O. V., Pugovkina, O. D., Krasnova, V. V., Dolnykova, A. A., et al. (2015). Sravnenie sposobnosti k mentalizacii u bol'nykh shizofreniej i shizoaffektivnym psikhozom na osnove metodiki «Ponimanie psikhicheskogo sostoyaniya po glazam» [Comparison of the ability to mentalization in patients with schizophrenia and schizo-affective psychosis based on the methodology «Understanding the mental state of the eyes»]. *Eksperimental'naya psikhologiya*, 8(3), 99–117. [in Russian].
- [5] Kholmogorova, A. B., Tsarenko, D. M., & Moskacheva, M. A. (2016) Narusheniya social'nogo poznaniya pri rasstrojstvakh shizofrenicheskogo i affektivnogo spektrov [The Social Cognition Impairments of People with Schizophrenia and Affective Spectrum Disorders]. *Klinicheskaya i special'naya psikhologiya*, 5(4), 103–117. [in Russian].
- [6] Mosolov, S. N., Shafarenko, A. A., Ushkalova, A. V., Alfimov, P. V., & Kostyukova, A. B. (2014). Formalizovannaya diagnostika bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva u bol'nykh s pristupoobraznoj shizofreniej i shizoaffektivnym rasstrojstvom [Misdiagnosis of Bipolar I Disorder among patients with the diagnoses of paranoid schizophrenia and schizo-affective disorder in Russian Federation]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*, 3, 2–7. [in Russian].
- [7] Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., et al. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the bipolar-schizophrenia network on intermediate phenotypes (B-SNIP). *Schizophrenia Research*, 158(1–3), 105–112. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.001.
- [8] Horan, W. P., Hajcak, G., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2013). Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychological Medicine*, 43(11), 2377–2391. doi: 10.1017/S0033291713000019.
- [9] Thaler, N. S., Sutton, G. P., & Allen, D. N. (2014). Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 14–309. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.035.



- [10] Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The Social Cognition Psychometric Evaluation Study: Results of the Expert Survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 23–813. doi: 10.1093/schbul/sbt081.

---

**Сведения об авторе:**

Хомицкий Н. Е., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Відомості про автора:**

Хоміцький М. Є., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Information about author:**

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

---

**Конфликт интересов:** отсутствует.**Conflicts of Interest:** author has no conflict of interest to declare.

---

Надійшла до редакції / Received: 02.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2017

# Betahistine dihydrochloride quantitative determination in dosage forms by the reaction with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate

A. O. Donchenko, S. O. Vasyuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

## Key words:

betahistine dihydrochloride, sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate, spectrophotometry, validation studies.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 248–252

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125283

E-mail: donchenko130791@gmail.com

**Objectives.** Spectrophotometric method is one of the most convenient methods in pharmaceutical analysis, as it is sensitive, precise and cost effective. Therefore, the aim of the present work was the development of simple and available method for the quantitative determination of betahistine dihydrochloride in dosage forms.

**Materials and methods.** Sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate was assessed as chemical reagent for the quantitative determination of betahistine dihydrochloride by visible spectrophotometric method.

**Results.** Different variables affecting the reactions between sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate and the drug were carefully studied and optimized. It was established that betahistine dihydrochloride reacts with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate in alkaline medium with the colored reaction product formation with absorption maximum at 485 nm. The proposed method was subjected to validation tests. The method was validated for the parameters like linearity, precision, accuracy, robustness and scope of application. Beer's law was obeyed over the concentration range of 2.40–4.00 mg/100 ml. Parameters of linear dependence were calculated with the help of regression analysis by means of least squares. Coefficients of stoichiometric relationship were also determined by means of molar ratios and continuous changes. The proposed procedure meets the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine that are made for dosage forms.

**Conclusion.** On the basis of the carried out investigations of betahistine dihydrochloride quantitative determination, spectrophotometric procedure has been developed and validated. This procedure is successfully applied for dosage forms analysis. Investigation results show that the procedure is highly sensitive, precise, simple in performance and relevant to be applied at the quality control laboratories for dosage forms.

## Ключові слова:

бетагістину дигідрохлорид, натрієва сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти, спектрофотометрія, валідація.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 248–252

## Кількісне визначення бетагістину дигідрохлориду в лікарських формах за реакцією з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти

A. O. Donchenko, S. O. Vasyuk

Спектрофотометричний метод – один із найбільш зручних методів у фармацевтичному аналізі, оскільки він чутливий, точний та економічний.

**Мета роботи** – розробка простої та доступної методики кількісного визначення бетагістину дигідрохлориду в лікарських формах.

**Матеріали та методи.** Натрієву сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти оцінювали як хімічний реагент для кількісного спектрофотометричного визначення бетагістину дигідрохлориду.

**Результати.** Різноманітні чинники, що впливають на взаємодію між натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти та лікарською речовиною, ретельно вивчені, оптимізовані. Встановили, що бетагістину дигідрохлорид реагує з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти в лужному середовищі з утворенням забарвленого продукту реакції з максимумом абсорбції при 485 нм. Виконали валідацію розробленої методики. Перевірили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування. Підпорядкування закону Бера спостерігають у межах концентрації 2,40–4,00 мг/100 мл. Параметри лінійної залежності розраховали за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів. Визначили коефіцієнти стехіометричних співвідношень методами молярних співвідношень і неперервних змін. Запропонована методика відповідає вимогам ДФУ, що ставлять до методик кількісного аналізу лікарських речовин.

**Висновки.** На підставі досліджень розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення бетагістину дигідрохлориду, котру успішно застосували для аналізу лікарських форм. Результати дослідження свідчать, що методика є високочутливою, точною, простою у виконанні та придатною для використання в лабораторіях контролю якості лікарських речовин.

## Ключевые слова:

бетагистина дигидрохлорид, натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфоикислоты, спектрофотометрия, валидация.

## Количественное определение бетагистина дигидрохлорида в лекарственных формах по реакции с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфоикислоты

A. A. Donchenko, S. A. Vasyuk

Спектрофотометрический метод является одним из самых удобных методов в фармацевтическом анализе, поскольку он чувствительный, точный и экономичный.

**Цель работы** – разработка простой и доступной методики количественного определения бетагистина дигидрохлорида в лекарственных формах.

**Материалы и методы.** Натриевую соль 1,2-нафтохинон-4-сульфо кислоты оценивали как химический реагент для количественного спектрофотометрического определения бетагистина дигидрохлорида.

**Результаты.** Различные факторы, влияющие на взаимодействие между натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфо кислоты и лекарственным веществом, тщательно изучены и оптимизированы. Установлено, что бетагистина дигидрохлорид реагирует с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфо кислоты в щелочной среде с образованием окрашенного продукта реакции с максимумом абсорбции при 485 нм. Проведена валидация разработанной методики. Проверены основные валидационные характеристики: линейность, прецизионность, правильность, робастность и диапазон применения. Подчинение закону Бера наблюдается в пределах концентрации 2,40–4,00 мг/100 мл. Параметры линейной зависимости рассчитали с помощью регрессионного анализа методом наименьших квадратов. Также определены коэффициенты стехиометрических соотношений методами молярных соотношений и непрерывных изменений. Предложенная методика соответствует требованиям ГФУ, которые предъявляют к методикам количественного анализа лекарственных веществ.

**Выводы.** На основе проведенных исследований разработана и валидирована спектрофотометрическая методика количественного определения бетагистина дигидрохлорида, которая успешно применена для анализа лекарственных форм. Результаты исследования свидетельствуют, что методика является высокочувствительной, точной, простой в исполнении и пригодной для использования в лабораториях контроля качества лекарственных веществ.

## Introduction

Betahistine dihydrochloride (N-methyl-2-(2-pyridyl) ethylamine dihydrochloride) is a structural analogue of histamine by its pharmacological properties. The drug has mild agonistic action at  $H_1$ -receptors and significant antagonistic one – at histamine  $H_3$ -receptors in central and autonomous nervous system. It promotes blood circulation increase in cerebrum and inner ear vessels as well as normalizes neurotransmission in cerebral and vestibular nuclei [1]. Betahistine dihydrochloride drugs are widely used in clinical practice for treatment of Meniere's syndrome and other vestibular disorders that are accompanied with faintness, sonitus and earache, decrement in hearing acuity [2].

Betahistine dihydrochloride quantitative determination procedures with application of various physical and chemical methods such as potentiometric titration [3], HPLC [4], colorimetry [5] are described. But spectrophotometry is the most widely used for the assay of the drug [6,7].

Spectrophotometric method is one of the most convenient methods in pharmaceutical analysis, as it is sensitive, precise, cost effective and available to quality control laboratories. Search of highly sensitive and low cost colored reagents is one of the problems of this method. Sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate (NQS) meets these requirements.

**For this purpose** the development of highly sensitive, accurate and simple procedure of betahistine dihydrochloride quantitative determination in substance and dosage forms based on reaction with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate and validation of the worked out procedure was the objective of the work.

## Materials and methods

The following dosage forms were used for investigation:

- tablets "Vestinorm", 24 mg of betahistine dihydrochloride, "Farmak" PJSC, Ukraine, series No 551215;
- tablets "Maxhistin", 16 mg of betahistine dihydrochloride, "FARMEKS GROUP" LLC, Ukraine, series No 3291116;
- tablets "Betahis", 16 mg of betahistine dihydrochloride, "Farma Start", Ukraine, series No 540416.

Sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate of "chemical-pure" qualification, NaOH of "reagent grade" qualification

and distilled water were used as chemical reagents and a solvent. Betahistine dihydrochloride working standard (WS) was used as a standard.

Analytical equipment: Specord 200 spectrophotometer, ABT-120-5DM electrobalance, A class measuring glassware.

### General procedure of betahistine dihydrochloride quantitative determination

1,00 ml of betahistine dihydrochloride standard solution 0.08 % was placed into a measuring flask for 25 ml. Add 1 ml of 0.5 % NQS and 1 ml of 0.05 M NaOH and mix. Reaction mixture was allowed for 15 min at room temperature and brought up with distilled water to the mark. Absorption was measured at 485 nm against compensation solution blank that didn't contain investigated substance.

### Procedure of betahistine dihydrochloride quantitative determination in tablets

Accurate quantity of tablet weight (300 mg) was transferred to 25 ml measuring flask and brought up to the mark with the distilled water. Received solution was mixed and filtered. First portions of filtrate were discarded. The aliquots of the received solution were analyzed according to the proposed procedure.

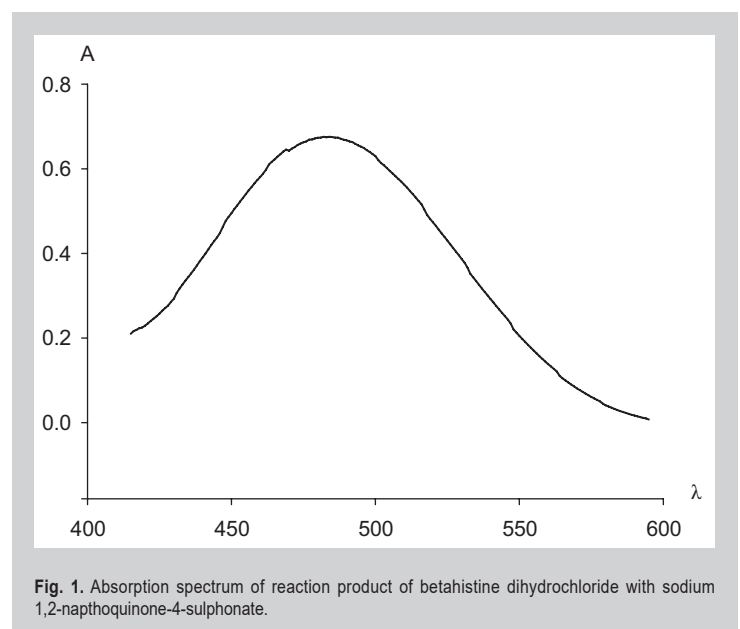


Fig. 1. Absorption spectrum of reaction product of betahistine dihydrochloride with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate.

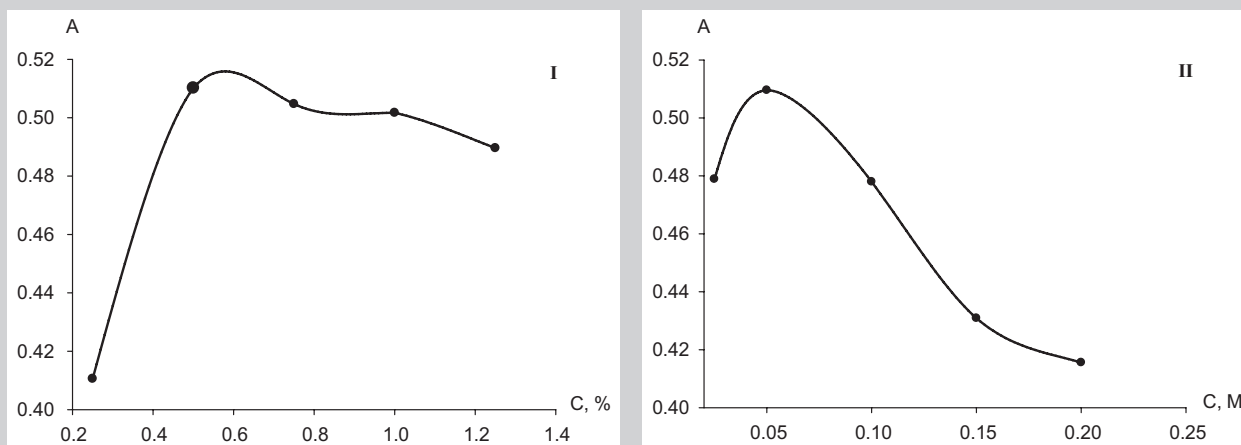


Fig. 2. I: the dependence of the absorption of the reaction product from reagent concentration, II: from the final NaOH solution.

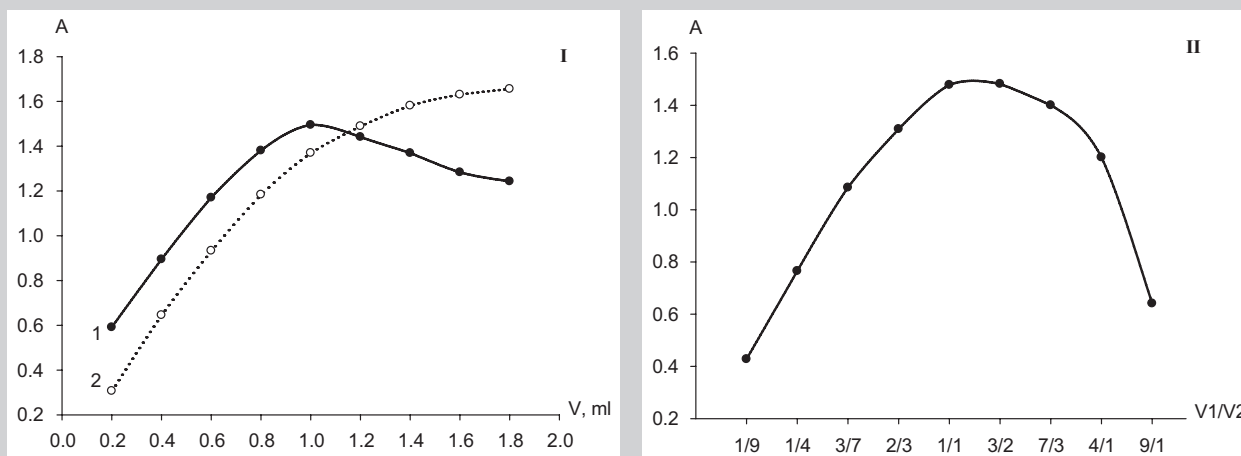


Fig. 3. Curves of betahistine dihydrochloride saturation at constant reagent concentration (1) and reagent at constant betahistine dihydrochloride concentration (2); II: diagram of dependence of the absorption from the isomolar solution composition (V1: 0.02 M solution of sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate, V2 – 0.02 M solution of betahistine dihydrochloride).

## Results and discussion

Highly sensitive, precise and simple betahistine dihydrochloride quantitative determination by visible spectrophotometry was developed and validated. The procedure is based on interaction of the dosage form with sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate. In alkaline medium, the colored reaction product with absorption maximum at 485 nm was obtained (Fig. 1).

Optimum conditions to carry out the reaction between betahistine dihydrochloride and sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate has been established while developing this procedure. We established the influence of reagent concentration at the reaction path. Necessary quantity of reagent was determined experimentally by reaction product maximum yield, i.e. by maximum value of absorbance. Absorption maximum was at 0.5 % concentration of 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate (Fig. 2). That's why further investigation was carried out at 0.5 % reagent solution.

It was experimentally proved that alkaline medium creation was obligatory for successful reaction path between betahistine dihydrochloride and sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate. The dependence of absorption from the NaOH solution concentration is given on Fig. 2. 0.05 M solution of NaOH was chosen as the optimum one.

Thereafter, the influence of time at the reaction product formation was studied. At room temperature the intensity of the investigated solution coloration increased in time, and absorption maximum was observed in 15 min.

Coefficients of stoichiometric relationship were also determined by means of molar ratios and continuous changes. Stoichiometric relationships of reacting species "sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulphonate – betahistine dihydrochloride" were uniquely agree with each other and form 1:1 (Fig. 3).

The border of determination at optimum conditions was 0.24 µg/ml, that showed the high sensitivity of the reaction.

Thereafter, the validation of the developed procedure was carried out according to the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine by means of standard [8,9]. Principal validation features, namely, linearity, precision, accuracy, robustness and scope of application were established.

### Linearity

Linearity was determined in the range of concentration, in which submission to the Beer's law was observed, namely 2.40–4.00 mg/100 ml. The calibration graph of the absorption from betahistine dihydrochloride concentration was plotted according to the obtained data. It is given in Fig. 4.



Parameters of linear dependence were calculated using the regression analysis by means of least squares. Received values are given in the *Table 1*.

Calculated numbers show that all requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine concerning linear dependence parameters are met. Procedure scope of application is 70–130 %.

#### Precision

Precision was determined at level of coincidence. 9 samples, the concentrations of which were uniformly distributed in the investigated procedure range, were analysed. The comparison solution absorption was also measured. According to the State Pharmacopoeia of Ukraine requirements to precision, the procedure is accurate at level of coincidence, if unilateral confidence interval ( $\Delta x$ ) doesn't exceed the maximum allowable analysis uncertainty ( $\Delta A_s\%$ ). The data of the table 2 show the accuracy of the developed procedure.

#### Accuracy

To establish the accuracy of the developed procedure, the standard addition method was used. Different amounts of betahistine dihydrochloride standard solution were added to three equal dosage forms samples and analysis was made three times. The results of determination were accurate, as significant systematic imprecision was absent, i.e. the real value was in the established confidence interval (*Table 3*).

#### Robustness

Robustness estimation was carried out at the stage of procedure development. Investigation of stability of analytical solutions in time was carried out for estimation of procedure robustness. Sample solution and comparison solution were stable within at least 30 min.

## Conclusion

On the basis of the carried out investigations of betahistine dihydrochloride quantitative determination, spectrophotometric procedure has been developed. This procedure is successfully applied for dosage forms analysis. Investigation results show that the procedure is highly sensitive, precise, simple and relevant to be applied at the quality control laboratories for dosage forms.

## References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2012). *Lekarstvennyye sredstva [Drugs]*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].
- [2] Antonenko, L. M., & Parfenov, V. A. (2017). Lekarstvennaya terapiya perifericheskogo vestibulyarnogo golovokruzheniya [Drug therapy for peripheral vestibular vertigo]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 9(1), 106–110. [in Russian].
- [3] Ganjali, M., Aghili, S., Larjani, B., & Ghasemi, M. (2015). Potentiometric Determination of Betahistine in Pharmaceutical Formulations by Drug Selective Sensors. *International Journal of Electrochemical Science*, 10, 1893–1903.
- [4] Gangrade, D., & Bakshi, S. (2014). RP-HPLC Method Development and Validation for Betahistine Hydrochloride Controlled Release Tablets. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis*, 2(1), 18–22.
- [5] Kalavadiya, B., Joshi, M., Makavana, K., Barochiya, K., & Kashyap, R. (2013). Development of New Method and Validation for Determination of Betahistin Dihydrochloride in Bulk and Marketed Formulation. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 2(1), 325–334.
- [6] Gangrade, D., & Bakshi, S. (2015). Dissolution Method Development Followed by Spectrophotometric Analysis and Validation of Betahistine Hydrochloride Controlled Release Tablets. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis*, 2(3), 168–173.

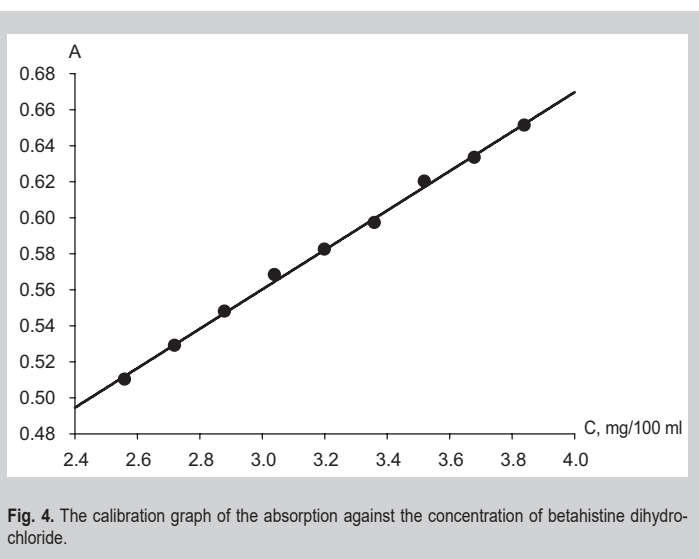


Fig. 4. The calibration graph of the absorption against the concentration of betahistine dihydrochloride.

Table 1. Linear dependence data

Value	Meaning	Criteria	Conclusion
$b \pm (s_b)$	0.1095 ± (0.0018)	–	–
$a \pm (s_a)$	0.2318 ± (0.0059)	$ a  \leq \frac{0.32 \times \Delta A_s (\%)}{1 - (X_{\min} / 100)} = 0.6568$	conform
$s_{x,0} (\%)$	0.0210	$\leq \Delta A_s (\%) / t(95\%, 7) = 1.055$	conform
r	0.9990	$\geq 0.9970$	conform

Table 2. Determination of the results of coincidence of the betahistine dihydrochloride quantitative determination in tablets (n = 9, P = 0.95)

Dosage form	Content	Metrological characteristics				
		$\bar{X}$	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{A_s}\%$
"Vestinorm"	0.024 g	0.0242	$3.5 \cdot 10^{-4}$	1.46	2.71	3.20
"Maxhistin"	0.016 g	0.0161	$2.7 \cdot 10^{-4}$	1.67	3.12	3.20
"Betahis"	0.016 g	0.0160	$2.2 \cdot 10^{-4}$	1.41	2.62	3.20

Table 3. Results of determination of accuracy of betahistine dihydrochloride quantitative determination in tablets by means of standard addition method

Dosage form	$\Delta Z$	RSD	$\Delta \bar{Z}$	$ \bar{Z} - 100 $
"Vestinorm"	100.51	0.65	3.66	0.51
"Maxhistin"	100.52	0.42	2.32	0.52
"Betahis"	101.66	1.58	8.81	1.66

- [7] Gangrade, D., & Bakshi, S. (2014). Spectroscopic method development and validation of betahistine hydrochloride controlled release tablets. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(10), 2369–2375.
- [8] (2015). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [Ukrainian Pharmacopoeia] Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeyniy tsentr. [in Ukrainian].
- [9] Grisodub, A. I. (2016). *Standartizovannyye procedury dlya proverki procedur kontrolya kachestva lekarstv* [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods]. Kharkiv. [in Russian].

## Information about authors:

Donchenko A. O., Aspirant, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Vasyuk S. O., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Донченко А. О., очний аспірант каф. аналітичної хімії,  
Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної  
хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Донченко А. А., очный аспирант каф. аналитической химии,  
Запорожский государственный медицинский университет,  
Украина.  
Васюк С. А., д-р фарм. наук, профессор,  
зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный  
медицинский университет, Украина.

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

---

Надійшла до редакції / Received: 17.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2017

## Современные взгляды на лечение болезни Кушинга

В. Г. Каджарян, А. О. Соловьюк

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Цель работы** – на основании данных клинической картины, эффективности предыдущего лечения подобрать оптимальный метод терапии у пациентов с болезнью Кушинга.

**Материалы и методы.** Болезнь Кушинга (БК) – тяжелое заболевание эндокринной системы, которое обусловлено наличием кортикотропиномы или эктопической АКТГ-продуцирующей аденомы. Учитывая локализацию процесса в структурах центральной нервной системы, проведение радикального лечения является сложной задачей. Возможны рецидивы заболевания после хирургического лечения. Применение фармакологических препаратов не может привести к устранению причины в виде опухоли, однако эффективно в качестве профилактики тяжелых системных осложнений. В обзоре приведены методы радикального и консервативного лечения БК в зависимости от тяжести состояния пациентов, размеров опухолевого образования, гормонального фона организма, а также наличия сопутствующей патологии. Охарактеризованы все используемые в настоящее время фармакологические препараты. Показаны преимущества пасиреотида в селективной блокаде соматостатиновых рецепторов у пациентов с БК.

**Выводы.** Лечение БК представляет собой сложную проблему, решение которой зависит от ряда факторов (тяжесть состояния, размеры опухоли, уровень гормонов в крови, наличие сопутствующей патологии и др.). В настоящее время доступно несколько подходов к лечению: от консервативного с использованием современных достаточно эффективных препаратов до радикального хирургического, когда есть необходимость удаления опухолевого образования. Наиболее эффективным препаратом для консервативной терапии БК является пасиреотид, который позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии и уменьшения размеров опухолевого образования.

**Ключевые слова:**  
болезнь Кушинга,  
гиперкортицизм,  
лечение,  
пасиреотид.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 253–258

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125354

E-mail:  
cvg2009@meta.ua,  
alsolovyuk@gmail.com

## Сучасні погляди на лікування хвороби Кушинга

В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк

**Мета роботи** – на підставі даних клінічної картини, ефективності попереднього лікування підібрати оптимальний метод терапії пацієнтів із хворобою Кушинга.

**Матеріали та методи.** Хвороба Кушинга (ХК) є важким захворюванням ендокринної системи, що зумовлене наявністю кортикотропіноми або ектопічної АКТГ-продукуючої аденоми. Враховуючи локалізацію процесу у структурах центральної нервової системи, здійснення радикального лікування є складним завданням. Можливі рецидиви захворювання після хірургічного лікування. Застосування фармакологічних препаратів не може призвести до усунення причини у вигляді пухлини, однак ефективно як профілактика важких системних ускладнень. В огляді наведені методи радикального, консервативного лікування ХК залежно від тяжкості стану пацієнтів, розмірів пухлинного утворення, гормонального фону організму, а також наявності супутньої патології. Охарактеризовані фармакологічні препарати, котрі нині використовують. Показані переваги пасиреотида в селективній блокаді соматостатинових рецепторів в осіб із ХК.

**Висновки.** Лікування ХК — складна проблема, розв'язання якої залежить від низки чинників (тяжкість стану, розміри пухлини, рівень гормонів у крові, наявність супутньої патології тощо). Нині доступні декілька підходів до лікування: від консервативного з використанням сучасних доволі ефективних препаратів до радикального хірургічного, коли є необхідність видалення пухлинного утворення. Найбільш ефективним препаратом для консервативного лікування ХК є пасиреотид, що дає можливість досягти клініко-лабораторної ремісії та зменшення розмірів пухлини.

**Ключові слова:**  
хвороба Кушинга,  
гіперкортицизм,  
лікування,  
пасиреотид.

Запорізький  
медицинський  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 253–258

## Modern views on Cushing's disease treatment

V. G. Kadzharian, O. O. Soloviuk

**The aim.** To choose the most optimal method of Cushing's disease (CD) therapy based on the clinical picture and the previous treatment efficacy.

**Materials and methods.** CD is a serious endocrine system disease caused by corticotropinoma or ectopic ACTH-producing adenoma. Taking into account the process localization in the central nervous system structures, the radical treatment is challenging. In addition, recurrence of the disease after surgical treatment is possible. The use of pharmacological drugs can not lead to the cause elimination in a form of tumor; however it is effective in preventing serious systemic complications. The review presents methods of radical and conservative CD treatment depending on the patient's condition severity, the size of tumor, the endocrine profile of organism and the presence of comorbidities. All currently used pharmacological agents have been characterized. The advantages of pasireotide in the selective blockade of somatostatin receptors in patients with CD have been shown.

**Conclusions.** Treatment of CD is a complex problem, the solution of which depends on a number of factors (the condition severity, the size of tumor, the blood hormone levels, the presence of comorbidities, etc.). Several approaches to CD treatment are currently available – from conservative ones using modern quite effective drugs to radical surgical ones, when there is a need to excise a tumor. The most effective drug for conservative CD therapy is pasireotide, which allows achieving clinical and laboratory remission and tumor size reduction.

**Key words:**  
hypophysial acth  
hypersecretion,  
adrenocortical  
hyperfunction,  
therapeutics.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 253–258

Болезнь Кушинга (БК) – тяжелое заболевание эндокринной системы, которое связано с наличием гормонпродуцирующей опухоли гипофиза (кортикотропиномы) или эктопической АКТГ-продуцирующей аденомы [8], что сопровождается повышенной секрецией глюкокортикоидов. Изучение заболевания начинается с первой половины XX века, когда с разницей в несколько лет Н. М. Иценко описал 2 случая с гипертрихозом и Х. В. Кушинг показал наличие повышенного числа хромофобных клеток аденогипофиза с дегенеративными изменениями супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, которое сопровождалось типичной клинической картиной. Позже стало принято разделять болезнь Иценко–Кушинга (патология гипоталамо-гипофизарной системы) и синдром Иценко–Кушинга (аденома, карцинома коры надпочечников, эктопированный АКТГ-синдром), хотя клинические проявления в большей степени обусловлены синдромом гиперкортицизма [24]. БК диагностируют в практически 70 % случаев (более характерно для людей молодого возраста, чаще женщин) [21]. У 80 % пациентов с БК с помощью визуальных методов исследования определяется микроаденома гипофиза.

**Механизмы патогенеза.** Основным патогенетическим механизмом развития БК является эндогенный гиперкортицизм. Многочисленные исследования показали у пациентов с БК высокую концентрацию в крови свободной фракции кортизола, особенно в вечернее и ночное время, нарушенные циркадные ритмы секреции АКТГ и кортизола. Проведение дексаметазоновой пробы с отсутствием подавления секреции кортизола свидетельствует о неконтролируемом синтезе глюкокортикоидов и нарушении отрицательной обратной связи в гипоталамо-надпочечниковой оси [8].

**Клиническая картина.** У пациентов с БК отмечают нарушения работы ряда органов и систем. Среди жалоб следует выделить головные боли, дисменорею у женщин, нарушение либидо и эректильной функции у мужчин, при объективном обследовании обращает на себя внимание развитие диспластического ожирения, гнойничковых, геморрагических, грибковых изменений кожи, стрий, атрофия мышц дистальных отделов конечностей (голена и стопы). При дополнительных исследованиях диагностируют артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, остеопороз [8,24].

## Цель работы

На основании данных клинической картины, эффективности предыдущего лечения подобрать оптимальный метод терапии у пациентов с болезнью Кушинга.

**Радикальное лечение.** Лечение БК – сложная задача, уровень его эффективности будет зависеть от правильной оценки степени активности гиперкортицизма, определения локализации патологического процесса, учета индивидуальных особенностей клинической картины конкретного пациента, переносимости лекарственных средств, возможности проведения радикального лечения [18]. Цель лечения данной категории пациентов – реверсия клинической симптоматики, снижение уровня кортизола и АКТГ в крови, моче, слюне до нормальных значений, восстановление циркадного ритма секреции гормонов. Полная ремиссия

БК подразумевает стойкое исчезновение клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма [41].

Выбор метода лечения зависит от возраста пациента, размеров опухолевого образования, уровня секреции глюкокортикоидов, степени тяжести болезни, наличия и характера сопутствующей патологии, желания пациента [37].

Комплексное лечение включает достижение нормального уровня кортизола крови для купирования изменений со стороны органов и систем, вызванных длительно существующим гиперкортицизмом, оперативное или лучевое удаление образования гипофиза с максимально возможным сохранением контролирующих функций центральных органов эндокринной системы [3].

Последние десятилетия радикальным методом лечения БК является проведение транссфеноидальной аденомэктомии [5,15]. Эффективность оперативного лечения зависит от объемов аденомы, при ее размерах более 1 см положительные результаты наблюдают у более чем половины пациентов, а при небольших размерах образования (менее 1 см) первичная ремиссия может быть достигнута практически в 90 % случаев. Рецидивы болезни могут проявиться в ближайшие годы после оперативного лечения у четверти пациентов [5,9]. Среди осложнений аденомэктомии следует отметить нарушение функции глазодвигательных нервов, субарахноидальные кровоизлияния, назальную ликворею. Частота таких осложнений, по данным различных исследователей, не превышает 5 % [7]. Проведение повторной операции чаще нецелесообразно, поскольку многолетние наблюдения показали низкую ее эффективность с сохранением риска рецидива БК, высокую вероятность разрушения гипоталамической ткани с развитием тяжелого пангипопитуитаризма. Таким пациентам показано проведение радиохирургического лечения (протонотерапия, гамма-нож), однако это также достаточно часто (в половине случаев) вызывает гипопитуитаризм различной степени выраженности [16].

Еще один метод хирургического лечения БК – двусторонняя адреналэктомия, поскольку клинические проявления заболевания связаны с неконтролируемой секрецией глюкокортикоидов [4]. Показан пациентам при неэффективности других методов лечения в случаях выраженных клинических проявлений на фоне высоких значений кортизола крови. Результатом этой операции является купирование явлений гиперкортицизма, однако у пациентов сохраняется объемное образование гипофиза, что может приводить к компрессии рядом лежащих органов в случае дальнейшего роста аденомы [34].

Одним из вариантов хирургического лечения БК является проведение двухэтапной адреналэктомии. После удаления одного надпочечника в послеоперационном периоде, как правило, назначение кортикостероидов не требуется. После удаления второго надпочечника правильно проводимая заместительная терапия имеет огромное значение, и в первые дни суточная доза парентерально вводимого кортизола составляет 250–300 мг [31].

Лучевая терапия также относится к радикальным методам лечения. Применение различных видов ионизирующей радиации, несмотря на разработку микрохирургической техники для удаления микроаденом



гипофиза, также остается одним из методов лечения БК. Для подавления секреции АКТГ гипофизом проводят рентгенотерапию в общей дозе 45–50 Гр (4500–5000 рад), минимальные побочные явления отмечают, если разовая доза облучения не превышает 2 Гр (200 рад) на сеанс. С этой же целью применяют  $\gamma$ -терапию (кобальт-60) с той же суммарной дозой, которая используется при рентгенотерапии. Гамма-терапия сопровождается меньшим числом побочных явлений, хотя ее эффективность несколько выше, но почти сравнима с рентгенотерапией [35].

Гипофиз можно облучать тяжелыми частицами (протонами), обладающими высокой энергией и проникающей способностью. Облучение тяжелыми частицами – протонными пучками – в суммарной дозе 80–100 Гр (8000–10 000 рад) проводят однократно. Этот вид терапии наиболее эффективен в связи с тем, что энергия, освобождаемая протонами, выделяется в области аденомы гипофиза, при этом другие ткани (кожа, кости черепа, головной мозг) повреждаются минимально. Облучению протонным пучком подлежат большие только в том случае, если у них обнаружены эндоселлярные аденомы гипофиза, причем диаметр турецкого седла не должен превышать 15 мм. Эффективность протонотерапии выше (по данным некоторых авторов, на 75 % и даже 85 %) по сравнению с рентгено- и  $\gamma$ -терапией [32].

Одной из разновидностей лучевой терапии является имплантация в область аденомы гипофиза радиоактивного иттрия ( $^{90}\text{Y}$ ) или радиоактивного золота ( $^{198}\text{Au}$ ). Гранулы радиоактивного иттрия или золота стереотаксическим методом с использованием трансназально-трансфеноидального доступа вводят в ткань аденомы гипофиза [10].

Кроме облучения, деструкция аденомы гипофиза может быть достигнута применением низких температур (криохирургия). Для этих целей используют жидкий азот, который подводят в область аденомы гипофиза также стереотаксическим методом с помощью трансназально-трансфеноидального доступа [29].

**Консервативное лечение.** Использование фармакологических агентов не может обусловить полный контроль над заболеванием, поскольку не приводит к устранению причины в виде опухоли, однако дает возможность провести профилактику тяжелых системных осложнений, что положительно отражается на качестве жизни данной категории больных [1,28].

**1. Блокаторы синтеза кортизола.** Для консервативного лечения БК могут быть использованы лекарственные средства, действие которых направлено на блокаду синтеза кортизола, рецепторов к этому гормону, а также препараты центрального действия [29]. Целью проводимой терапии является снижение выработки надпочечниками кортизола, что приводит к снижению его содержания в крови и моче. Препараты, которые блокируют рецепторы к кортизолу или снижают его синтез, нивелируют нежелательные эффекты гиперкортицизма, но не оказывают значимого действия на прогрессирующее изменение размеров аденомы гипофиза [34]. В связи с этим данное направление лечения является временным, его целесообразно использовать для предоперационной подготовки или в составе комплексной терапии вместе с лучевой терапией [13].

Фармакологические агенты снижают секрецию глюкокортикоидов путем прямой блокады цитохрома

P450. К данной группе препаратов относят кетоконазол, метирапон, хлодитан, этомидат. Кетоконазол, который часто используют в качестве противогрибкового препарата, способствует блокированию ряда эниматических систем (цитохрома P450, 11b и 17a-гидроксилазы и др.). Для получения эффекта ингибирования синтеза кортизола необходимо принимать высокие дозы (до 1200 мг в сутки), которые могут приводить к развитию нежелательных явлений (аллергические реакции, гинекомастия, гепатотоксичность) [19].

Снижение уровня кортизола в крови у 75 % пациентов можно добиться использованием метирапона в суточной дозе 250–750 мг. Действие этого препарата связано с ингибирующим влиянием на систему цитохрома P450c11. Побочные действия метирапона являются дозозависимыми и характеризуются умеренным минералокортикоидным действием за счет накопления предшественников синтеза альдостерона, гирсутизмом у женщин, головокружением, тошнотой и отеками [39].

Хлодитан (митотан) в терапевтических дозах приводит к атрофическим процессам в сетчатой и пучковой зонах кортикального слоя надпочечников, что представляет интерес при лечении злокачественных заболеваний. Прием препарата в суточной дозе 500–3000 мг/сут позволяет достичь ремиссии более чем у 75 %, но часто сопровождается побочными реакциями (различные проявления желудочной диспепсии, диарея, кожные аллергические реакции, нарушения липидного обмена) [14,34].

Применение этомидата в терапевтических дозах (парентеральное введение 0,04–0,05 мг/кг/ч) способствует блокаде 11b-гидроксилазы, более высокие дозы сопровождаются выраженным седативным действием [34].

**2. Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов (GR).** Второй группой фармакологических препаратов, которые могут быть использованы для лечения БК, являются модуляторы GR. Рецепторы второго типа GR-II могут быть блокированы мифепристоном в дозе 6–25 мг/кг/сут. Таким образом может значительно снижаться биологическое действие не только кортизола, но и половых гормонов (андрогенов, прогестерона). Сродство мифепристона к GR-II во много раз превышает таковое как для природных, так и синтетических глюкокортикоидов [33]. В связи с действием на рецепторный аппарат при отсутствии влияния на синтез стероидов корой надпочечников, что наблюдается при БК, происходит повышение содержания в крови кортизола и АКТГ, а также наблюдаются изменения в организме, характерные для гиперальдостеронизма (гипокалиемия и задержка жидкости).

**3. Блокаторы серотониновых рецепторов.** Ципрогептадин является блокатором серотониновых рецепторов. Он оказывает ингибирующее действие на уровне гипоталамуса на секрецию АКТГ.

Несмотря на кратковременный терапевтический эффект, ципрогептадин с успехом применяют для подготовки больных, страдающих БК, к операции на гипофизе или надпочечниках [36]. При этом удается сравнительно быстро достичь улучшения показателей метаболизма и клинического состояния больных. Лечение ципрогептадином показано у беременных с БК и у детей с этой патологией при подготовке их к гипофизэктомии

[20]. Кроме этого, лечение ципрогептадином показано больным, страдающим синдромом Нельсона [17]. Положительный эффект у таких больных свидетельствует о прямом (а не только опосредованно через гипоталамус) влиянии ципрогептадина на макроаденому гипофиза [36]. Недавно установлено, что ритансерин, являющийся мощным селективным антагонистом серотониновых рецепторов типа 2, приводит к нормализации секреции АКТГ и экскреции свободного кортизола у больных, страдающих БК [11].

Метерголин (производное спорыньи), обладающий антисеротониновой и дофаминергической активностью, снижает секрецию АКТГ как у практически здоровых лиц, так и у лиц, страдающих болезнью Аддисона, БК [6].

Парлодел (бромкриптин, бромэргон, абергин), агонист дофаминовых рецепторов, в дозе 2,5–7,0 мг/сут применяют для лечения БК, хотя эффективность такой терапии невелика [22].

Вальпроат натрия вызывает клиническую ремиссию как у пациентов с БК, так и у больных с синдромом Нельсона. Его действие обусловлено ингибирующим влиянием на трансаминазу  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, что приводит к повышению концентрации в гипоталамусе. Не исключается также, что влияние вальпроата натрия на ингибирование секреции кортиколиберина осуществляется посредством блокады репоглощения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты клетками гипоталамуса [30]. Являясь одним из важнейших нейротрансмиттеров ЦНС,  $\gamma$ -аминомасляная кислота ингибирует секрецию кортиколиберина и, соответственно, АКТГ. Вальпроат натрия назначают в дозе 200 мг 3 раза в день. При этом отмечают снижение содержания АКТГ в плазме и уменьшение экскреции 17-ОКС, свободного кортизола и 17-КС с мочой [12].

4. *Препараты центрального действия* являются основными в фармакологическом лечении гормонально активных опухолевых заболеваний гипофиза. Действие этой группы лекарственных средств связано с модуляцией гормонов, оказывающих наибольшее влияние на функциональное состояние гипофиза – соматостатина и дофамина. Действие соматостатина связано со снижением секреции тропных гормонов передней доли гипофиза путем активации процессов апоптоза [40].

Исследования последних лет показали наличие 5 подтипов соматостатиновых рецепторов в различных органах и тканях (SSTR). В кортикотропине в 90 % случаев наблюдается экспрессия рецепторов серотонина и дофамина. В исследовании D. Batista et al. [38] показано, что при сравнении экспрессии различных подтипов рецепторов соматостатина и дофамина в клетках кортикотропином и эктопических АКТГ-продуцирующих образований чаще преобладала экспрессия соматостатиновых рецепторов V (90 %), II (70 %) и I (60 %) типов. Два и более типов рецепторов экспрессировались в 81 % случаев кортикотропином и 50 % эктопических опухолей.

Селективные агонисты дофаминергических рецепторов 2 типа способствуют снижению уровня кортизола в крови и моче почти у 40 % больных с кортикотропиномой [34]. У данной категории пациентов возможно применение каберголина на протяжении длительного времени в постепенно возрастающей дозе с 1 мг до 7 мг в неделю [34]. Препараты центрального действия показаны в случае рецидивов БК после оперативного

лечения. Среди побочных эффектов следует указать артериальную гипотензию, хотя в сравнении с другими средствами для лечения БК эта группа переносится значительно лучше.

Наибольшим средством к SSTR5 обладает пасиреотид (сигнифор) [40,43]. Уже через 3 дня от начала лечения этим препаратом отмечено достоверное снижение в крови уровня АКТГ и кортизола у больных с БК. У большинства пациентов снижение уровня кортизола или достижение нормальных значений сопровождалось частичной реверсией клинических проявлений гиперкортицизма (нормализацией артериального давления, снижением массы тела и др.) [2]. При оценке содержания кортизола в слюне пациентов с гиперкортицизмом в процессе лечения пасиреотидом отмечено достоверное его снижение через 5 суток от начала терапии, эффект увеличивался к концу 2 недели лечения, что также сопровождалось существенным уменьшением объема опухолевого образования в гипофизе [2]. Среди побочных эффектов пасиреотида следует отметить головную боль, диспепсические явления, образование камней в желчном пузыре, гепатотоксичность и нарушения сосудистого тонуса [23]. В связи с блокадой соматостатиновых рецепторов 5 типа в поджелудочной железе пасиреотид снижает секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, а также опосредуемую инкретинами [25,26], что характеризуется гипергликемией в первые дни лечения пасиреотидом. В связи с этим, в некоторых случаях лечение пасиреотидом требует назначения сахароснижающей терапии метформином и/или препаратами, оказывающими влияние на систему инкретин [42]. Пасиреотид показан в случае невозможности радикального хирургического лечения, неэффективности других консервативных методов лечения, рецидивов БК, непереносимости других препаратов, в составе комплексной терапии, при подготовке к хирургическому лечению. Пасиреотид вводят подкожно в дозе 600 мкг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 900 мкг 2 раза в сутки или снижена до 300 мкг 2 раза в сутки [27].

## Выводы

1. Лечение БК представляет собой сложную проблему, решение которой зависит от нескольких факторов (тяжесть состояния, размеры опухоли, уровень гормонов в крови, наличие сопутствующей патологии и др.).

2. В настоящее время доступно несколько подходов к лечению: от консервативного с использованием современных достаточно эффективных препаратов до радикального хирургического, когда есть необходимость удаления опухолевого образования. Наиболее эффективным препаратом для консервативного лечения болезни Кушинга является пасиреотид, который позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии и уменьшения размеров опухолевого образования.

## Список литературы

- [1] Діагностика та нейрохірургічне лікування хвороби Кушинга / О.М. Гук, О.М. Возняк, М.О. Гук та ін. // Український нейрохірургічний журнал. – 2011. – №3. – С. 4–9.

- [2] A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease / A. Colao, S. Petersenn, J. Newell-Price et al. // *N.Engl.J.Med.* – 2012. – Vol. 366. – №10. – P. 914–924.
- [3] Datta J. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: An Evidence-Based Approach / J. Datta, R.E. Roses // *Surgical Oncology Clinics*. – 2016. – Vol. 25(1). – P. 153–170.
- [4] Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts / D.N. Paduraru, A. Nica, M. Carsote, A. Valea // *J.Med.Life.* – 2016. – Vol. 9. – №4. – P. 334–341.
- [5] Ammini A.C. Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience / A.C. Ammini, N. Tandon, N. Gupta // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18. – №1. – P. 99–105.
- [6] Aptamer-based molecular recognition of lysergamine, metergoline and small ergot alkaloids / E. Rouah-Martin, J. Mehta, B. van Dorst et al. // *J.Int.J.Mol.Sci.* – 2012. – Vol. 13. – №12. – P. 17138–17159.
- [7] Buchfelder M. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Pituitary Adenomas / M. Buchfelder, S.M. Schlafler // *Front Horm. Res.* – 2016. – Vol. 45. – P. 121–132.
- [8] Chabre O. Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy / O. Chabre // *Presse Med.* – 2014. – Vol. 43. – №1. – P. 376–392.
- [9] Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease / F. Esposito, J.R. Dusick, P. Cohan et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2006. – Vol. 91. – №1. – P. 7–13.
- [10] Cushing's syndrome. II. New forms of treatment / M.O. van Aken, R.A. Feelders, A.J. van der Lely et al. // *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* – 2006. – Vol. 150. – P. 2365–2369.
- [11] Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease / N. Sonino, G.A. Fava, F. Fallo et al. // *Pituitary.* – 2000. – Vol. 3. – №2. – P. 55–59.
- [12] Failure of long-term therapy with sodium valproate in Cushing's disease / A. Colao, R. Pivonello, F.S. Tripodi et al. // *J.Endocrinol.Invest.* – 1997. – Vol. 20. – №7. – P. 387–392.
- [13] Fleseriu M. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies / M. Fleseriu, F. Castinetti // *Pituitary.* – 2016. – Vol. 19. – №6. – P. 643–653.
- [14] Gardner D. Greenspan's basic and clinical endocrinology / D. Gardner, D. Shoback. – N. Y.: McGraw-Hill, 2007. – P. 156–165.
- [15] Hammer G.D. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results / G.D. Hammer, J.B. Tyrrell, K.R. Lamborn // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2004. – Vol. 89. – №12. – P. 6348–6357.
- [16] Höybye C. Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases / C. Höybye, E. Grenbäck, M. Thorén // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100. – №4. – P. 634–638.
- [17] Jialal I. Cyproheptadine therapy in Cushing's disease and Nelson's syndrome / I. Jialal, N.L. Pillay // *S.Afr.Med.J.* – 1980. – Vol. 57. – №9. – P. 305–307.
- [18] Juszcak A. The management of Cushing's disease – from investigation to treatment / A. Juszcak, A. Grossman // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64. – №2. – P. 166–174.
- [19] Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease / F. Castinetti, I. Morange, P. Jaquet et al. // *Eur.J.Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – №1. – P. 91–99.
- [20] Khir A.S. Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease / A.S. Khir, J. How, P.D. Bewsher // *Eur.J.Obstet. Gynecol.Reprod.Biol.* – 1982. – Vol. 13. – №6. – P. 343–347.
- [21] Laway B.A. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management / B.A. Laway, S.A. Mir // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 996–1004.
- [22] Long-term quiescence of ectopic Cushing's syndrome caused by pulmonary neuroendocrine tumor (typical carcinoid) and tumorlets: spontaneous remission or therapeutic effect of bromocriptine? / G. Francia, M.V. Davi, E. Montresor et al. // *J.Endocrinol.Invest.* – 2006. – Vol. 29. – №4. – P. 358–362.
- [23] Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial / S. Petersenn, L.R. Salgado, J. Schopohl // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 57. – №1. – P. 156–165.
- [24] Loriaux D.L. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome / D.L. Loriaux // *N.Engl.J.Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1451–1459.
- [25] Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide / Y. Reznik, J. Bertherat, F. Borson-Chazot et al. // *Diabetes Metab.* – 2013. – Vol. 39. – №1. – P. 34–41.
- [26] Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study / A. Breitschaft, K. Hu, K. Hermosillo Resendiz et al. // *Diabetes Res.Clin.Pract.* – 2014. – Vol. 103. – №3. – P. 458–465.
- [27] Medical therapy with pasireotide in recurrent Cushing's disease: experience of patients treated for at least 1 year at a single center / C.G. Yedinak, S. Hopkins, J. Williams et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – P. 35–38.
- [28] Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease / D. Ferone, C. Pivonello, G. Vitale et al. // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 46. – №2. – P. 181–198.
- [29] Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review / M.E. Molitch // *J.A.M.A.* – 2017. – Vol. 317. – №5. – P. 516–524.
- [30] Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease / A. Gil-Cárdenas, M.F. Herrera, A. Díaz-Polanco, et al. // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141. – №2. – P. 147–151.
- [31] Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome / M. Raffaelli, C. De Crea, G. D'Amato et al. // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161. – №1. – P. 264–271.
- [32] Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas / D.A. Wattson, S.K. Tanguturi, D.Y. Spiegel et al. // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* – 2014. – Vol. 90. – №3. – P. 532–539.
- [33] Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome / X. Bertagna, C. Bertagna, M.H. Laudat et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 1986. – Vol. 63. – №3. – P. 639–643.
- [34] Praw S.S. Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings / S.S. Praw, A.P. Heaney // *Int.J.Gen.Med.* – 2009. – Vol. 2. – P. 209–217.
- [35] Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent Cushing disease after transsphenoidal surgery / M. Bodaghabadi, H. Riazi, S. Aran et al. // *J.Neuro.Surg.* – 2014. – Vol. 75. – №2. – P. 91–97.
- [36] Schteingart D.E. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome / D.E. Schteingart // *Expert Opin.Emerg.Drugs.* – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 661–671.
- [37] Sharma S.T. An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome / S.T. Sharma // *Endocr.Pract.* – 2017. – Vol. 23. – №6. – P. 726–737.
- [38] The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropic secretion in human corticotroph pituitary adenomas / D.L. Batista, X. Zhang, R. Gejman et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2006. – Vol. 91. – №11. – P. 4482–4488.
- [39] The first description of metyrapone use in severe Cushing Syndrome due to ectopic ACTH secretion in an infant with immature sacrococcygeal teratoma. Case Report / M. Wojcik, A. Kalicka-Kasperczyk, T. Luszczawska-Kutrzeba, et al. // *Neuro Endocrinol.Lett.* – 2015. – Vol. 36. – №7. – P. 653–655.
- [40] Theodoropoulou M. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice / M. Theodoropoulou, G.K. Stalla // *Front.Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 34. – №3. – P. 228–252.
- [41] Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement / B.M. Biller, A.B. Grossman, P.M. Stewart et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2008. – Vol. 93. – №7. – P. 2454–2462.
- [42] Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations / L. Trementino, M. Cardinaletti, C. Concettoni et al. // *Pituitary.* – 2015. – Vol. 18. – №3. – P. 359–365.
- [43] Van Der Hoek J. Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas / J. Van Der Hoek, S.W. Lamberts, L. Hofland // *J.Eur.J.Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. – Suppl. 1. – P. 45–51.

## References

- [1] Guk, A. N., Voznyak, A. M., Guk, N. A., Pazyuk, V. A., Chuvashova, O. Yu., Salnikova, E. S., et al. (2011) Diagnostics and neurosurgical treatment of Cushing's disease. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*, 3, 4–9 [in Ukrainian].
- [2] Colao, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., Findling, J. W., Gu, F., Maldonado, M., et al. (2012) A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine*, 366(10), 914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
- [3] Datta, J., & Roses, R. E. (2016) Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: An Evidence-Based Approach. *Surgical Oncology Clinics*, 25(1), 153–170. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.011.
- [4] Paduraru, D. N., Nica, A., Carsote, M., & Valea, A. (2016) Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts. *Journal of Medicine and Life*, 9(4), 334–341.
- [5] Ammini, A. C., Tandon, N., Gupta, N., Bhalla, A. S., Devasenaspathy, K., Kumar, G., et al. (2014) Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(1), 99–105. doi: 10.4103/2230-8210.126586.
- [6] Rouah-Martin, E., Mehta, J., van Dorst, B., de Saeger, S., Dubrueil, P., Maes, B. U., et al. (2012) Aptamer-based molecular recognition of lysergamine, metergoline and small ergot alkaloids. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 17138–17159. doi: 10.3390/ijms131217138.
- [7] Buchfelder, M., & Schlafler, S. M. (2016) Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Pituitary Adenomas. *Frontiers of Hormone Research*, 45, 121–132. doi: 10.1159/000442328.
- [8] Chabre, O. (2014) Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. *La Presse Médicale*, 43(1), 376–392. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.001.
- [9] Esposito, F., Dusick, J. R., Cohan, P., Mofkhar, P., McArthur, D., Wang, C., et al. (2006) Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(1), 7–13. doi: 10.1210/jc.2005-1204.



- [10] Van Aken, M. O., Feelders, R. A., van der Lely, A. J., Romijn, J. A., Lamberts, S. W., & de Herder, W. W. (2006) Cushing's syndrome. II. New forms of treatment. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 2365–2369.
- [11] Sonino, N., Fava, G. A., Fallo, F., Franceschetto, A., Belluardo, P., & Boscaro, M. (2000) Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease. *Pituitary*, 3(2), 55–59. doi: 10.1023/A:1009986822146.
- [12] Colao, A., Pivonello, R., Tripodi, F. S., Orio, F. Jr., Ferone, D., Cerbone, G., et al. (1997) Failure of long-term therapy with sodium valproate in Cushing's disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 20(7), 387–392. doi: 10.1007/BF03347989.
- [13] Fleseriu, M. & Castinetti, F. (2016) Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*, 19(6), 643–653. doi: 10.1007/s11102-016-0742-1.
- [14] Gardner, D., & Shoback, D. (2007) Greenspan's basic and clinical endocrinology. New York: McGraw-Hill.
- [15] Hammer, G. D., Tyrrell, J. B., Lamborn, K. R., Applebury, C. B., Hannegan, E. T., Bell, S., et al. (2004) Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(12), 6348–6357. doi: 10.1210/jc.2003-032180.
- [16] Höybye, C., Grenbäck, E., Thorén, M., Hulting, A. L., Lundblad, L., von Holst, H., & Anggård, A. H. (2004) Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery*, 100(4), 634–638. doi: 10.3171/jns.2004.100.4.0634.
- [17] Jialal, I., & Pillay, N. L. (1980). Cyproheptadine therapy in Cushing's disease and Nelson's syndrome. *South African Medical Journal*, 57(9), 305–307.
- [18] Juszcak, A., & Grossman, A. (2013) The management of Cushing's disease – from investigation to treatment. *Endokrynologia Polska*, 64(2), 166–174.
- [19] Castinetti, F., Morange, I., Jaquet, P., Conte-Devolx, B., & Brue, T. (2008) Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 91–99. doi: 10.1530/EJE-07-0514.
- [20] Khir, A. S., How, J., & Bewsher, P. D. (1982) Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 13(6), 343–347.
- [21] Laway, B. A., & Mir, S. A. (2013) Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(6), 996–1004. doi: 10.4103/2230-8210.122608.
- [22] Francia, G., Davi, M. V., Montesor, E., Colato, C., Ferdeghini, M., & Lo Cascio, V. (2006) Long-term quiescence of ectopic Cushing's syndrome caused by pulmonary neuroendocrine tumor (typical carcinoid) and tumoretlets: spontaneous remission or therapeutic effect of bromocriptine? *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(4), 358–362. doi: 10.1007/BF03344109.
- [23] Petersenn, S., Salgado, L. R., Schopohl, J., Portocarrero-Ortiz, L., Arnaldi, G., Lacroix, A., et al. (2017) Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine*, 57(1), 156–165. doi: 10.1007/s12020-017-1316-3.
- [24] Loriaux, D. L. (2017) Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 376(15), 1451–1459. doi: 10.1056/NEJMr1505550.
- [25] Reznik, Y., Bertherat, J., Borson-Chazot, F., Brue, T., Chanson, P., Cortet-Rudelli, C., et al. (2013) Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes & Metabolism*, 39(1), 34–41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005.
- [26] Breitschaft, A., Hu, K., Resendiz, K. H., Darstein, C., & Golor, G. (2014) Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(3), 458–465. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.011.
- [27] Yedinak, C. G., Hopkins, S., Williams, J., Ibrahim, A., Schultz Cetas, J., & Fleseriu, M. (2017) Medical therapy with pasireotide in recurrent Cushing's disease: experience of patients treated for at least 1 year at a single center. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 35–38. doi: 10.3389/fendo.2017.00035.
- [28] Ferone, D., Pivonello, C., Vitale, G., Zatelli, M. C., Colao, A., & Pivonello, R. (2014) Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease. *Endocrine*, 46(2), 181–198. doi: 10.1007/s12020-013-0098-5.
- [29] Mollitch, M. E. (2017) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *J.A.M.A.*, 317(5), 516–524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
- [30] Gil-Cárdenas, A., Herrera, M. F., Díaz-Polanco, A., Rios, J. M., & Pantoja, J. P. (2007) Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*, 141(2), 147–151. doi: 10.1016/j.surg.2006.12.003.
- [31] Raffaelli, M., De Crea, C., D'Amato, G., Gallucci, P., Lombardi C. P., & Bellantone, R. (2017) Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. *Surgery*, 161(1), 264–271. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.042.
- [32] Wattson, D. A., Tanguturi, S. K., Spiegel, D. Y., Niemiorko, A., Biller, B. M., Nachtigall, L. B., et al. (2014) Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 90(3), 532–539. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
- [33] Bertagna, X., Bertagna, C., Laudat, M. H., Husson, J. M., Girard, F., & Luton, J. P. (1986) Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63(3), 639–643. doi: 10.1210/jcem-63-3-639.
- [34] Praw, S. S., & Heaney, A. P. (2009) Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *International Journal of General Medicine*, 2, 209–217. doi: https://doi.org/10.2147/IJGM.S7545.
- [35] Bodaghabadi, M., Riaz, H., Aran, S., Bitaraf, M. A., Alikhani, M., Alahverdi, M., et al. (2014) Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent Cushing disease after transsphenoidal surgery. *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*, 75(2), 91–97. doi: 10.1055/s-0033-1345688.
- [36] Scheingart, D. E. (2009) Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 14(4), 661–671. doi: 10.1517/14728210903413522.
- [37] Sharma, S. T. (2017) An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome. *Endocrine practice*, 23(6), 726–737. doi: 10.4158/EP161721.RA.
- [38] Batista, D. L., Zhang, X., Gejman, R., Ansell, P. J., Zhou, Y., Johnson, S. A., et al. (2006) The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropic secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4482–4488. doi: 10.1210/jc.2006-1245.
- [39] Wojcik, M., Kalicka-Kasperczyk, A., Luszczawska-Kutrzeba, T., Balwiercz, W., & Starzyk, J. B. (2015) The first description of metyrapone use in severe Cushing Syndrome due to ectopic ACTH secretion in an infant with immature sacrococcygeal teratoma. *Case Report. Neuro endocrinology letters*, 36(7), 653–655.
- [40] Theodoropoulou, M., & Stalla, G. K. (2013) Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Frontiers in neuroendocrinology*, 34(3), 228–252. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005.
- [41] Biller, B. M., Grossman, A. B., Stewart, P. M., Melmed, S., Bertagna, X., Bertherat, J., Bertherat, J., et al. (2008) Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(7), 2454–2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734.
- [42] Trementino, L., Cardinaletti, M., Concettoni, C., Marcelli, G., Boscaro, M., & Arnaldi, G. (2015) Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations. *Pituitary*, 18(3), 359–365. doi: 10.1007/s11102-014-0582-9.
- [43] Van Der Hoek, J., Lamberts, S. W., & Hofland, L. (2007) Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*, 156(1), 45–51. doi: 10.1530/eje.1.02350.

#### Сведения об авторах:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Соловьяк А. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Відомості про авторів:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Солов'як О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Kadzharian V. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases-1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Soloviyuk O. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases-1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 19.10.2017



# The pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease (a literature review)

T. M. Boychuk<sup>1</sup>, A. I. Gozhenko<sup>2</sup>, N. D. Filipets<sup>1</sup>, V. M. Khodorovskyy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, <sup>2</sup>State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa

**Aim** – compilation of scientific data on the pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease.

Although the general pathophysiological picture and the main clinical and laboratory signs of renal damage or comorbid conditions causing CKD have been established, the research of the gradual nephron death mechanisms are still very actual. To date it is unknown why kidney injury initially causes reversible changes, but with the passing of time irreversible acute renal insufficiency occurs or chronic process develops. Broadening pathogenesis knowledge is an important step toward improving early diagnosis and treatment of acute and chronic kidney injury for the maximal postponement of end-stage renal disease. We have analyzed available scientific literature for the past 5 years that allows formulating the modern concept of the general pattern and the key links in the mechanisms of kidney dysfunction and loss of nephrons homeostatic functions. The results, shown in our own experiments, demonstrate the influence of ATP-dependent potassium ( $K_{ATP}$ ) channel activator flocalin on renal. Defined nephroprotective effects of flocalin on tubular and glomerular parts indicate the pathogenetic role of  $K_{ATP}$  channels and importance of their pharmacological activation during acute and chronic kidney injury.

**Conclusions.** Regardless of its etiology acute injury of the nephrocytes proceeds through several mechanisms. The initial compensatory effects of these mechanisms can change to irreversible destructive influence that finally results in reduction in the number of the functioning nephrocytes, chronic kidney disease formation and terminal renal insufficiency. Despite intensive research of pathogenesis and continuous search for the new markers of acute and chronic kidney injury the causes of kidney pathology progression have not been fully disclosed yet. The important medical, social and economic aspects of renal diseases substantiate perspective of the key links further study that form a universal pathophysiological picture and facilitate the pathogenetic directions of pharmacological nephroprotection improvement.

**Key words:**

acute kidney injury, chronic kidney disease, pathologic processes.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 259–264

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125355

E-mail:  
filipec.natalja@  
bsmu.edu.ua

## Патогенетичні механізми гострого пошкодження та хронічної хвороби нирок (огляд літератури)

Т. М. Бойчук, А. І. Гоженко, Н. Д. Філіпец, В. М. Ходоровський

**Мета роботи** – узагальнення наукових даних щодо патогенетичних механізмів гострого пошкодження та хронічної хвороби нирок.

Попри визнання загальної патофізіологічної картини, основних клініко-лабораторних ознак пошкодження нирок чи коморбідних станів, що призводять до прогресування нефрологічної патології, не втрачають актуальності дослідження механізмів, котрі спрямовані на поступову загибель нефронів. Досі не з'ясованим залишається питання: чому при пошкодженні нирок спочатку викликають зворотні зміни, але надалі невідворотно виникає гостра ниркова недостатність або розвивається хронічний процес. Розширення уявлень про патогенез є важливим напрямом удосконалення ранньої діагностики, лікування гострого та хронічного пошкодження нирок для максимального відтермінування термінальної ниркової недостатності. Проаналізували доступну наукову літературу за останні 5 років, що дає змогу сформувати сучасні уявлення про загальні закономірності та ключові ланки механізмів розвитку дисфункції нирок і втрати гомеостатичної функції нефронів. Наведені результати власних досліджень впливу на нирки вітчизняного активатора АТФ-залежних калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів флокаліну. Виявлені нефропротекторні ефекти флокаліну в каналцевому та клубочковому відділах вказують на патогенетичну участь  $K_{ATP}$  каналів і на доцільність їхньої фармакологічної активації при гострому та хронічному пошкодженні нирок.

**Висновки.** Незалежно від етіології, слідом за гострим пошкодженням нефроцитів виникає низка механізмів, їхні початкові компенсаторні ефекти можуть змінюватися на незворотні руйнівні впливи, кінцевим результатом яких є зменшення кількості нефронів, що функціонують, формування хронічної хвороби нирок і термінальної ниркової недостатності. Незважаючи на інтенсивне вивчення патогенезу і безперервний пошук нових маркерів гострого та хронічного пошкодження нирок, причини закономірного прогресування нефрологічної патології ще остаточно не розкриті. Важливі медико-соціальні та економічні аспекти захворювань нирок обґрунтовують перспективність досліджень ключових ланок процесів, що формують універсальну патофізіологічну картину, сприяють удосконаленню патогенетичних напрямів медикаментозної нефропротекції.

**Ключові слова:**

гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок, патологічні процеси.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 259–264

## Патогенетические механизмы острого повреждения и хронической болезни почек (обзор литературы)

Т. Н. Бойчук, А. И. Гоженко, Н. Д. Филипец, В. Н. Ходоровский

**Цель работы** – обобщение научных данных, касающихся патогенетических механизмов острого повреждения и хронической болезни почек.

**Ключевые слова:**

острое повреждение почек, хроническая болезнь почек патологические процессы.

Несмотря на всеобщее признание патофизиологической картины, основных клинико-лабораторных признаков повреждения почек или коморбидных состояний, способствующих прогрессированию нефрологической патологии, актуальными являются исследования механизмов, направленных на постепенную гибель нефронов. До сих пор остается открытым вопрос: почему при повреждении почек изначально возникают обратимые изменения, но в дальнейшем формируется острая почечная недостаточность или хронический процесс. Расширение представлений о патогенезе – важное направление совершенствования ранней диагностики и лечения острого и хронического повреждения почек для максимальной отсрочки терминальной почечной недостаточности. Проанализирована доступная научная литература за последние 5 лет, позволяющая сформировать современные представления об общих закономерностях и ключевых звеньях механизмов развития дисфункции почек и потери гомеостатической функции нефронов. Приведены результаты собственных исследований влияния на почки отечественного активатора АТФ-зависимых калиевых ( $K_{ATP}$ ) каналов флокалина. Выявленные нефропротективные эффекты флокалина в канальцевом и клубочковом отделах указывают на патогенетическую роль  $K_{ATP}$  каналов и целесообразность их фармакологической активации при остром и хроническом повреждении почек.

**Выводы.** Независимо от этиологии, вслед за острым повреждением нефроцитов возникает ряд механизмов, начальные компенсаторные эффекты которых могут изменяться на необратимые разрушительные влияния, конечным исходом которых является уменьшение количества функционирующих нефронов, формирование хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности. Несмотря на интенсивное изучение патогенеза и непрерывный поиск новых маркеров острого и хронического повреждения почек, причины закономерного прогрессирования нефрологической патологии окончательно не раскрыты. Важные медико-социальные и экономические аспекты заболеваний почек обосновывают перспективность исследований ключевых звеньев процессов, которые формируют универсальную патофизиологическую картину и способствуют совершенствованию патогенетических подходов современной медикаментозной нефропротекции.

Unfavourable epidemiological indices and a limited arsenal of medicinal renal protection are the subject of great interest in scientific research; this in turn broadens the knowledge of pathogenetic mechanisms of renal injury. The urgency of the issue is largely due to the natural progression of nephrological pathology and, accordingly, the need for early suppression of new chains of damage involvement in the renal failure formation. In addition, analysis of available modern data supplements the primary mechanisms of kidneys homeostatic ability disturbance and outlines new directions of nephroprotection.

**Aim:** compilation of scientific data on the pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease.

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of critical conditions and chronic somatic diseases, which increases mortality and is a consequence of both direct nephrotoxic agents action and other secondary pathogenetic factors. Rapid progressive deterioration of kidney functions leads to various homeostatic disorders, primarily to water-electrolyte imbalance. AKI is clinically defined as an abrupt decline in renal function with a rapid (during 48 hours) absolute increase in serum creatinine level up to 0.3 mg/dL (26.4  $\mu$ mol/L) and more, relative increase in serum creatinine level up to 50 % and more or oliguria less than 0.5 ml/kg/h during 6 hours and longer. These criteria are likely to be revised in the future because new genetic markers and biomarkers of tubular and glomerular injury have been identified, namely interleukin-18 (IL-18) of urine, neutrophilic gelatin-associated lipocalin (NGAL) of urine and plasma, cystatin C, kidney injury molecule-1 (KIM-1) [1,2].

According to pathophysiological mechanisms of development there are three categories of AKI: prerenal, renal and postrenal [3]. Prerenal injury is not associated with the pre-existing structural pathology in kidneys, but it's actually a functional response to renal hypoperfusion. The latter occurs in any diseases or pathologic conditions with hypovolemia, low cardiac output, systemic vasodilation and decrease of blood pressure (BP) or renal vasoconstriction, that further leads to hypoxic damage of renal parenchyma.

The adequate therapeutic tactics in prerenal AKI aims to normalize renal blood flow with regard to the initial etiologic factor of hypoperfusion.

Postrenal kidney injury is a result of the mechanical obstruction of upper or lower urinary tract, which at the very beginning leads to the increase of pressure inside the tubules and reduction of glomerular filtration rate (GFR). In the structure of AKI its rate is less than 5 %.

Unlike pre- and postrenal AKI, renal injury occurs on the ground of pre-existing acute and mainly prolonged intrarenal pathology. In this connection, the removal of etiologic agents won't always lead to the renal functions normalization. So, renal AKI may be a consequence of various etiology glomerular apparatus damage, as well as tubular lesion resulting from continual renal ischemia or endogenous and exogenous toxicants, or acute pathology of interstitium (acute nephritis) in allergic, infectious, infiltrative processes etc. There are also vascular causes of renal injury like large vessels pathology (bilateral renal artery stenosis, renal vein thrombosis) and microcirculation disturbances (vasculitis, atheroembolic renal disease, thrombotic microangiopathies etc.).

Thus, about 90 % of renal AKI causes are ischemia, nephrotoxins or combined influence of both agents. Renal AKI rate is 2–5 % in the total number of hospitalized patients and 10–15 % among the intensive care unit patients. The in-hospital AKI is characterized by unfavorable prognosis and high case fatality rate – up to 50–70 % that hasn't changed significantly for the last decades. In the majority of patients who survive the renal functions improve, but they never normalize and more often transform into chronic kidney disease (CKD) [4].

In clinical practice the number of primary toxic renal injury makes 50 % of all AKI and CKD cases. The cells of the tubular part of nephron are extremely sensitive to the toxin mediated injury due to a long-lasting contact with circulating chemical compounds and their high concentration in the tubulocytes because of reabsorption and secretion processes. Renal blood flow intensity, hypersensitivity of renal vessels to imbalance between vasoconstrictors and

vasodepressors, high ability of toxicants to biotransformation in renal epithelium cells with the formation of active intracellular and circulating metabolites are also significant. There's a generally accepted opinion that the toxin (or its metabolite) initiates its own destructive action by linking with biologically important cellular macromolecules or by the active forms of oxygen production. In both cases the activity of macromolecules (plasmatic membrane proteins and lipids, nuclei, lysosomes, mitochondria) is disturbed that finally results in tubular cells injury [5,6].

Mitochondria, the key generators of cellular ATP often become toxins' critical target [7,8]. Violation of oxidative phosphorylation and ATP insufficiency results in the change of the cellular ion balance with lowering of intracellular  $K^+$ , rising of  $Na^+$  content and membrane depolarization. At the same time there is an increase of free cytosol  $Ca^{2+}$  that can occur both at early and late stages of cellular damage and is a decisive factor for cellular destruction. The increased  $Ca^{2+}$  content activates calcium-dependent neutral proteases (calpains), which take part in intracellular proteolysis. The intensification of lipid peroxide oxidation processes and formation of its final products activate other enzymes responsible for cell destruction (phospholipase A2 etc.). These enzymes hydrolyze cellular membrane phospholipids and intracellular cysteine proteases (caspases), the key components of apoptosis [9]. Hydrolysis of the membrane substrate causes elevation of extracellular chlorine ions inflow that accelerates terminal swelling of cells.

Nephrotoxic agents can cause various clinical variants of renal injury, particularly acute tubular necrosis, acute or chronic interstitial nephritis, medullary (papillary) renal necrosis, glomerulonephritis, membranous nephropathy and further lead to arterial hypertension [10].

The mechanism of AKI development is complicated and in most cases combines toxic, immunoallergic renal parenchyma damage and obligatorily hemodynamic disturbance with kidney hypoxia. In medical practice this pathology can be caused by antibacterial drugs: antibiotics (aminoglycosides, cephalosporins, penicillins, polymyxins), sulphanimidates (sulfadimezine, sulfadimethoxine), fluoroquinolones (norfloxacin), cytostatics (doxorubicin, cisplatin, methotrexate, nitrosourea derivatives), radiocontrast substances (iohexol), immunosuppressors (cyclosporine A), antiviral drugs (acyclovir, valacyclovir, foscarnet), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (indometacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, acetylsalicylic acid, acetaminofen), angiotensin-convertive enzyme (ACE) inhibitors (captopril, enalapril, lisinopril), angiotensin II (Ang II) receptor blockers (losartan), and some other medical drugs – lovastatin, mannitol, penicillamine, thiazide diuretics [11,12]. The nephrotoxic effect is well known for different exogenous chemical agents, particularly salts of heavy metals (mercury, cadmium, cobalt), organic solvents (ethers, ketones, nitro compounds), and also endogenous compounds like myoglobin, hemoglobin, calcium ions, uric acid, oxalates, cystine, homocysteine [13,14]. Aminoglycoside antibiotics and radiocontrast agents are more often associated with nephrotoxic injury among hospitalized patients. Intravenous contrast agents can cause AKI not more than in 5 % of cases but this rate can rise to 50 % in risk factors presence which are CKD, diabetes mellitus, heart failure, usage of nephrotoxic drugs, hypovolemia [15].

Nephrotoxic substances are characterized by selectivity of different nephron parts or renal vessels damage. Thus, NSAIDs, ACE inhibitors, cyclosporine A and radiocontrast dye induce vasoconstriction, so they can cause hemodynamic-induced AKI. Interferon-alpha and penicillamine cause glomerular damage. Aminoglycosides, cadmium chloride and potassium dichromate damage S1 and S2 segments of the proximal tubules, and cisplatin and mercuric chloride destruct S3 segment. Cephalosporins, cadmium chloride and NSAIDs initiate inflammatory reaction in the interstitium while acetaminofen leads to renal papillary necrosis.

Nephrotoxins can decrease GFR by one or several mechanisms which are renal vasoconstriction; obstruction as a consequence of drug precipitation or endogenous substance inside of the renal medullary collecting ducts; a direct obstruction and dysfunction of tubules that leads to the increase of intratubular pressure and reverse glomerular filtrate flow; imbalance between vasoactive mediators which results in decrease of renal perfusion pressure, lowering of afferent arteriolar tone, increasing of efferent arteriolar tone, decrease in glomerular capillaries hydrostatic pressure.

AKI to a certain extent is a reversible process that depends on the degree of nephron damage. In the sublethally injured cells there can be restoration and adaptation processes or on the contrary, cell death. In the uninjured cells there is dedifferentiation which is a temporary loss of structure specialization signs, as well as proliferation, migration, differentiation and compensatory hypertrophy [16]. In the reversibly damaged tubular cells there are changes in cytoskeleton and normal distribution of membrane proteins, such as  $Na^+/K^+$ -ATPase and  $\beta 1$  integrins [17]. The latter are connected with the components of cytoskeleton and provide a signal transmission in the cell. These changes lead to polarity loss in the cell membrane, decrease of integrity of tight junctions and disorders of cell-substrate adhesion. The lethally damaged cells die by one of the mechanisms, either apoptosis, or necrosis.

Despite intensive study of AKI pathogenesis and continuous search of early diagnostics new markers many of its mechanisms remain unidentified. That is why today there is no effective specific pathogenetic treatment of this condition and the existing treatment strategies require further investigation. The key question is why the persistent kidney injury or repeated exacerbations of the existing disease are the first cause of reversible changes which further inevitably lead to kidney failure or chronic process development.

Numerous renal disorders can cause CKD. The concept of CKD comprises a group of pathologic conditions that are characterized by stable decrease of renal excretory function and usually structural renal changes. The National Kidney Foundation (NKF) has classified CKD into 5 stages according to severity of kidney dysfunction and injury, as well as symptoms and required therapy [18]. CKD definition is based on measured or estimated GFR  $<60$  ml/min normalized to an average surface area of  $1.73$  m<sup>2</sup> which persists for at least 3 months or higher levels of GFR with the evidence of kidney injury, like hypercreatininemia, hyperuricemia, proteinuria or by visual methods of analysis.

The overwhelming majority of CKD forms are irreversible and progressive and they finally result in the loss of nephrons and require substitution therapy like dialysis or

kidney transplantation. The pathological process can start as tubular-interstitial, glomerular or renovascular disease and may arise due to systemic diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension), autoimmune processes and kidney transplant rejection; influence of drugs, toxins and metals; infectious processes; mechanical damage; ischemia; obstruction of urinary tract; primary genetic anomalies; unidentified (idiopathic) causes. Most of these diseases have both specific and general pathophysiological features which enable to outline the general mechanisms of CKD progression [19]. Regardless of the etiology CKD is characterized by gradual loss of renal functions and excessive accumulation of extracellular matrix in glomeruli and tubular interstitium. CKD progression is associated with the appearance of a general fibrotic phenotype when the cause of the disease can be determined only by characteristic morphological signs. This is due to the fact that tubular-interstitial disease leads to the damage of glomeruli which results in the lesion of interstitium. In both cases there is loss of the nephrons and replacement of kidney cells with scar-like tissue, as well as progressive GFR decrease and deterioration of excretory renal function. It is important to note that the severity of functional and morphological changes strongly correlates with the severity of tubular-interstitial fibrosis without reference to its etiology [20]. So it is possible that the damaged tubules have a greater impact on the excretory function than the damaged and sclerotized glomeruli at least at the initial stages. Owing to the renal functional reserve (RFR) the filtration process is maintained and this generally positively affects the activity of the kidneys. Nevertheless, moderate disorder of tubular reabsorption by the reverse tubular-glomerular connection mechanism may induce GFR decline, sometimes to the catastrophic level to keep water-electrolyte balance [21]. The decrease or significant reduction of filtration can also be caused by the destruction of tubular epithelium and complete obstruction of the tubules by tissue detritus with the further disorder of renal hemodynamics.

Tubules are a main structural and functional component of renal parenchyma. In case of tubulopathy tubular cells produce profibrotic and proinflammatory factors (complement factors 3 and 4, asymmetric dimethylarginin, TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ), Ang II, endothelin, factors of platelets activation and growth, IL-6, prostaglandin (PG) E2 etc.), which at first play a regenerating role but further turn into paracrine mechanisms of glomerular lesion. The final process is fibrosis development when the inflammation phase is substituted by fibrogenesis in glomeruli and in renal interstitium [22]. A number of cytokines, growth factors and proteins of complement system potentiate mesangial cells to release chemotactic factors by the ways connected with nuclear factor NF- $\kappa$ B [23].

One of the main effectors involved in resident cells activation in nephropathies, particularly in hypoxic one is Ang II. For a short period of time Ang II affects mesangial cells, induces the elevation of calcium ions and inositol phosphate in cytosol, synthesis of PG and contraction of cells. In the distant period Ang II induces proliferation and hypertrophy processes and intensifies the production of intercellular matrix. Ang II causes vasoconstriction and further potentiates the decrease of renal blood flow and, apart from GFR reduction, generates even greater oxygen deficiency and hypoxia. Hypoxia gives rise to cell destruction and activates hypoxia-induced factor (HIF)

that contributes to fibrosis [24]. Besides, hypoxia decreases intracellular ATP reserve and in this way induces cell necrosis.

In most variants of CKD the selectivity and permeability of glomerular filtration barrier change. It is believed that in conditions of glomerular damage the main mechanism of tubular-interstitial area involvement into pathological process is increased protein reabsorption in the proximal tubules resulting from glomerular hyperfiltration. It leads to activation of cytokines synthesis in the tubules that supports infiltration of the interstitium with the immune cells and activation of immunoinflammatory response [25]. Abnormal hyperfiltration provokes interaction of bioactive macromolecules with the epithelial cells of the proximal tubules and activates the signal ways including NF- $\kappa$ B type. The megalin-cubilin complex mediates the capture of proteins, including albumin and participates in the interaction of albuminuria with proinflammatory and profibrotic signals. The neonatal Fc-receptor (the receptor Fc of IgG fragment, human gene's FCGRT product) and CD36 (membrane protein) of gene mutation are likely to play a certain role. Moreover, the addition of albumin or transferrin to the tubular cells decreases their ability to bind factor H and counteract the activation of complement system. Albumin can also be a source of potential antigenic peptides in kidney injury. Proteinuria isn't simply a marker but an effector of nephropathy as well. It is confirmed by the facts which indicate a direct interrelation between protein excretion level and the disease development, and also of pharmacologic antiproteinuric effect with the reversal of renal pathology [26].

The possible result of the kidney vessels damage is CKD. Renovascular diseases can directly change renal structure and function at the expense of oxidative stress initiated by atherosclerosis, as well as endothelial dysfunction and inflammation which progressively leads to fibrosis and reduced filtration. It also facilitates hypoperfusion, ischemia of the glomeruli and tubules and development of arterial hypertension. Sclerosis nuclei initially come from the confluence sites between capillaries and Bowman's capsule of the glomerulus in the area of basal membrane with insufficient podocytes number that finally results in the formation of paraglomerular space. The content of the paraglomerular space which is the ectopic filtrate and capillary loops detritus is suggested to play a significant role in the damage initiation and is the key link between glomerular and tubular lesions. There's growing evidence that even in case of such traditional glomerulopathies as diabetic nephropathy certain tubular damage can be found before the first signs of glomerular pathology are revealed [27]. These facts encourage efforts to revise the concept of glomerular and tubular diseases differentiation into favor of more integrative ideas of nephropathy.

Regardless of renal dysfunction etiology, the compensatory mechanisms activate and also participate in the formation of a vicious circle in the nephropathies pathogenesis. Among such reactions are arterial hypertension and hyperactivity of peripheral or renal sympathetic nervous system that is usually observed in patients with CKD. The increased tone of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) initiates vasoconstriction and reduction of mesangium, as well as collagenosis which leads to diminution of ultrafiltration coefficient and GFR and also to cell death and loss of the nephrons [28].



CKD progression creates an universal pathophysiological picture with inflammation, fibrosis, loss of the nephrons, and scarring of the parenchyma. In the majority of cases modern methods of drug therapy are effective enough only for postponing the terms of renal replacement therapy. It should be mentioned that clear pathological signs of CKD, in particular creatinine elevation in blood plasma manifest only when the function of more than 50 % of nephrons is lost. It hampers significantly timely diagnosis of the disease. At the same time, not only the search of early diagnostic biomarkers for renal pathology is the subject of active research. Of great importance is the problem of improving the therapeutic approaches in nephroprotection based on new scientific knowledge of adaptive, compensatory and pathophysiological mechanisms pharmacological modulation in kidneys for renal diseases or their regression prevention.

Kidneys are characterized by high intensity of blood circulation and oxygen consumption. Hypoxia is the pathogenetic ground for various pathological processes and in conditions of the natural supportive reactions insufficiency it leads to the suppression of energy generation systems in renal tubules mitochondria. The development of acute and chronic kidney pathology is currently being considered through the prism of the main energy-dependent process violation which is proximal reabsorption of sodium ions. The most important sensors of energy metabolism are ATP-dependent potassium ( $K_{ATP}$ ) channels that open in case of intracellular ATP decrease and provide the adaptation of the organism to hypoxia and ischemia. The pathogenetic role of this type of channels in the mechanism of AKI and CKD is confirmed by the nephroprotective effects of  $K_{ATP}$  channels activator (opener) flocalin which we have revealed in experimental nephropathies.

A single flocalin prescription in acute sublimite rat kidney injury increased diuresis, GFR and creatinine excretion; decreased the elevated indexes of creatininemia and proteinuria [29]. The 7-day use of flocalin led to anti-proteinuric effect and reduction of retentional azotemia. We also observed the normalization of natremia level which was increased in the rats with acute sublimite nephropathy [30]. Flocalin using in rats on the day of acute hypoxic histohemic nephropathy (HHHN) modeling contributed to activation of volume regulating, ion regulating and excretory renal functions at the expense of tubular and mainly glomerular processes modification. The GFR increased, energy-dependent distal sodium reabsorption restored, natriuresis and proteinuria decreased [31]. After 7-day flocalin usage the acid regulating kidney function in the rats with HHHN was characterized by the reduction of acidogenesis, maintenance of the electrolyte balance due to the decrease in sodium and potassium ions excretion, decrease in proteinuria index calculated per 100  $\mu$ l of glomerular filtrate. It has given evidence of  $K_{ATP}$  channels pathogenetic role in the kidney damage development [32].

## Conclusions

1. Although the general pathophysiological picture and the main clinical and laboratory signs of renal damage or comorbid conditions causing CKD have been established,

the research of the gradual nephron death mechanisms are still very actual. Homeostatic renal function loss is the result of the pathological process in tubules, interstitium, glomeruli, and renal vessels. The rate of kidney diseases progression is mainly dependent on their etiology. Regardless of the specific cause, the initial nephrocyte damage is followed by a chain of adaptation mechanisms. Their compensatory effects can turn into irreversible destructive influence which finally results in the reduction in the number of the functioning nephrons, CKD and terminal renal insufficiency formation.

2. A deeper understanding of CKD development and progression mechanisms is a key to pathogenetic substantiation of the basic nephroprotection principles for maximal postponement of renal replacement therapy that proves the perspective of the further research in this scientific direction.

## References

- [1] Duan, S. B., Liu, G. L., Yu, Z. Q., & Pan P. (2013) Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol.*, 80(5), 349–354. doi: 10.5414/CN107829.
- [2] Singer, E., Markó, L., Paragas, N., Barasch, J., Dragun, D., Müller, D.N., et al. (2013) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*, 207(4), 663–672. doi: 10.1111/apha.12054.
- [3] Makris, K., & Spanou, L. (2016) Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.*, 37(2), 85–98.
- [4] Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A., & Kimmel, P. L. (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.*, 371(1), 58–66. doi: 10.1056/NEJMra1214243.
- [5] Boichuk, T. M., Rohovyi, Yu. Ye., & Popovych, H. B. (2012) *Patofiziologia hepatorenalnoho syndromu pry hemichnii hipoksii* [Pathophysiology of the hepatic-renal syndrome at the hemich hypoxia]. Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [6] Boichuk, T. M., Hordienko, V. V., & Rohovyi, Yu. Eu. (2016). *Khronorytmy nyrok: vikoviy aspekt metalotoksykozu* [Circadian rhythms of the kidney: age aspect in conditions of toxicosis with metals]. Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [7] Parikh, S. M. (2013) Therapeutic targeting of the mitochondrial dysfunction in septic acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.*, 19(6), 554–559. doi: 10.1097/MCC.000000000000038.
- [8] Ishimoto, Yu., & Inagi, R. (2016) Mitochondria: a therapeutic target in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 31(7), 1062–1069. doi: 10.1093/ndt/gfv317.
- [9] McIlwain, D. R., Berger, T., & Mak, T. W. (2015) Caspase Functions in Cell Death and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(4), a026716. doi: 10.1101/cshperspect.a026716.
- [10] Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar T. H., Heerspink, H. J., Mann J. F., et al. (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), 339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
- [11] Derymedvid', L. V., Drogovoz, S. M., Matveeva, E. V., Kireyev, I. V., & Vereitina, V. P. (2014) Nefrotoksychnist yak proiav pobichnoi dii likiv [Nephrotoxicity as the manifestation of drugs side effect]. *Ukrainskyi farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 59–61. [in Ukrainian].
- [12] Shahrbaif, F. G., & Assadi F. (2015) Drug-induced renal disorders. *Journal of Renal Injury Prevention*, 4(3), 57–60. doi: 10.12861/jrip.2015.12.
- [13] Vlasjk, L. I., Andriychuk, N. J., Davydenko, I. S. (2014) Osoblyvosti patomorfologichnykh zmin u nyrkakh shchuriv vnaslidok pidhostroho vplyvu sribnykh nanodekaedriv [Peculiarities of pathomorphological changes in internal organs of rats as a result of subacute effect of silver nanodecahedrons]. *Klinichna ta eksperymentalna patohiia*, 13(3), 33–36. [in Ukrainian].
- [14] Petejova, N., & Martinek, A. (2014) Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care*, 18(3), 224. doi: 10.1186/cc13897.
- [15] Azzalini, L., Spagnoli, V., & Ly, H. Q. (2016) Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies. *Can J Cardiol.*, 32(2), 247–255. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.013.
- [16] Sancho-Martinez, S. M., Lopez-Novoa, J. M., & Lopez-Hernandez, F. J. (2015) Pathophysiological role of different tubular epithelial cell death modes in acute kidney injury. *Clin. Kidney J.*, 8, 548–559. doi: 10.1093/cjk/sfv069.

- [17] Lee, K., Boctor, S., Barisoni L. M., & Gusella G. L. (2015) Inactivation of integrin- $\beta$ 1 prevents the development of polycystic kidney disease after the loss of polycystin-1. *J Am Soc Nephrol.*, 26(4), 888–895. doi: 10.1681/ASN.2013111179.
- [18] Inker, L. A., Astor, B. C., Fox, C. H., Isakova, T., Lash, J. P., Peralta, C. A., et al. (2014). KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.*, 63(5), 713–735. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- [19] Noone, D., & Licht, C. (2014) Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol.*, 29(5), 779–792. doi: 10.1007/s00467-013-2436-5.
- [20] Kuzmin, O. B. (2015). Khronicheskie bolezni pochek: mekhanizmy razvitiya i progressirovaniya gipoksicheskogo glomeruloskleroza i tubulointerstitsialnogo fibroza. [Chronic kidney disease: mechanisms of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis development and progression]. *Nefrologiya*, 19(4), 6–16. [in Russian].
- [21] Gozhenko, A. I., Kravchuk, A. V., Nikitenko, O. P., Moskalenko, O. M., & Sirman, V. M. (2015) *Funktsionalnyi nyrovoyi rezerv [Functional Renal Reserve]*. Odessa: Feniks. [in Ukrainian].
- [22] Kawakami, T., Mimura, I., Shoji, K., Tanaka, T., & Nangaku, M. (2014) Hypoxia and fibrosis in chronic kidney disease: crossing at pericytes. *Kidney Int. Suppl.*, 4(1), 107–112. doi: 10.1038/kisup.2014.20.
- [23] Zhang, H., & Sun, S. C. (2015) NF- $\kappa$ B in inflammation and renal diseases. *Cell & Bioscience*, 5(63), 1–12. doi: 10.1186/s13578-015-0056-4.
- [24] Haase, V. H. (2013) Mechanisms of hypoxia responses in renal tissue. *J Am Soc Nephrol.*, 24(4), 537–541. doi: 10.1681/ASN.2012080855.
- [25] Kanasaki, K., Taduri, G., & Koya, D. (2013) Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 7. doi: 10.3389/fendo.2013.00007.
- [26] Erkan, E. (2013) Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.*, 28(7), 1049–1058. doi: 10.1007/s00467-012-2335-1.
- [27] Tang, S. C., Yiu, W. H., Lin, M., & Lai, K. N. (2015) Diabetic nephropathy and proximal tubular damage. *J Ren Nutr.*, 25(2), 230–233. doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.020.
- [28] Carlström, M., Wilcox, C. S., & Arendshorst W. J. (2015) Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 95(2), 405–511. doi: 10.1152/physrev.00042.2012.
- [29] Filipets, N. D., & Gozhenko, A. I. (2014) Sravnitel'naya ocenka nefroprotektivnykh svoystv modulyatorov kalievykh i tsal'ciyevykh kanalov pri e'ksperimental'nom porazhenii pochek [A comparative assessment of nephroprotective properties of potassium and calcium channel modulators in experimental renal injury]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 77(1), 10–12. [in Russian].
- [30] Gozhenko, A. I., & Filipets, N. D. (2013). Nefrotropnye e'ffekty pri akvacii adenozintrifosfatchuvstvitel'nykh kalievykh kanalov v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoyaniya pochek kryz [The renotropic effects of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation depending on the functional state of kidneys]. *Nefrologiya*, 17(2), 87–90. [in Russian].
- [31] Gozhenko, A. I., & Filipets, N. D. (2014) Funktsionalnyi stan nyrok pislia aktyvatsii adenozyntryfosfatchutlyvykh kalievykh kanaliv pry eksperimental'nii hostrii hipoksii [The functional state of kidneys after adenosine triphosphate sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 60(4), 22–29. [in Ukrainian].
- [32] Filipets, N. D., Sirman, V. M., & Gozhenko, A. I. (2014) Vliyanie modulyatorov ionnykh kanalov na funkciyu pochek v nachal'noj stadii razvitiya gistogemicheskoy gipoksii [Effects of modulators of ion channels on renal function at the initial stage of development of histochemic hypoxia]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 20(4), 483–487 [in Ukrainian].

#### Information about authors:

Boyчук Т. М., MD, PhD, DSc, Professor, Rector, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

Gozhenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Enterprise “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Odessa, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Filipets N. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pharmacology, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

Khodorovskyy V. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Physiology, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

#### Відомості про авторів:

Бойчук Т. М., д-р мед. наук, професор, ректор ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гоженко А. І., д-р мед. наук, професор, директор ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, заслужений діяч науки і техніки України.

Філіпєць Н. Д., д-р мед. наук, доцент каф. фармакології ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Ходоровський В. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

#### Сведения об авторах:

Бойчук Т. Н., д-р мед. наук, профессор, ректор ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гоженко А. И., д-р мед. наук, профессор, директор ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Филипец Н. Д., д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Ходоровский В. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, 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: 12.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 19.09.2017

# Current concepts of maxillitis pathogenesis and morphogenesis (a literature review)

Yu. M. Andreichyn<sup>1</sup>, V. A. Mikhniiov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aetiology of prenatal sinusitis as well as maxillitis is caused by bacteria, micromycetes and viruses, often in combination. Acute infection spreads predominantly from meatus to paranasal sinuses resulting in rhinosinusitis development. Natural sinus fistula obstruction due to mucous membrane oedema, endotoxycosis, disorders of tissue immunity and mucociliary clearance, leukocytic infiltration, stimulation of oxygen active forms formation in leukocytes etc. are significant for the disease pathogenesis. As a result, inflammatory and dystrophic changes develop in all layers of sinus walls. The pathological process is affected by a number of confounding factors.

**The aim of the research** is to study the recent research publications for better comprehension of the main factors of maxillitis aetiology and pathogenesis taking into account our research data.

**Conclusions.** Maxillitis is caused by pathogenic and potentially pathogenic bacteria, fungi and viruses, which are usually spread to sinuses from meatus. Endotoxycosis, the decrease in tissue immunity and mucociliary clearance, inflammatory and dystrophic changes in mucosae and bone layer of sinus walls are very important for the pathogenesis. The significance of neurotrophic disorders is proven. The confounding factors take account of immunodeficiency, cryoglobulinemia, sinus fistula obstruction, adenoidal vegetation, anatomical anomalies of nose, hepatic insufficiency.

**Key words:**  
maxillary sinusitis,  
pathology,  
confounding factors.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 265–269

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125358

**E-mail:**  
yuraandr@gmail.com

## Сучасні уявлення про пато- і морфогенез верхньощелепних синуситів (огляд літератури)

Ю. М. Андрейчин, В. А. Міхньов

Етіологія приносних синуситів, зокрема верхньощелепних, зумовлена бактеріями, мікроскопічними грибами та вірусами, часто в поєднанні. На приносні пазухи гостра інфекція поширюється переважно з носових ходів, призводячи до розвитку риносинуситу. У патогенезі важливу роль відіграє блокування природних співусть пазух унаслідок набряку слизової оболонки, ендотоксикозу, порушення місцевого імунітету та мукоциліарного кліренсу, лейкоцитарна інфільтрація, стимуляція утворення активних форм кисню в лейкоцитах тощо. Внаслідок цього розвиваються запально-дистрофічні зміни в усіх шарах синусних стінок. На патологічний процес впливає низка обтяжливих факторів.

**Мета роботи** – проаналізувати наукові публікації останніх років для кращого розуміння основних чинників етіології та ланок патогенезу верхньощелепних синуситів із врахуванням даних власних досліджень.

**Висновки.** Верхньощелепні синусити спричиняються патогенними та умовно-патогенними бактеріями, грибами та вірусами, котрі найчастіше поширюються на синуси з носових ходів. У патогенезі важливу роль відіграють ендотоксикоз, зниження місцевого імунітету та мукоциліарного кліренсу, запально-дистрофічні зміни слизових оболонок і кісткового шару синусних стінок. Доведене важливе значення нейротрофічних порушень. До обтяжливих факторів належать імунodefіцитні стани, криоглобулінемія, порушення прохідності співусть, аденоїдні вегетації, анатомічні аномалії носа, печінкова недостатність.

**Ключові слова:**  
верхньощелепний  
синусит, патологія,  
обтяжливі чинники.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 265–269**

## Современные представления о пато- и морфогенезе верхнечелюстных синуситов (обзор литературы)

Ю. М. Андрейчин, В. А. Михнев

Этиология околоносовых синуситов, и в частности верхнечелюстных, обусловлена бактериями, микроскопическими грибами и вирусами, часто в сочетании. На околоносовые пазухи острая инфекция распространяется преимущественно из носовых ходов, приводя к развитию синусита. В патогенезе важную роль играет блокировка природных соусть пазух вследствие отека слизистой оболочки, эндотоксикоза, нарушения местного иммунитета и мукоцилиарного клиренса, лейкоцитарная инфильтрация, стимуляция образования активных форм кислорода в лейкоцитах и т. п. В результате развиваются воспалительно-дистрофические изменения во всех слоях синусных стенок. На патологический процесс влияет ряд обтяжляющих факторов.

**Цель работы** – проанализировать научные публикации последних лет для лучшего понимания основных факторов этиологии и звеньев патогенеза верхнечелюстных синуситов с учетом данных собственных исследований.

**Выводы.** Верхнечелюстные синуситы вызваны патогенными и условно-патогенными бактериями, грибами и вирусами, которые чаще всего распространяются на синусы из носовых ходов. В патогенезе важную роль играют эндотоксикоз, снижение местного иммунитета и мукоцилиарного клиренса, воспалительно-дистрофические изменения слизистых оболочек и костного слоя синусных стенок. Доказано важное значение нейротрофических нарушений. К обтяжляющим факторам принадлежат иммунодефицитные состояния, криоглобулинемия, нарушение проходимости соусть, аденоидные вегетации, анатомические аномалии носа, печеночная недостаточность.

**Ключевые слова:**  
верхнечелюстной  
синусит, патология,  
отяжляющие  
факторы.

**Запорожский  
медический  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 265–269**

The infection of sinuses with a variety of microbial flora (bacteria, fungi, viruses), which are spread mainly from meatus, take the first place in the aetiology of sinusitis [1]. Staphylococci, streptococcus, pneumococcus and Pfeiffer's bacillus are the most frequent [2,3]; rarely *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumonia*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

**The aim of the research** is to study the recent research publications for better comprehension of the main factors of maxillitis aetiology and pathogenesis taking into account our research data.

The results of our research have proved that the spectrum of microorganisms, which can be etiological factors of acute sinusitis, includes both gram-positive and gram-negative aerobic and optionally anaerobic bacteria. From the studied material, mostly microbial associations are predominantly distinguished (in 60% of the examined). Most bacteria strains proved high-adhesion properties [4].

Fungal flora is significant for the aetiology of sinusitis [5], which primarily is not an etiological factor of sinusitis but develops as a result of dysbiosis and may subsequently be dominant. Fungal sinusitis differs from bacterial one by more severe progression with a higher frequency of exacerbations.

Acute sinusitis usually develops as a complication of influenza and other acute respiratory infections with underlying compromised tissue and general immunity. In addition to influenza viruses, rhino-, adeno-, reo-, parainfluenza viruses, respiratory syncytial, corona viruses, Coxsacki viruses and ECHO are identified [6].

Viral infection causes a significant structural failure of respiratory epithelium even its destruction. This promotes bacterial invasion into deep layers of mucous membrane and formation of bacterial foci [7]. In time, epithelium metaplasia occurs into the transient and multi-layered flat epithelium and thickening of basal membrane that makes excreta release from submucosal glands difficult and leads to their atrophy. As a result, the synthesis of this excreta decreases and mucoid-serous layer thins that causes frequent inflammation exacerbations.

Acute sinusitis may happen in cases of acute rhinitis as a result of infection spread from nasal mucosa to sinuses and disorder of sinuses barofunction [8]. The changes in paranasal sinuses involve the same changes in nasal cavity, so these diseases are defined as rhinosinusitis.

The block of natural sinus fistula and virulence of microorganisms that cause inflammation are the most important for the pathogenesis of acute sinusitis. Nasal respiratory failure caused by deformation of nasal septum, chronic polyposis rhinosinusitis and hyperplastic processes of nasal cavity, which decrease the drainage function of sinuses, is a contributing factor [9]. The disease is associated with the decreased activity of mucociliary transport system of the affected mucous membrane that causes a decreased resistance to infection, mucus congestion and contributes to the pathology progression [10]. Disorders of mucociliary transport mechanisms are the change in frequency and amplitude of cilia beat, duration of effective beat, ratio of recovery period and period of effective beat, as well as in course of cilia movement. The violation of nose and sinuses mucosa epithelium ultrastructure is the most significant of these functional changes.

Side wall of a nose is principal in the inflammatory processes formation in paranasal sinuses. The pathology of osteomalal complex (zone of natural sinus fistula) causes obstruction of sinuses venting holes and their insufficient aeration and pathological contents evacuation [11]. The main factors are: violations of natural sinus fistulae associated with the swelling of nasal cavity mucosa [12], its hyperplasia and various anatomical anomalous features. Endoscopy of nose cavity and maxillary sinus revealed anatomical structural disorders of osteomalal complex that leads to a block of natural sinus fistulae: enlarged ethmoidal bulla, hyperpneumatization of agger nasi cellule, enlarged ancyroid process of ethmoidal bone, changes in nasal valve, etc.

Adenoidal vegetation is essential in the aetiology and pathogenesis of sinusitis. Children with adenoids often are diagnosed with maxillitis, clinically of different degrees [13,14]. In case of adenoids, the nose and throat are separated and the secretions that are delayed in nasal cavity easily get into maxillary sinus, especially when wiping, because air pressure decreases in it. In addition, adenoids cause venous stasis in nasal cavity, swelling of nose and sinuses mucous membrane, narrowing of venting holes that violates the maxillary sinus airway, and infection development causes maxillitis.

Allergic factor is important for the pathogenesis of maxillitis [15,16], staphylococci, streptococcus, micromyces, and allergic to house dust mite protein above all.

Chronic maxillitis develops with underlying significant quantitative and functional disorders of all levels of immune response [17,18], decrease in the content of immunoglobulins A, E, G, M classes and interferon in blood, inhibition of phagocytic activity of neutrophil granulocytes and decrease in secretory Ig A in punctates of sinuses and saliva.

It is established that in phagocytosis the macrophages use active forms of oxygen (AFO) to neutralize phagocytosed bacteria. Our study of the AFO in pathogenesis of maxillitis in the experiment on guinea pigs proved that on the 15<sup>th</sup> day of experimental sinusitis, in neutrophils the AFO content was in 1.73 times higher than normal ( $P < 0.02$ ), on the 90<sup>th</sup> day – in 2.22 times ( $P < 0.01$ ). In the group of animals with sinusitis and toxic hepatitis at the same days this value was significantly higher than in the pigs with sinusitis only ( $P < 0.05-0.001$ ) [19].

It is established [20] that often recurrent maxillitis can be caused by secondary immunodeficiency. In cases of this pathology, individual variability in the content of proinflammatory cytokines is noted – the increase in IL-1 $\beta$  and IL-2 level with underlying decrease in  $\gamma$ -interferon concentration in serum. In cases of chronic maxillitis combined with nasal polyposis, up-regulation TH<sub>2</sub> of IL-4 and IL-5 cytokines is identified, IL-4 is associated with nasal polyps, and IL-5 potentiates the immune response of fibroblasts; IL-8 is subjected to up-regulation by epidermal staphylococcus [21].

In cases of acute chronic maxillitis, lipid peroxidation increases while the activity of antioxidant defence enzymes decreases [22]. Such an imbalance of oxidants can cause the development of oxidative stress that is characterized by additional production of active forms of oxygen. Uncontrolled generation of these forms and their derivatives causes damage to nucleic acids, enzyme systems, biomembranes that intensifies the pathological process. Investigation of



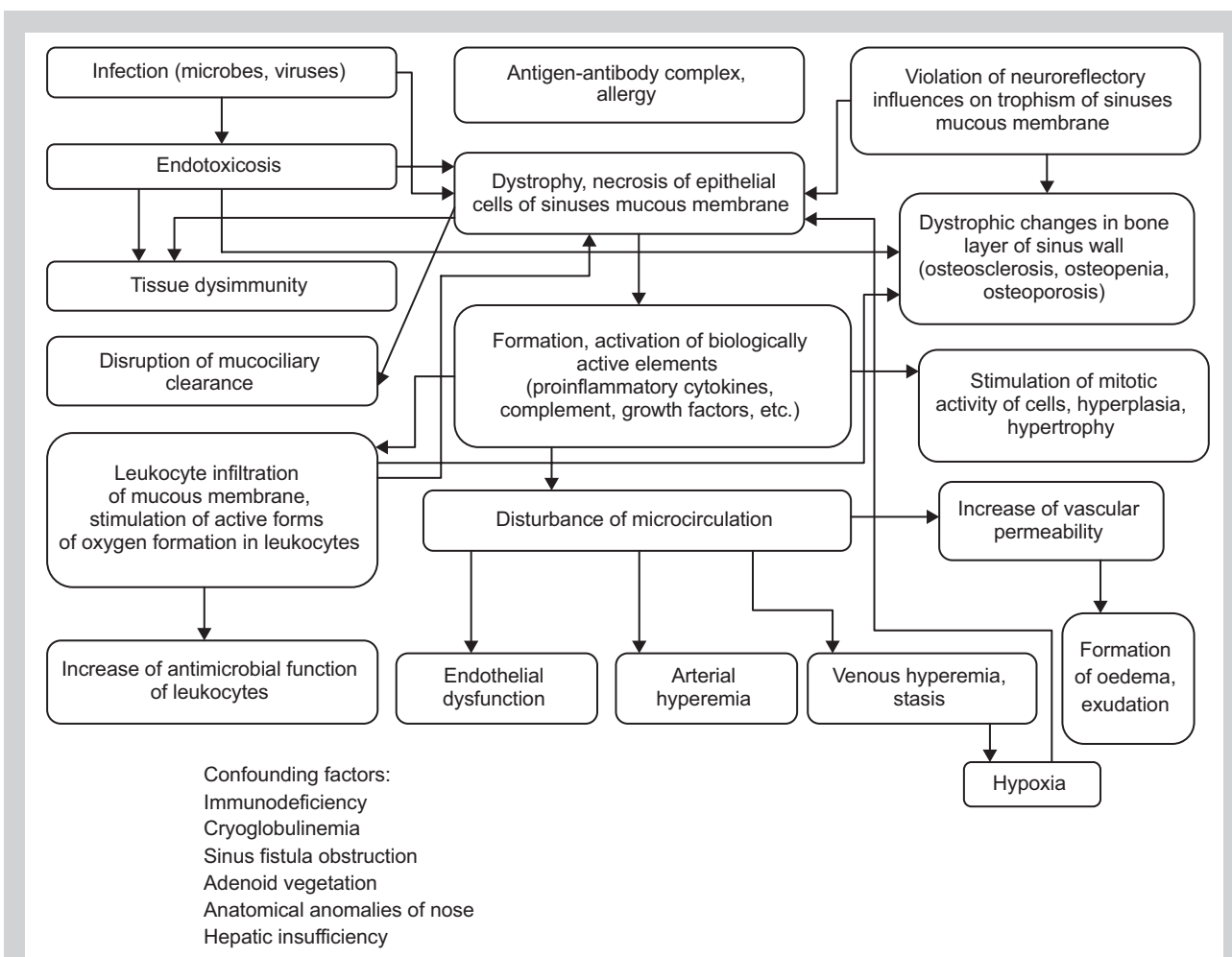


Fig. 1. The main factors of aetiology and pathogenesis of maxillitis.

rheological properties of peripheral blood in cases of purulent inflammation of sinuses [23] proved a disturbance in erythrocyte deformity, increase in their aggregation, as well as changes of their shape and volume. The importance of rheological disorders is directly related to intoxication degree and inflammatory process prevalence.

In cases of chronic polyposis maxillitis and ethmoiditis, hypoxia, endogenous intoxication and metabolic abnormalities are the most significant among various pathological changes [23]. Similar signs occur in many diseases, toxic and viral hepatitis in particular. However, in these processes in cases of sinusitis liver has not been studied, even though it is involved into all types of metabolism and is crucial for detoxification of the body.

Endothelial dysfunction is one of the characteristic components of many diseases development, both infectious and non-infectious. Its dysfunction is essential in inflammation and dystrophy of tissues development, because it causes changes in vascular wall permeability and rheological properties of blood, is involved into haemostasis, affects the activity of platelets and leukocytes. The Vilebrand factor and thrombomodulin may be objective markers of endothelial dysfunction.

In patients with acute and chronic purulent maxillitis at the beginning of in-patient treatment, that is

at the height of the disease [24], the concentration of the Vilebrand factor was significantly higher than normal ( $P < 0.02-0.03$ ). At the early stage of convalescence, when patients were dismissed from hospital, the Vilebrand factor was significantly lower than at the beginning of the treatment.

In the height of the disease, the concentration of thrombomodulin in blood serum of the patients with both acute and chronic purulent maxillary sinusitis was significantly higher than normal ( $P < 0.02$ ) [25].

Autonomic nervous system is very important for the development and pathogenesis of sinusitis, since it controls the secretion of mucosa glands and its vessels tone. Clinical and experimental studies [26] prove that in the chain of etiological and pathogenetic factors that predispose to the development of sinusitis; neurotrophic disorders are significant and often determining, because they provide a favourable conditions for further disease-causing involvement of bacterial flora. The trigeminal nerve transection in a rabbit allows obtaining a sinuses inflammation pattern, which can be used for studying the significance of nervous trophic disorder in pathogenesis of chronic maxillitis [27].

Experimental maxillitis, firstly simulated in guinea pigs by intersection of upper cervical sympathetic ganglion, caused structural changes in mucous and submucous

tissue of denervated sinus. At the 15<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup> days of the experiment, the increase of mucosa swelling (associated with accumulation of serous exudate and leukocyte infiltration), dystrophic and necrotic changes in epitheliocytes and a sharp decrease in their regenerative activity were evidenced. At 70<sup>th</sup> day, the mucous membrane thickening was observed due to the expressed hyperplasia of epithelial cells, which was manifested by the extension of their cytoplasm and nucleus, that proves high mitotic activity. Subsequently (90<sup>th</sup> day) there were some structural changes: hyperplasia and severe lymphocytic infiltration. Structural changes of the affected sinus bone plate were noticed: decreasing of its thickness (15–90<sup>th</sup> day of the experiment), osteodystrophy development and osteopenia signs [28].

The course of experimental sinusitis caused by intersection of the upper cervical sympathetic ganglion in guinea pigs with underlying tetrachloromethane hepatitis was characterized by a more intensive structural reconstruction of all layers of denervated sinus wall and intensification of dystrophic and necrotic changes, oedema and proliferative processes. The tissue resorption of bone layer increased due to the reduction of intercellular matrix synthesis, decrease in the number of osteoblasts and increase in the number of osteoclasts. In this combined pathology the concentration of medium mass molecules (MMM)  $MMM_{254}$ ,  $MMM_{280}$  in serum and content of active forms of oxygen in neutrophilic leukocytes and lymphocytes were higher than in animals with sinusitis only [29].

The pathogenesis of maxillitis considering the results of the experimental studies is presented in the Fig. 1.

The study of pathogenetic influence of the disorders of sympathetic innervation, tissue immunity, microcirculation, endotoxiosis, content of free forms of oxygen and changes in hepatic functions on the development of inflammatory and dystrophic as well as sclerotic processes in mucous membrane and submucous tissue, as well as osteosclerosis and osteoporosis of maxillary sinus walls in cases of acute and chronic sinusitis in experiment and clinical setting is important for the development of new, high-efficient treatment.

## Conclusions

1. Pathogenic and potentially pathogenic bacteria, fungi and viruses, which are usually spread to sinuses from meatus, are the main etiological factors of maxillitis.

2. Endotoxiosis, disorders of tissue immunity and mucociliary clearance, inflammatory and dystrophic changes in mucous membrane and bone layer of sinus walls and development of osteosclerosis, osteopenia and osteoporosis are crucial for the pathogenesis.

3. In the experiment on laboratory animals, significant influence of neurotrophic disorders on the development of acute and chronic maxillitis has been proved.

4. Immunodeficiency, cryoglobulinemia, adenoid vegetations, anatomical anomalies of nose, hepatic failure are the confounding factors.

## References

[1] Byrjalsen, A., Ovesen, T., & Kjaergaard, T. (2014). Staphylococcus aureus is a major pathogen in severe acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology*, 52(1), 48–52. doi: 10.4193/Rhin.

[2] Dong, D., Thomas, N., Thierry, B., Vreugde, S., Prestidge, C. A., & Wormald, P. -J. (2015). Distribution and Inhibition of Liposomes on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Biofilm. *PLoS One*, 10(6), e. 0131806. doi: 10.1371/journal.pone.0131806.

[3] Eviatar, E., Sandbank, J., Kleid, S., & Gavriel, H. (2014). The role of osteitis of the lamina papyracea in the formation of subperiosteal orbital abscess in young children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(12), 2267–2337. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.10.031.

[4] Andreychyn, Yu. M., Klymnyuk, S. I., & Pokryshko, O. V. (2014). Mikroflora verkhnoščelepnykh pazukh i yji adhezivna aktyvnist pry hostromu hniinomu synusyti [Microflora of the maxillary sinus and its adhesive activity in acute purulent sinusitis]. *Infektsiini khvoroby*, 3, 69–73. [in Ukrainian].

[5] Jain, R., Singhal, S. K., Singla, N., Punia, R. S., & Chander, J. (2015). Mycological Profile and Antifungal Susceptibility of Fungal Isolates from Clinically Suspected Cases of Fungal Rhinosinusitis in a Tertiary Care Hospital in North India. *Mycopathologia*, 180(1–2), 51–60. doi: 10.1007/s11046-015-9873-6.

[6] Popovich, V. I., & Koshchel, I. V. (2013). Porivnialna efektyvnist roslynnoho fitonirynovoho preparatu z kompleksnoi diieiu ta syntetychnoho protyzapalnoho zasobu v likuvanni ditei z nehninymy formamy hostroho rynosynuitu [Comparative effectiveness of herbal phytonering drug with a complex action and synthetic anti-inflammatory drugs in treating children with acute purulent rhinosinusitis]. *Rynolohiia*, 3, 25–31. [in Ukrainian].

[7] Maliarenko, T. V. (2009). Dosvid zastosuvannia preparatu «Fromilid-uno» pry bakterialnykh rynosynuitakh [The experience of using the drug «Fromilid-Uno» during bacterial rhino sinusitis]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3, 74–77. [in Ukrainian].

[8] Podovzhnii, O. H., Sonnik, N. B., & Loburets, A. V. (2013). Rynohenni ta odotohenni verkhnoščelepni synusyty: osoblyvosti diahnozyky [Rhinogenic and odontogenic maxillary sinusitis: features of diagnosis]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 5, 177–178. [in Ukrainian].

[9] Talalaenko, I. A., & Boenko, S. K. (2010). Izmeneniya ostiomeatal'nogo kompleksa u pacientov s khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami perednej grupy okolonosovykh pazukh [Alterations of osteometal complex in patients with chronic inflammatory disease of frontal paranasal sinuses]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 6, 30–35. [in Russian].

[10] Zavalii, M. A., & Bezshapochny, S. B. (2010). Analiz klinicheskikh simptomov i fiziko-khimicheskikh pokazatelej funktsii mukocilyarnoy transportnoy sistemy u bol'nykh ostrym gnojnym sinusitom [Analysis of clinical symptoms and physicochemical parameters of mucociliary transport system function in patients with acute purulent sinusitis]. *Rynolohiia*, 4, 3–14. [in Russian].

[11] Demenkov, V. R., Pristavko, T. M., & Vatanskaya, I. Yu. (2012). Mestnoe i obshchee lechenie bol'nykh s ostrymi gnojnymi sinusitami [Local and general treatment of patients with acute purulentsinusitis]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 5, 48–49. [in Russian].

[12] Kosakovskij, A. L., & Bezshapochnyj, S. B. (2010). Pro zastosuvannia preparativ «Umkalor» ta «Tsynabsyn» pry likuvanni khvorykh na hostryi rynosynusyt [About application of preparations «Umckalor» and «Cinnabsin» at the treatment of the patients with acute rhinosinusitis]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 6, 36–41. [in Ukrainian].

[13] Anfuso, A., Ramadan, H., Terrell, A., Demirdag, Y., Walton, C., Skoner, D. P., & Piedimonte, G. (2015). Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 114(2), 103–110. doi: 10.1016/j.anai.2014.10.024.

[14] Evcimik, M. F., Dogru, M., Cirik, A. A., & Nepesov, M. I. (2015). Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(5), 694–697. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.017.

[15] Dutta, R., Dubal, P. M., & Eloy, J. A. (2015). The connection between seasonal allergies, food allergies, and rhinosinusitis: what is the evidence? *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 23(1), 2–7. doi: 10.1097/MOO.0000000000000123.

[16] Doellman, M., Chen, P. G., McMains, K. C., Sarber, K. M., & Weitzel, E. K. (2015). Sinus penetration of saline solution irrigation and atomizer in a cadaveric polyp and allergic fungal sinusitis model. *Allergy Rhinology (Providence)*, 6(1), 8–11. doi: 10.2500/ar.2015.6.0115.

[17] Madani, S. A., & Hashemi, S. A. (2014). Characterisation of up-regulated immunoglobulins in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(4), 382–387.

[18] Yoon, Y. H., Jin, K., Kwon, K. R., Kim, S. H., Rha, K. S., & Kim, Y. M. (2014). The role of B cell Activating Factor (BAFF) expression on pathogenesis of nasal polyp in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*, 52(4), 390–396. doi: 10.4193/Rhin13.154.

[19] Andreychyn, Yu. M. (2014). Aktyvni formy kysniyu pry poiednanni verkhnoščelepnogo synusytu i toksychnoho hepatytu v eksperymenti [Oxygen active forms combined with maxillary sinusitis and toxic hepatitis in experiment]. *Hepatolohiia*, 1, 61–66. [in Ukrainian].

- [20] Van Zele, T., Holtappels, G., Gevaert, P., & Bachert, C. (2014). Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The American Journal of Rhinology & Allergy*, 28(3), 192–200. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4033.
- [21] Otto, B. A., & Wenzel, S. E. (2008). The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 16(3), 270–4. doi: 10.1097/MOO.0b013e-3282fb2885.
- [22] Volkov, I. K. (2007). Antioxidantnaya terapiya pri khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh u detej [Antioxidant therapy at chronic diseases of the lungs in children]. *Pediatrics (prilozhenie k zhurnalu «Consilium Medicum»)*, 9(1), 43–44. [in Russian].
- [23] Bezshapochnyi, S. B., Hasiuk, Yu. A., & Balynskyi, V. O. (2013). Morfolohichni zminy u stromi nazalnykh polipiv [Morphological changes in the stroma of nasal polyps]. *Zhurnal vushnykhykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3, 17–18. [in Ukrainian].
- [24] Andreychyn, Yu. M. (2011). Klinichna otsinka hiperekspresii faktora Villebranda pry verkhnozhchelepnomu synusyti [Clinical evaluation of von willebrand factor at maxillary sinusitis]. *Infektsiini khvoroby*, 2, 54–56. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/1681-2727.2011.2.578>.
- [25] Andreychyn, Yu. M. (2014). Trombomodulin yak marker endotelialnoi funktsii khvorykh na verkhnozhchelepnyi synusyt [Thrombomodulin as marker of endothelial function in patients whis maxillary sinusitis]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 2, 209–211. [in Ukrainian].
- [26] Coffey, C. S., Mulligan, R. M., & Schlosser, R. J. (2009). Mucosal expression of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in chronic rhinosinusitis. *The American Journal of Rhinology & Allergy*, 23(6), 571–575. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3412.
- [27] Mikhnev, V. A., Kolomijceva, V. P., & Fedotov, A. F. (1972). Nejtroficheskie izmeneniya slizistoj obolochki pridatochnykh pazukh nosa krolikov pri e'ksperimental'nom narushenii simpaticheskoi innervatsii [Neurotrophic changes in the mucous membrane of the rabbits' nose paranasalsinuses with experimental disturbances of sympathetic innervation]. *Zhurnal vushnykhykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 2, 76–80. [in Russian].
- [28] Mikhnev, V. A., Andreychyn, Yu. M., & Datsko, T. V. (2014). Morfolohichni zminy slyzovoi obolonky verkhnozhchelepnykh synusiv morskykh svynok pry eksperymentalnomu porushenni yii sympatychnoi innervatsii [Morphological changes in the mucous membrane of the maxillary sinuses of guinean pigs in experimental disruption of sympathetic innervation]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 1, 109–114. [in Ukrainian].
- [29] Andreychyn, Yu. M. (2014). Modeliuvannya slyzovoi obolonky verkhnozhchelepnykh synusiv na tli toksychnoho hepatytu v eksperymenti [Experimental modeling of the mucosa maxillary sinusitis against on toxic hepatitis b]. *Infektsiini khvoroby*, 4, 61–63. [in Ukrainian].

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

Надійшла до редакції / Received: 27.09.2017  
Після доопрацювання / Revised: 02.10.2017  
Прийнято до друку / Accepted: 20.10.2017

#### Information about authors:

Andreychyn Yu. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine".

Mikhniiov V. A., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Professor, Department of Pathophysiology, O. O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

#### Відомості про авторів:

Андрейчин Ю. М., д-р мед. наук, доцент каф. оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Міхньов В. А., член-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

#### Сведения об авторах:

Андрейчин Ю. М., д-р мед. наук, доцент каф. оториноларингологии, офтальмологии и нейрохирургии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Михнев В. А., член-кор. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор каф. патологической физиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев.

# Actual problems of exposure risk assessment of finely dispersed aerosols and aerosols of nanoparticles

A. I. Sevalnev<sup>1</sup>, L. P. Sharavara<sup>1</sup>, O. O. Nefedov<sup>2</sup>, O. O. Nefedova<sup>2</sup>, V. F. Shatorna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Dnipropetrovsk medical Academy of Ministry of health of Ukraine, Dnipro

## Key words:

nanoparticles, finely dispersed particles, working zone air, occupational risk.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 270–274

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125526

E-mail: saravalaralisa@gmail.com

**Purpose of the study** – analysis of the scientific literature on generalization of the data on domestic and foreign experience in risk assessment due to exposure to finely dispersed aerosols and aerosols of nanoparticles (NPs).

The article summarizes data of long-term studies on the effect of nanomaterials and nanoparticles on the quality of human habitat and health. The domestic and foreign experience of harm health assessment, safety of new types of nanomaterials for the environment and work-related conditions have been analyzed. There are numerous studies of foreign and domestic scientists on the biological activity of nanoparticles and their effect on experimental animals, namely, on the specificity of their effect on various organs and systems of the body. Classification of nanomaterials, depending on their chemical composition, is presented. Attention is paid to the problems of nanosafety, namely, to the evaluation of nanotoxicity of substances and to the definition of the concept of a “dose” for nanoparticles. The data on the presence of finely dispersed and ultra-fine particles in the atmospheric air, which increase risk of respiratory system diseases among residents of large megacities, is given. There is special importance on assessing work conditions and occupational risks in production and use of materials which contain nanoparticles as well as in production processes with formation of the fine dust and nanoparticles indicated in the article. Due to the lack of a clear system for assessing health risks related to the action of nanoparticles, lack of common criteria of harmfulness and maximum allowable concentrations for most nanoparticles and uniform methods of their control, it is suggested to strictly adhere to protective measures in contact with nanomaterials and active improvement of nanosecurity measures.

**Conclusions.** High toxicity and health hazards of finely dispersed and ultra-fine particles confirm need to control their content in the air of the populated areas and in the air of the working zone of industrial enterprises, where suspended particles are formed in the technological process. Obtained results of the scientific studies should be used for substantiation of preventive measures on nanotechnology in development and implementation of the nanotechnology, in order to protect health of workers and the general population.

## Ключові слова:

наночастки, дрібнодисперсні частки, повітря робочої зони, професійний ризик.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 270–274

## Актуальні питання оцінювання ризику впливу високодисперсних аерозолів та аерозолів наночастинок

A. I. Sevalnev, L. P. Sharavara, O. O. Nefedov, O. O. Nefedova, V. F. Shatorna

**Мета роботи** – аналіз наукової літератури для узагальнення відомостей про вітчизняний і закордонний досвід оцінювання ризику від впливу високодисперсних аерозолів та аерозолів наночастинок.

Узагальнили матеріали багаторічних досліджень впливу наноматеріалів і наночастинок на якість середовища проживання людини та на її здоров'я. Проаналізували вітчизняний і закордонний досвід оцінювання шкоди для здоров'я, безпеки нових видів продукції наноматеріалів для довкілля та виробничого середовища. Наведені численні дослідження закордонних і вітчизняних учених щодо біологічної активності наночастинок і їхнього впливу на експериментальних тварин, зокрема особливості впливу на різні органи, системи організму. Подано класифікацію наноматеріалів залежно від хімічного складу. Прیدілено увагу проблемам нанобезпеки, зокрема оцінюванню нанотоксичності речовин і визначенню поняття «доза» для наночастинок. Наведені відомості щодо наявності в атмосферному повітрі дрібнодисперсних, ультратонких частинок, які підвищують ризик захворювань респіраторної системи в жителів мегаполісів. Наголошено на особливій важливості оцінювання умов праці та професійного ризику під час виробництва й застосування матеріалів, що містять наночастинок, а також виробничих процесів з утворенням дрібнодисперсного пилу та наночастинок. У зв'язку з відсутністю чіткої системи оцінювання ризиків для здоров'я від дії наночастинок, єдиних критеріїв шкідливості та гранично допустимих концентрацій для більшості наночастинок та єдиних методів їх контролю запропоновано чітке дотримання методів захисту під час контакту із наноматеріалами та активне вдосконалення заходів із нанобезпеки.

**Висновки.** Висока токсичність і небезпека для здоров'я дрібнодисперсних та ультратонких частинок підтверджує необхідність організації контролю їх вмісту в повітрі населених пунктів і повітрі робочої зони промислових підприємств, у технологічному процесі яких утворюються зважені частинки. Результати наукових досліджень необхідно використовувати для обґрунтування профілактичних заходів нанобезпеки під час розробки та реалізації нанотехнологій для охорони здоров'я працівників і населення загалом.

## Ключевые слова:

наночастицы, мелкодисперсные частицы, воздух рабочей зоны, профессиональный риск.

## Актуальные вопросы оценки риска воздействия высокодисперсных аэрозолей и аэрозолей наночастиц

A. I. Sevalnev, L. P. Sharavara, A. A. Nefedov, E. A. Nefedova, V. F. Shatorna

**Цель работы** – анализ научной литературы для обобщения данных об отечественном и зарубежном опыте оценки риска от воздействия высокодисперсных аэрозолей и аэрозолей наночастиц.



Обобщены материалы многолетних исследований воздействия наноматериалов и наночастиц на качество среды обитания человека и на его здоровье. Проанализирован отечественный и зарубежный опыт оценки вреда здоровью, безопасности новых видов наноматериалов для окружающей и производственной среды. Представлены многочисленные исследования зарубежных и отечественных ученых биологической активности наночастиц и их влияния на экспериментальных животных, а именно особенности их воздействия на различные органы и системы организма. Представлена классификация наноматериалов в зависимости от химического состава. Уделено внимание проблемам нанобезопасности, а именно оценке нанотоксичности веществ и определению понятия «доза» для наночастиц. Приведены данные о наличии в атмосферном воздухе мелкодисперсных и ультратонких частиц, которые повышают риск заболеваний респираторной системы у жителей мегаполисов. Указана особая важность оценки условий труда и профессионального риска при производстве и применении материалов, содержащих наночастицы, а также производственных процессов с образованием мелкодисперсной пыли и наночастиц. В связи с отсутствием четкой системы оценки рисков для здоровья от действия наночастиц, единых критериев вредности и предельно допустимых концентраций для большинства наночастиц и единых методов их контроля, предлагается более строгое соблюдение мер защиты при контакте с наноматериалами и активное совершенствование мероприятий по нанобезопасности.

**Выводы.** Высокая токсичность и опасность для здоровья мелкодисперсных и ультратонких частиц подтверждает необходимость организации контроля их содержания в воздухе населенных мест и в воздухе рабочей зоны промышленных предприятий, в технологическом процессе которых образуются взвешенные частицы. Полученные результаты научных исследований необходимо использовать для обоснования профилактических мер нанобезопасности при разработке и реализации нанотехнологий для охраны здоровья работающих и населения в целом.

## Actuality

Modern development of civilization is characterized by an unprecedented acceleration of the scientific and technological progress. Development of industry, innovative technologies and nanotechnology, in particular, is an absolute priority for the majority of countries.

In this regard, many new problems appear, which require clarification of the role of the scientific and technological progress in assessing its positive and negative consequences for the human health and the environment. The underestimation of the adverse side effects of the scientific and technological progress has already brought the world to the edge of the ecological crisis, associated with the environmental pollution, and reach now threatening proportions. Nanotechnology is likely to make a significant contribution to the environmental pollution [1,2].

The development of nanotechnologies at the accelerated rate and their active introduction in industrial production will inevitably lead to a significant amount of nanoparticles (NPs), entering the environment. Accordingly, their increasing concentrations in the environmental objects pose a real threat to the human health. The study on occurring potential risks in the interaction of nanomaterials with man and the environment is an actual and important task today.

**The purpose of the study** to analyze scientific literature for summarizing data of domestic and foreign experience on risk assessment from the effects of finely dispersed aerosols and aerosols of NPs.

Modern nanotechnologies are of a great potential and, as it is said by experts, will fundamentally change the society in the 21st century. However, new scientific achievements not only contribute to the development of the economy, improve the quality of the human life, but set a number of important tasks. Among them, impact of nanomaterials and NPs on the quality of the human habitat, animal and plant world, quality of agricultural products and water, and human health [3,4].

There are both natural and anthropogenic sources of the environmental pollution with NPs. Natural sources of the NPs origin cover forest and steppe fires, volcanic emissions, dust raised from the water surface, viruses, biological subjects. The anthropogenic sources include do-

mestic waste, mining processes, incineration of the waste, welding and soldering processes, fuel combustion, industrial production, construction, etc. Artificially formed NPs hardly biodegrade or digest in the environment.

Their harm can be associated with unusual properties of substances, namely mobility and resistance in soil, water, air, bioaccumulation, unpredictable interaction with chemical and biological materials [5,6].

The problems of nanosecurity were formulated and actively developed by a number of international, governmental, intergovernmental and public organizations: WHO, FAO, OECD (Organization for Economic Cooperation and Development), EFSA (European Food Safety Authority, European Union), SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, EU), DEFRA (Department for Environment, Food and Rural Affairs, United Kingdom), FSA (Food Standards Agency, United Kingdom), FDA (Food and Drug Administration, USA), US EPA (Environmental Protection Agency, USA), ISO (International Organization for Standardization), etc. [7].

Today, foreign and domestic scientists are conducting numerous studies on the biological activity of NPs on experimental animals, allowing to establish that nanocrystalline iron and zinc accelerate the growth of animals in biological doses; enhance liver regeneration [3]; intracheal administration of titanium nitride NPs promote developing structural changes in the lungs [8]; dystrophic changes are observed in the liver parenchyma in the action of lead sulfide [2]. In the works of foreign researchers it is found that macrophages, leukocytes, phagocytes do not recognize carbon nanotubes when they enter the lung tissue of animals, and that they do not perform the function of recycling alien particles. As a result, inflammation of the lung tissue takes place and development of malignant neoplasms [9–11].

In the literature, the action of NPs with a different diameter and specific surface is described. Thus, condensation aerosols of electrothermal origin cause formation of interstitial fibrosis in the inhalation dusting in animals; condensate of the gas-flame origin gives a rapid formation of the nodular fibrosis; action of silicon dioxide condensate causes the death of experimental rats [12].

It has been established that the main target organs in the inhalation pathway of NPs are lungs, blood vessels

and heart [13]. It is known that the pathogenetic effect in the inhalation action of NPs on the human body is associated with the development of local pulmonary and systemic inflammation and the further increase of the coagulation activity in the circulatory bed [14].

Nanoparticles, circulating in the atmospheric air, can provoke exacerbation of available diseases of the bronchopulmonary system [12], increase the risk of mortality from diseases of the cardiovascular system [15], exert hepatotoxic and carcinogenic effect [16].

The analysis of the literature data shows that NPs have a higher toxicity than conventional microparticles; they can penetrate unchanged through the cellular barriers, circulate and accumulate in organs and tissues, causing more severe pathological lesions of internal organs (for example, granuloma formation in the lungs, cirrhosis of the liver, glomerulonephrosis), and, also, they are heavily excreted from the body [2, 17–19]. In the nanosized state, any substances acquire new chemical, physical and biological properties: they have a large specific surface, high chemical potential, are of small size and of different form, have high adsorption activity and are able to accumulate.

To date, there is a classification of nanomaterials, depending on the chemical composition: metallic nanoparticles, nanoparticles of metal oxides and nonmetals, semiconductor nanoparticles, nanoparticles from organic polymers, quantum dots and nanoparticles of organically modified silicates.

Heavy metals are the most common chemical pollutants, which cover more than 40 chemical elements.

One of the problems of the increasing risk of the respiratory system diseases is large technogenic emissions into the atmospheric air, which contain ultrafine particles [14].

In recent years, in large megalopolises of the world, not the total content of substances weighed in atmospheric air is monitored, but the most dangerous fraction with a particle size of up to  $10\ \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) [20]. In Ukraine, only the total amount of the suspended substances is determined in, both, atmospheric air and in the air of the working zone, and this does not give a complete picture on the composition of the air environment and, accordingly, on their effect on humans. The problems of the dust pollution of the urban environment are closely related on the health problems of residents of large megacities and are mainly considered in relation to the effect of different industries on the state of urban industrial ecosystems [21]. The analysis of the literature data show that the questions on the fractional composition of the urban dust and the dust in the air of the working zone, as well as the distribution of finely dispersed fractions in the air of residential and industrial zones, are being studied quite actively [22–27].

Of particular importance is the assessment of work conditions and occupational risk in the manufacture and use of materials, containing NPs, as well as production processes with formation of the fine dust and NPs.

One of the most important problems in the evaluation of nanotoxicity is the concept of a «dose»; there is still no unequivocal opinion on this issue. The total mass of NPs, their number, the general mass in the investigated volume, mass or object is used as the dose characteristic. The most appropriate method is to estimate the dose according to the general surface of a NP in a unit of volume. In the UK, there are recommended safety-oriented values for the con-

tent of NPs in the air at workplace, which are expressed as a part of the existing limit of an occupational exposure to harmful substances (WELs – workplace exposure limits). Four categories of NPs were identified, sorted by nature and properties: fibrous nanomaterials, with a high content of insoluble forms – the estimated limit in the air of the workplace is 0.01 fiber/ml; nanomaterials (CMAR), classified as mutagens, allergens, carcinogens and reproductive toxins – an assumed limit is 0,1\*WEL; insoluble nanomaterials – an estimated limit of 0,066 \* WEL; soluble nanomaterials – tentative safety limit is 0,5\*WEL.

Practically all dust and gas emissions in the examined metallurgical, engineering and mining industries contain fine dust fractions up to 80 % of  $\text{PM}_{10}$  and up to 40 % of  $\text{PM}_{2.5}$ . The disperse composition of the dust in the air of the working zone depends on the specificity of the technological process, raw materials and materials. In emissions of many technological processes there are particles of a nanoscale range, which require direct studies of their effect on workers. A large volume of scientific research confirms the presence of the fine dust and NPs in the air of the working zone of workers in various technological processes at metallurgical, mining, machine-building enterprises, in construction, etc. [24–27]. Modern international and domestic standards provide for using various methods and devices in monitoring the content of NPs, which are actively used today [28]. Now, due to the lack of a clear system for assessing health risks from NPs, common criteria of harmfulness and maximum allowable concentrations for most NPs, there is a need in more strict compliance of protective measures in contact with NPs and active improvement of measures on nanosecurity.

## Conclusions

High toxicity and health hazards of finely dispersed and ultra-fine particles confirm the need to control their content in the air of the populated areas and in the air of the working zone at industrial enterprises, where, due to technological processes, suspended particles are formed.

The obtained results of the scientific research should be used to substantiate the preventive measures on nanosecurity in development and implementation of nanotechnology for protection the health of workers and the general population.

**Perspectives of further research.** Despite the fact that a great number of research is conducted today on the content of NPs in the air and on their impact on environmental objects and human health, further research is needed in this direction.

The problems of further research on the effect of NPs on the human body, development and implementation of necessary methods and control of nanoparticles, substantiation of safe levels of NPs in objects of the environment and in work condition, assessment of the health status and risk levels remain to be actual.

## References

- [1] Magidov, S. Kh. (2009). Razvitie sovremennykh nanotekhnologiy i profilakticheskaya medicina [Development of modern nanotechnologies and preventive medicine]. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. Proceedings of the 10th International Congress (P. 207–211). Moscow. [in Russian].

- [2] Potapov, A. I., Rakitskiy, V. N., Tulakin, A. V., Lutsenko, L. A., Il'nikskaya, A. V., Egorova, A. M., & Gvozdeva, L. L. (2013). Bezopasnost' nanochastic i nanomaterialov dlya okruzhayushchej i proizvodstvennoj sredy [Safety of nanoparticles and nanomaterials for environmental and occupational space]. *Gigiena i sanitariya*, 3, 8–14. [in Russian].
- [3] Bogoslovskaya, O. A., Sizova, E. A., Polyakova, V. S., Miroshnikova, S. A., Leipunsky, I. O., Olkhovskaya, I. P., & Glushchenko, N. N. (2009). Izuchenie bezopasnosti vvedeniya nanochastic medi s razlichnymi fiziko-khimicheskimi kharakteristikami v organizme zhyvotnykh [Studying of safety of copper nanoparticles introduction with different physical-chemical characteristics into animals' organism]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2(108), 124–127. [in Russian].
- [4] Demetska, O. V., Kozytska, T. V., Andrusishina, I. M., Movchan, V. O., Tkachenko, T. Yu., & Grodzyuk, G. Ya. (2014) Otsinka potentsiinoho ryzyku pry khimichnomu syntezi nanochastynok sulfidu kadmiiu [Assessment of potential risk in chemical synthesis of cadmium sulphide nanoparticles]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 4(41), 51–56 [in Ukrainian].
- [5] Anciferova, I. V. (2012). Istochniki postupleniya nanochastic v okruzhayushchuyu sredu [Sources of nanoparticles inflow to the environment]. *Vestnik Permskogo nacional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Mashinostroenie, materialovedenie*, 14(2), 54–64 [in Russian].
- [6] Nemenko, B. A., Il'iasova, A. D., & Syzdykov, D. M. (2014). Metody opredeleniya vzveshenykh ae'rozolej v atmosfernom vozdukh [Methods of definition of the weighed aerosols in atmospheric air]. *Vestnik KazNMU*, 2(2), 488–490. [in Russian].
- [7] Onishchenko, G. G., Tutelyan, V. A., Gmshinsky, I. V., & Khotimchenko, S. A. (2013). Razvitie sistemy ocenki bezopasnosti i kontrolya nanomaterialov i nanotekhnologii v Rossijskoj Federacii [Development of the system for nanomaterials and nanotechnology safety in Russian Federation]. *Gigiena i sanitariya*, 1, 4–11 [in Russian].
- [8] Yavorovskiy, O. P., Solokha, N. V., Veremiy, M. I., Karlova, O. O., Bobyr, V. V., & Chobotar, A. P. (2016). Hihienichna otsinka vurobnychkykh chynnykyk yak osnova upravlinnia ryzykamy u roboti operatoriv z oderzhannia nanoporoshkiv nitrydu tytanu, dyslytsydu khromu i dioksydu tsyrkoniiu [Hygienic assessment of the production factors as a basis for risk management in the operators' work for the manufacture of titanium nitride, chromium disilicide, and zirconium dioxide nanopowders]. *Dovkilia ta zdorovia*, 8, 63–68 [in Ukrainian].
- [9] Sharma, M., Nikota, J., Halappanavar, S., Castranova, V., Rothen-Rutishauser, B., & Clippinger, A. J. (2016). Predicting pulmonary fibrosis in humans after exposure to multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs). *Arch Toxicol.* 90(7), 1605–1627. doi: 10.1007/s00204-016-1742-7.
- [10] Li, N., Xia, T., & Nel, A. E. (2008). The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic. Biol. Med.*, 44(9), 1689–1699. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.028.
- [11] Mercer, R. R., Scabillon, J. F., Hubbs, A. F., Battelli, L. A., McKinney, W., & Friend, S. (2013). Distribution and fibrotic response following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol.*, 10, 10–33. doi: 10.1186/1743-8977-10-33.
- [12] Akimova, E. I. (2010). Gigienicheskie voprosy bezopasnosti razvitiya nanotekhnologii [Hygienic problems concerning the security of nanotechnologies development]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2, 45–47. [in Russian].
- [13] Stone, V., Miller, M. R., Clift, M. J. D., Elder, A., Mills N. L., Moller, P., et al. (2017). Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environ Health Perspect.* 125(10), 125–135. doi: 10.1289/EHP424.
- [14] Zibarev, E. V., Tchashin, M. V., Nikonova, S. M., Kousrayeva, Z. S., Kouzmin, A. V., Ellingsen, D. G., & Thomassen, Y. (2010). Ocenka biomarkerov e'kspozicii k svarochnomu ae'rozolyu [Evaluating biomarkers of exposure to electric welding aerosol]. *Medicina truda i promyshlennaya e'kologiya*, 4, 14–17 [in Russian].
- [15] Shutt, R. H., Kauri, L. M., Weichenthal, S., Kumarathasan, P., Vincent, R., Thomson, E. M., et al. (2017). Exposure to air pollution near a steel plant is associated with reduced heart rate variability: a randomised crossover study. *Environ Health*, 1, 16–20. doi: 10.1186/s12940-016-0206-0.
- [16] Hajrullin, R. Z., & Samarin, E. N. (2014). Osobennosti obespecheniya bezopasnykh uslovij truda rabotnikov predpriatii nanoindustrii [Features of providing safe working conditions for workers of nanoindustry enterprises]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 17(15), 331–333 [in Russian].
- [17] Zaitseva, N. V., Zemlyanova, M. A., Zvezdin, V. N., & Sayenko, Ye. V. (2013). Toksikologo-gigienicheskaya ocenka bezopasnosti vodnoj suspensii nanodispersnogo dioksida kremniya, sintezirovanogo metodom zhidkokristallicheskogo templantirovaniya [Toxicological and hygienic safety assessment of the aqueous suspension of nano-dispersed silicon dioxide, synthesized using liquid-crystal templating]. *Analiz riska zdorov'yu*, 1, 65–72 [in Russian].
- [18] Wang, C., Cheng, K., Zhou, L., He, J., Zheng, X., Zhang, L. et al. (2017). Evaluation of Long-Term Toxicity of Oral Zinc Oxide Nanoparticles and Zinc Sulfate in Mice. *Biol Trace Elem Res.*, 178(2), 276–282. doi: 10.1007/s12011-017-0934-1.
- [19] Hong, F., Zhou, Y., Zhou, Y., & Wang, L. (2017). Immunotoxic effects of thymus in mice following exposure to nanoparticulate TiO<sub>2</sub>. *Environ Toxicol.* 32(10), 2234–2243. doi: 10.1002/tox.22439.
- [20] Simonova, I. N., Antonyuk, M. V., & Vitkina, T. I. (2013). Vliyanie nanochastic vozdushnoj sredy na sostoyanie bronkholegochnoj sistemy [The influence of nanoparticles from the air on the state of bronchopulmonary system]. *Biulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 49, 115–120. [in Russian].
- [21] Trokhimchuk, K. A. (2013). O vliyanii GRES na zagryaznennost' melko-dispersnoj pul'yu gorodskikh territorij [Effect of state district power plant on pollution by fine particles of urban areas]. *Alternativnaya e'nergetika i e'kologiya*, 12(134), 73–76 [in Russian].
- [22] Ufimceva, L. V., Antipova, N. S., & Kol'cova, E. E. (2015). Raspredele-nie nanochastic pyli v vozdukh selitebnoj territorii Khabarovska pod vliyaniem atmosferykh osadkov [The dust nanoparticle distribution in the air of Khabarovsk residential territory under the atmospheric precipitation influence]. *Vestnik KrasGAU*, 5, 50–53. [in Russian].
- [23] Sevalnev, A. I., & Sharavara, L. P. (2016). Hihienichna otsinka vmistu dribnodispersnogo pylu u povitri robochoi zony pratsivnykiv metalurhiinoho pidpriemstva povnoho tsytku [Hygienic assessment of the content of fine dust in the air of the working zone of workers of a full-cycle metallurgical enterprise]. *Suchasni medychni tekhnologii*, 3(31), 112–115. [in Ukrainian].
- [24] Ulanova, T. S., Gileva, O. V., & Volkova, M. V. (2015). Opredelenie chastic mikro- i nanodiapazona v vozdukh robochej zony na predpriyatiyakh gornodobyvayushchej promyshlennosti [Determination of micro and nanoparticles in the workplace area at the enterprises of mining industry]. *Analiz riska zdorov'yu*, 4, 44–49. [in Russian].
- [25] May, I. V., Kokoulina, A. A., Zagorodnov, S. Y., & Popova, E. V. (2014). Ocenka e'kspozicii naseleniya k melkodispersnoj pyli v zonakh vliyaniya promyshlennykh stacionarnykh istochnikov [Exposure assessment for population to fine particles in the influence zones of emissions from industrial stationary emission sources]. *Analiz riska zdorov'yu*, 1, 21–30. [in Russian].
- [26] Onishchenko, G. G. (2011). Organizaciya nadzora za oborotom nanomaterialov, predstavlyayushchikh potencial'nyu opasnost' dlya zdorov'ya cheloveka [Organizing the supervision over the turnover of nanomaterials presenting a potential hazard to human health]. *Gigiena i sanitariya*, 2, 4–9. [in Russian].
- [27] Ulanova, T. S., Antipyeva, M. V., Zabirowa, M. I., & Volkova, M. V. (2015). Opredelenie chastic nanodiapazona v vozdukh robochej zony metallurgicheskogo proizvodstva [Determination of nanoscale particles in the air of working zone at the metallurgical production]. *Analiz riska zdorov'yu*, 1, 77–81. [in Russian].
- [28] Yavorovskiy, O. P., Veremiy, M. I., Demetska, O. V., & Zinchenko, T. O. (2013). Do pytannia hihienichnoho kontroliu u povitri robochoi zony aeroliziv z nanorozmirmoiu dyspersnoiu fazoiu [On the issue of the hygienic control aerosols with nanoscale dispersed phase in the working area]. *Dovkilia ta zdorovia*, 1, 56–59. [in Ukrainian].

#### Information about authors:

Sevalnev A. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sharavara L. P., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nefedov O. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Nefedova O. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of clinical anatomy, anatomy and operative surgery, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Shatorna V. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

#### Відомості про авторів:

Севальнев А. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, старший викладач каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Нефьодов О. О., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології і клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Нефьодова О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Шаторна В. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

### **Сведения об авторах:**

Севальнев А. И., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Нефедов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Нефедова Е. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. клинической анатомии, анатомии и оперативной хирургии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Шаторная В. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

---

Надійшла до редакції / Received: 26.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2017



# Characteristic of nicotine delivery devices – electronic cigarettes – as a tool to fight against tobacco dependence

A. Ye. Bogomolov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**The aim** of the study is the analysis of specialized scientific literature and the review of data about the modern views on the electronic devices of nicotine delivery – electronic cigarettes from the view of evidence-based medicine. In recent years, electronic cigarettes (EC) have become widespread. More than 10 years have passed since the first batch release of electronic cigarettes, and during that time, many studies have been conducted on various aspects of their use. However, the main concern of experts is the lack of a clear unanimous opinion about their health security and the EC's effectiveness as a method of tobacco control. The review presents modern data regarding existing EC modifications, the impact of their use on the human body at the cellular and systemic levels. Attention is paid to the fact that the actual physical nicotine dependence in the vast majority of cases is combined with psychological dependence, which reduces the effectiveness of other nicotine delivery devices. Data from randomized clinical trials show that further development of methods for studying the effects of the EC on the organism is very actual. In general, such studies were made to highlight key issues regarding the safety and effectiveness of e-cigarette use, including the fight against tobacco smoking. Special cautions were made to the research results that indicate the growing of popularity of e-cigarettes among teenagers, particularly in the US, Poland, Latvia, Finland and Korea.

**Conclusions.** The EC has proven to be effective in removing of tobacco-related complaints, but so far, the EC cannot be available as safe and effective method to completely abandon smoking. Existing production regulations do not standardize either the EC itself or the liquid for them, because of which the composition (including the content of harmful to health substances) is not actually regulated. In addition, there are no data about the long-term effects of EC usage, which is a priority area for further research.

**Key words:**

electronic nicotine delivery systems, nicotine, tobacco use disorder, youth, vaping.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 275–279

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125528

E-mail: art.bogomolov@gmail.com

## Характеристика пристроїв доставки нікотину – електронних сигарет – як засобу боротьби із тютюновою залежністю

A. Є. Богомолов

**Мета роботи** – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на пристрої доставки нікотину – електронні сигарети – в аспекті доказової медицини.

Електронні сигарети (ЕС) набули широкої популярності, виокремившись навіть в окрему «субкультуру». Минуло понад 10 років із часу першого серійного випуску електронних сигарет, і вже здійснено чимало досліджень різних аспектів їх використання. Основну стурбованість експертів викликає відсутність єдиної думки щодо їхньої безпеки для здоров'я та власне ефективності ЕС як методу боротьби з тютюнопалінням. Наведені сучасні уявлення про модифікації ЕС, вплив їх вживання на організм людини на клітинному та системному рівнях. Звертається увага, що власне фізична нікотинова залежність здебільшого поєднується з психологічною, що знижує ефективність інших пристроїв доставки нікотину. Дані, що отримані в рандомізованих клінічних дослідженнях, показують: необхідність розробки методів дослідження впливу ЕС на організм є все актуальною. В основному такі дослідження полягають у висвітленні основних питань щодо безпечності та ефективності застосування ЕС, зокрема в боротьбі з тютюнопалінням. Особливої настороги потребують результати досліджень, що вказують на ріст популярності ЕС серед підлітків, зокрема у США, Польщі, Латвії, Фінляндії та Кореї.

**Висновки.** ЕС виявились ефективними в усуненні скарг, пов'язаних із тютюнопалінням, однак поки що їх не можна розглядати як безпечні та ефективні засоби для повної відмови від паління. Чинні регламенти виробництва не стандартизують ані самі ЕС, ані рідини для них, через що склад (у тому числі вміст шкідливих для здоров'я домішок) фактично не регламентується. Відсутні дані про віддалені наслідки вживання ЕС, що є пріоритетним напрямом наступних досліджень.

**Ключові слова:**

електронні системи доставки нікотину, нікотин, боротьба з тютюновою залежністю, психологічна залежність від паління, молодь, вейпінг.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 275–279

## Характеристика приборов доставки никотина – электронных сигарет – как способа борьбы с табачной зависимостью

A. E. Bogomolov

**Цель работы** – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на устройства доставки никотина – электронные сигареты – с точки зрения доказательной медицины.

Электронные сигареты (ЭС) получили широкое распространение, выделившись даже в отдельную «субкультуру». Прошло более 10 лет с момента первого серийного выпуска электронных сигарет, и за это время проведено немало исследований по различным аспектам их использования. Основную обеспокоенность экспертов вызывает отсутствие единого мнения по поводу их безопасности для здоровья и собственно эффективности ЭС как метода борьбы с табакокурением. Представлены современные взгляды на существующие модификации ЭС и влияние их применения на организм человека на клеточном и системном уровнях. Обращается внимание, что собственно физическая никотиновая зависимость в большинстве случаев сочетается с психологической, что снижает эффективность других

**Ключевые слова:**

электронные системы доставки никотина, никотин, борьба с табачной зависимостью, психологическая зависимость от курения, молодежь, вейпинг.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 275–279

устройств доставки никотина. Данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, показывают, что необходимость разработки методов исследования влияния ЭС на организм является все более актуальной. В основном такие исследования заключаются в освещении основных вопросов безопасности и эффективности применения электронных сигарет, в том числе в борьбе с табакокурением. Особой осторожности требуют результаты исследований, которые указывают на рост популярности электронных сигарет среди подростков в США, Польше, Латвии, Финляндии и Корее.

**Выводы.** ЭС оказались эффективными в устранении жалоб, связанных с табакокурением, однако пока они не могут рассматриваться как безопасные и эффективные средства для полного отказа от курения. Существующие регламенты производства не стандартизируют ни сами ЭС, ни жидкости для них, из-за чего состав (в том числе и содержание вредных для здоровья примесей) фактически не регламентируется. Кроме того, отсутствуют данные о долгосрочных последствиях употребления ЭС, что является приоритетным направлением исследований.

The fight against tobacco addiction today is an important medical and social problem. It is connected not only with the prevalence of tobacco smoking among the population (prevalence of daily smoking among the residents of Ukraine over 18 years old is 24 %, particularly among women – 9.0 % and among men – 42.4 % – by the 2015), but with its impact on the health of both the smoker and the people around him.

Despite the active anti-tobacco companies, about 11.5 million of Ukrainians part of their pensions, salaries and scholarships are spending on cigarettes. Active smokers are about one third of young people aged 18 to 25 years, and each second addicted on tobacco tried his first cigarette before the age of 12 years old. In Ukraine, tobacco smoking is indirectly the cause of death of people aged over 35 years in every fifth case [1].

However, about 80 % of smokers in Ukraine have expressed the desire to quit [2], but only some of them actually starts their own struggle with addiction and achieves success even smaller percentage of smokers. Unsuccessful attempts to abandon tobacco-related factors and a considerable number of reasons, ranging from the social environment itself and ending dependence on nicotine as a body chemical. In compensation for the actual physical dependence on nicotine directed a number of methods for replacement / delivery of nicotine, which includes nicotine patches, chewing gum, tablets, solutions and electronic devices of nicotine delivery (EDND). Last years the group of EDND and electronic cigarettes as typical representatives of this group has become so widespread among the population of the world, that WHO presented a report on EDND during the Sixth session of the Conference of the Parties on the WHO Framework Convention on Tobacco Control (13–16.10.2014).

**The aim** of the study is the analysis of specialized scientific literature and the review of data about the modern views on the electronic devices of nicotine delivery – electronic cigarettes from the view of evidence-based medicine. It should be noted that it is more than 10 years since the first mass production of electronic cigarettes and during this time a lot of research conducted on various aspects of their use. However, the main concern of the experts is the lack of a clear consensus on their safety for health and efficacy of EDND as a method to combat smoking. At the same time, on the background of such uncertainty thoughts e-cigarettes are becoming increasingly popular in the world and in particular in Ukraine. Thus, a whole social group of people who call themselves “vapers” (from the English “vapor”) was formed, and the process of “smoking” they named “vaping”. Among the major countries usage of these devices

fall on China, the US and some EU countries; on the other hand their use is prohibited in Brazil, Canada, Denmark, Turkey, Norway, Australia, Uruguay and Jordan. The rules of e-cigarettes usage are regulated by law in our country; particularly the Law of Ukraine “About the Measures to prevent and reduce tobacco use and its harmful effects on health” prohibits the use of these devices in public places [3]. Thus today in Ukraine there is no research that would be dedicated to e-cigarettes. Logically, awareness of Ukrainian doctors on this issue is therefore low and this means that they may not be able to provide adequate advice to a patient asking about the topic. On the other hand, the lack of clinical research leads to the lack of uniform standards for the manufacturers and importers of e-cigarettes, which, in turn, contributes to a large number of irregularities and fraud real composition of fluids that indicated on the package. Thus, Japanese researchers found in several samples of fluid for electronic cigarettes high amounts of formaldehyde and acetaldehyde, and British BBC journalist during its own investigation in one of the fluids found diacetyl, which is a powerful carcinogenic substance. In addition, the lack of regulations and standards is leading to significant difficulties of the implementation of the law prohibiting the use of public places, because the fact the definition of electronic cigarette in it missing.

Before we review the current state of research on e-cigarettes in the world literature, it is advisable to turn to the history of invention and improvement of these products. The first prototype of the e-cigarette was designed in 1963 by Herbert Gilbert. The unit produced pairs of tobacco flavor, but without nicotine. However, while the invention was not relevant, smoking was popular and the fight against it and its negative consequences not stand so badly. Because of his invention never gained recognition and did not apply [4]. And in 2003, China researcher Hon Lick was invented e-cigarettes, so they are in the present [5]. His goal was to create a device that could completely or at least partially protect smokers and others from the pernicious effects of tobacco smoke, ideally, such an agent would help get rid of tobacco dependence. For example, researchers successfully combined nicotine and propylene glycol and added flavoring additives, recreating the taste of cigarettes and creating simulated smoking. The first drawing device e-cigarette dispenser appeared in April 2003 and was immediately patented. A year later the company “Golden Dragon Holding” was released the first example of the device after a few months already released a full batch of e-cigarettes. Over time, they were improved, became lighter, smaller and more convenient, there were new tastes and flavors. E-cigarettes are rapidly gained popularity around the world.

In America, the invention won several awards; gradually e-cigarettes have appeared in other countries, began to gain market and manufactured various models of these products [6].

Currently e-cigarettes have gained considerable spread in the world. Their output is involved in more than 450 different brands. Sales volumes of e-cigarettes for 2014 amounted to 795 million dollars in the US, which corresponds to 19.6 million units of production [7]. In the world the amount of sales in 2014 reached 2.475 billion. Total number of e-cigarette smokers is now about 45 million, and the percentage of adults who used e-cigarettes is currently 6.7 % of the world; among the high school students it is 10 %. The percentage of people who quit smoking after switching to e-cigarettes for 6 months is 31 % [8].

It has a simple design, the main elements of which are: battery, electronic dispenser sprayer (heating device atomizer), the management electronics for the container of liquid pairing (capsules, cartridges) and smoke bombs (optional) [9]. Many manufacturers produce different accessories like USB charger, car charger, carrying pouch. Management electronics can be implemented based on a microprocessor with a switch in one of three designs: depending on the model, this is the vacuum sensor for detecting airflow, acoustic switch or manual as a button. Smoke bombs (mini-cigarettes) are replaceable cartridge filled with a special liquid that contains propylene glycol (from 50 % to 99.6 %), vegetable glycerin, nicotine (from 0 % to 3.6 %), and aromatic additives. The cartridge has two holes: one for the steam, the other – to receive electricity from the battery or the connection to the spray. The composition of liquids for e-cigarettes typically include: distilled water, food additive E1520 – propylene glycol; food additive E422 – glycerol; nicotine. It is possible to use in the liquid for smoking and other ingredients, antioxidants, organic acids and others. The composition of the liquid varies depending on the manufacturer, often are: propylene glycol (54.4 %), nicotine (0.6 %), vegetable glycerin (35.0 %), distilled water (10.0 %). Liquids can contain different amounts of nicotine. Information about the concentration of nicotine in the liquid for steaming is made print on the bottle or cartridge and a standard notation “mg/ml”. Cartridges or liquid fall on the content of nicotine in the liquid to following: without nicotine (0 mg/ml), super lightweight (1 to 9 mg/ml), lightweight (10 to 13 mg/ml), strong (13–18 mg/ml), very strong (19–36 mg/ml) [10]. This one regular cigarette contains on average 0.8 mg nicotine, and one full acceptance of electronic cigarettes (from first to last puffs in one consumption) consumed an average of 0.1 ml of fluid [11]. In an amount 0.1 \* contains 16 mg/ml = 1.6 mg nicotine (for example consumption of light taken cartridges). At first glance it is 20 times the dose of nicotine in one cigarette. However, revealed that after the use of conventional cigarette nicotine level in the blood raises an average of 15 ng/mL, while after using electronic cigarettes – 1.5 ng/ml – ten times less. That is the real number of consumed nicotine in the use of e-cigarettes will be:  $1.6 / 10 = 0.16$  mh. This is  $0.8 / 0.16 = 5$  – five times less nicotine than smoking ordinary cigarettes [12]. However, in recent years began to appear in the literature data suggest some impropriety of such comparisons because of the use in the production of liquid nicotine, which is faster and more fully absorbed than the natural nicotine cigarettes.

Current studies of e-cigarettes in the world are growing in magnitude. In general, such studies are aimed to highlight the main issues regarding the safety and efficacy of e-cigarettes, including in the fight against smoking.

Obviously, especially noteworthy is to research results of motives switching to e-cigarettes. Thus, in their study, K. Angus and G. Hastings showed that 95 % of respondents indicated that they believe e-cigarettes are less harmful to health, 93 % – cheaper, cleaner – 95 % (relative to the environment and others), 76 % said they do not cause passive smoking, 73 % that they are newer and trendier [13]. Speaking about the prevalence of e-cigarettes in Europe and the world is worth noting that since 2008; currently it has increased at least twice. The percentage of people who claim that tried to use e-cigarettes, about 7 % in Europe and the US [14]. Other studies also show that the majority (72 %) of e-cigarette users were smokers of traditional cigarettes previously [15]. Moreover, other research results indicate the growing popularity of e-cigarettes among teenagers, particularly in the US, Poland, Latvia, Finland and Korea. Thus, in 2012, 20.3 % of university students and 7.2 % of high scholars reported usage of e-cigarettes, while never previously using regular cigarettes [16]. Even more attention should be paid to the fact that teenagers who tried e-cigarettes while before never used traditional, then with a much higher probability of starting to it and switched to regular cigarettes [17].

At the same time the effects of e-cigarettes on the human body are actively investigated. Among them, special attention should be paid to ingredient propylene glycol. Recent studies indicate that this substance causes irritation of the eyes, and prolonged and continuous usage causes problems of the central nervous system, behavior, affect the performance of the spleen. In addition, propylene glycol converted to propylene oxide, and this substance in turn is a class 2B carcinogen, glycerol also forms acrolein, which causes irritation of the upper respiratory tract [18]. It was found that e-cigs have a powerful booster effect on phase-I carcinogen-bioactivating enzymes, including activators of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and increase oxygen free radical production and DNA oxidation to 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. Furthermore, we found that e-cigs damage DNA not only at chromosomal level in peripheral blood, such as strand breaks in leucocytes and micronuclei formation in reticulocytes, but also at gene level such as point mutations in urine. The results demonstrate that exposure to e-cigs could endanger human health, particularly among younger more vulnerable consumers.

The latest data actively being discussed the effects of e-cigarettes on the cellular level. It was found that they have an impact similar to usual cigarettes to alveoli in rats. In a recent American scientists S. Chen, K. Schweitzer et al. study the impact of a couple of e-cigarettes to epithelial monolayer was revealed its destruction, and that e-cigarettes cause inflammatory effects and oxidative stress in rats [19]. Research of scientists T. Sussan, S. Gajghate, R. Thimmulappa et al. shows a decrease in lung defense against bacteria and viruses in rats on the background of the usage of e-cigarettes [20].

At the level of the organism has been shown that e-cigarettes cause effects such as an increase in diastolic blood pressure and heart rate, significant increase in

the concentration of carboxyhemoglobin in the blood that is associated with the content of carbon monoxide in a pair of e-cigarettes [21]. It was also found that after receiving the e-cigarette indicators such as breathing resistance and airway conductance were not significantly affected [22]. However, the survey parts referred to the e-cigarettes were noted after the usual complaints such as dry cough, sore throat, respiratory superficiality. There have been recorded cases of clinical lipid pneumonia, atrial fibrillation and even death in people who use e-cigarettes [23].

Since that many clinical studies try to answer the question of whether the actual e-cigarettes help in the fight against tobacco. It is known that during smoking the smoker enjoys not only from receiving nicotine, but also on the process, taste, visual, tactile sensations. Therefore, the refusal of smoking the smoker is faced not only with the need for nicotine and the psychological and addiction. The unique method of e-cigarettes is that their use is simulated smoking process. This helps ease the psychological difficulties smoke-free [24].

However, if we talk about e-cigarettes in terms of combating tobacco, you will notice the lack of reliable data efficiency in the fight against nicotine addiction. Instead, there is evidence that this is denied, in particular, refers to a strong psychological dependence on e-cigarettes. For most people believe e-cigarettes are completely safe, because over time they cannot eliminate these devices, and as a result has not cured from nicotine addiction, and often consume even higher doses of nicotine than previously [25]. The research group of people who had tobacco addiction does not have health problems, show more expressed effects of e-cigarettes compared with placebo (placebo 4 % compared to e-cigarettes 9 %; 2 studies; reliability is low) and e-cigarettes compared to the nicotine patch (nicotine patches (44 %) compared with e-cigarettes (61 %); reliability – very low) while eliminating tobacco dependence [26].

While studies of people with uncompensated heart disease in Onanis center of cardiac surgery showed that 81 % of surveyed gave up smoking habit by using e-cigarettes, with a significant portion longer use conventional cigarettes at the first month of the experiment [2]. However, there apparently was the motivation for this failure and ascribe merit only e-cigarette is not completely correct.

Among healthy people completely abandon conventional cigarettes when switching to e-cigarettes only 18 %, US researchers have shown that A. Wilson, G. Mnatzaganian, N. Hann et al. [27]. In the study conducted at Wingate University scientists R. Waghel, D. Battise, M. Ducker et al. said that reducing the number of conventional cigarettes, which are used by train the day was observed in 50 % of studied [28].

Thus, the study illustrate the apparent lack of consistency and integrity of scientists and doctors thought about the safety of e-cigarettes and efficiency EPDN for actual combat smoking. Currently, research on this topic is relevant, but this does not exclude the difficulties and problems that may arise. The issue of further research and steps the medical community obviously has to have several major areas. First of all perspectives are considered long-term study of the effects of these devices is not currently possible because of the relative novelty EPDN. You'll also need clear regulation of health, technological and medical standards

development and use of electronic cigarettes currently actively considered at a committee of leading countries.

This can be noted qualitatively positive aspects of the subject of research in the world. This above all: real addresses of attention and coverage problems at major conferences, conventions pulmonologists, including the European Respiratory Society and the 16-th World Conference WHO. Also subject actively studied at the cellular level, allowing you to better understand the biochemical and physiological effects of the use of e-cigarettes. The positive dynamics of growth of the number of people who use e-cigarettes also provides more space for the observation of the effects of these devices. Of course, it should be noted options and increase research methods devices.

In Ukraine, in turn, the main problem of this topic study is that currently there are no any studies on e-cigarettes. This is probably one reason for low awareness of doctors and the lack of a clear opinion on the matter. Noteworthy and the lack of any hygiene standards in Ukraine for these devices, and as a result, a large number of substandard products in the market, the actual chemical composition of which cannot meet the specified. An effective inspection and regulation of the sale of these products is not that also provides more space for the advertising company e-cigarette manufacturers in covering only their positive effects. However, on consideration of Verkhovna Rada of Ukraine 22.04.2015 introduced draft Law of Ukraine "On amendments to some legislative acts of Ukraine concerning the distribution and advertising of electronic cigarettes" that should include restricting the sale of electronic cigarettes (including the prohibition of sales to minors) and the prohibition of advertising devices on Ukrainian territory.

**Results** of a review of the literature and of our own research allow us to draw the following conclusions:

1. Electronic cigarettes are actively used by the population; however, the level of knowledge about their effects is still low.
2. Despite the fact that they are sufficiently effective to reduce complaints related to smoking, their use as a tool of combating tobacco is not entirely justified.
3. For a full-fledged analysis, not only short-term, but also long-term studies of their main effects on the body are necessary.

## References

- [1] (2013) Socopros vyyavil v Ukraine 31% kuril'schikov. [Social survey revealed 31% of smokers in Ukraine]. *Zn.ua*. Retrieved from: [http://zn.ua/UKRAINE/socopros-vyyavil-v-ukraine-31-kuril'schikov-117450\\_.html](http://zn.ua/UKRAINE/socopros-vyyavil-v-ukraine-31-kuril'schikov-117450_.html) [in Russian].
- [2] Eshchenko, K. N., Zhadan, A. V., & Shustval', N. F. (2013) Serdechno-sosudistaya sistema i kureniye [Cardiovascular system and smoking]. *Har'kovskaya medicinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya*, 4, 12–19. [in Russian].
- [3] Mryha, I. A. (2015) Elektronni syharety – Nova era pahubnoi zalezhnosti? [Electronic cigarettes – new era of addiction?]. *Voxukraine*. Retrieved from: <http://voxukraine.org/2015/05/10/e-syharety/> [in Ukrainian].
- [4] Charney, N. (2014) America's vaping revolution: How suspicious should we really be of the e-cigarette craze? *Salon magazine*, 7, 4.
- [5] O'Leary, T., & Laniel, S. (2008) Marketers of electronic cigarettes should halt unproved therapy claims. *WHO media center*. Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr34/en/>.
- [6] Woessner, J. A. (2011) Historical Timeline of Electronic Cigarettes. *CASAA – The Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives Association*. Retrieved from: [http://casaa.org/E-cigarette\\_History.html](http://casaa.org/E-cigarette_History.html).
- [7] (2014) Electronic cigarettes (e-cigarettes) dollar sales in the United States in 2014, by channel (in million U.S. dollars). *The Statistics Portal*. Retrieved from: <http://www.statista.com/statistics/285074/us-e-cigarettes-dollar-sales-by-channel-2012/>.



- [8] Fargo, W. (2015) The e-cigarette market. *Tobacco Vapor Electronic Cigarette Association*, 2, 1.
- [9] Caponnetto, P., Campagna, D., Papale, G., Russo, C., & Polosa, R. (2012) The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6, 63–74. doi: 10.1586/ers.11.92.
- [10] Weaver, M., Alison, B., Spindle, T., & Eissenberg, T. (2014) Electronic Cigarettes. *Journal of Addiction Medicine*, 8, 234–240. doi: 10.1097/ADM.0000000000000043.
- [11] Bobko, O. O., & Usata, V. Ya. (2011) Doslidzhennia vplyvu tiutiunopalinnia na orhanism studentiv VNTU [Investigation of the impact of smoking to the organism of VNTU students]. *Zbirnyk naukovykh statei III Vseukrainskoho zizdu ekolohiv z mizhnarodnoiu uchastiu*, 2, 706–709. [in Ukrainian].
- [12] (2015) Diia elektronnykh syharet na orhanism. Electronni syharety. [The impact of electronic cigarettes to the organism]. *eCigTalk*. Retrieved from: <http://sygareta.com/diya-elektronnih-sigarety-na-organizm-elektronni-sigarety/> [in Ukrainian].
- [13] de Andrade, M., Hastings, G., & Angus, K. (2013) Promotion of electronic cigarettes: tobacco marketing reinvented. *BMJ*, 347, 7473. doi: 10.1136/bmj.f7473.
- [14] King, B., Alam, S., Promoff, G., Arrazola, R., & Dube, S. R. (2013) Awareness and ever use of electronic cigarettes among US adults 2010–2011. *Nicotine Tob Res*, 15(9), 1623–1627. doi: 10.1093/ntr/ntt013.
- [15] Etter, J., & Bullen, C. (2014) A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav*, 39, 491–494. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.10.028.
- [16] Bullen, C., Vickerman, K., Newcombe, R., & Walker, N. (2013) Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students. *Morb Mortal Wkly Rep*, 62, 729–730.
- [17] Leventhal, A. M., Strong, D. R., Kirkpatrick, M. G., Unger, J. B., Sussman, S., Riggs, N. R., et al. (2015) Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*, 314, 700–707. doi: 10.1001/jama.2015.8950.
- [18] Houston, T. (2013) Material Data Safety Sheet: Propylene Glycol. *Sciencelab*, 62, 1442–1445.
- [19] Chen, S., Schweitzer, K., Law, S., Van Demark, M., Poirier, Ch., Justice, M. J. (2015) Endothelial disruptive pro-inflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 309, L175–L187. doi: 10.1152/ajplung.00411.2014.
- [20] Sussan, T., Gajghate, S., Thimmulappa, R., Ma, J., Kim, J. H., Sudini, K., et al. (2015) Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model. *Plos One*, 10(2), e0116861. doi: 10.1371/journal.pone.0116861.
- [21] Czogala, J., Cholewiński, M., Kutek, A., & Zielińska-Danch, W. (2012) Evaluation of changes in hemodynamic parameters after the use of electronic nicotine delivery systems among regular cigarette smokers. *Przegl Lek*, 69, 841–845.
- [22] Swedeh, M., Oncken, C., & Burki, N. (2014) Acute Effects Of Electronic Cigarettes On Airway Function In Human Subjects. *Tobacco Control*, 1, 178–185.
- [23] Khan, M., & Stanbrook, M. B. (2015) Efficacy And Safety Of Electronic Cigarettes For Smoking Cessation. *Novel approaches to understand and improve health outcomes*, 102, 182–187.
- [24] Waters, J. (2015) E-cigarettes are just as addictive as the real thing and most are mislabeled, researchers warn. *DailyMail*. Retrieved from: <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3171371/E-cigarettes-just-addictive-real-thing-mislabeled-researchers-warn.html>.
- [25] Barbeau, A. M., Burda, J., & Siegel, M. (2013) Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addiction Science Clin Pract*, 8, 5. doi: 10.1186/1940-0640-8-5.
- [26] McRobbie, H., Bullen, C., Hartmann-Boyce, J., & Hajek, P. (2014) Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
- [27] Rahman, M. A., Hann, N., Wilson, A., Mnataganian, G., & Worrall-Carter, L. (2015) E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 10(3), e0122544. doi: 10.1371/journal.pone.0122544.
- [28] Waghel, R., Battise, D., Ducker, M. (2014) Effectiveness of Electronic Cigarettes as a Tool for Smoking Cessation or Reduction. *Journ of Pharm techn*, 31(1), 8–12. doi: 10.1177/8755122514547641.

**Відомості про автора:**

Богомолів А. Є., канд. мед. наук, доцент каф. фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

**Сведения об авторе:**

Богомолів А. Е., канд. мед. наук, доцент каф. фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології, Вінницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, Україна.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 05.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

**Information about author:**

Bogomolov A. Ye., MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthisiatry with the Course of Clinical Immunology and Allergy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine.

## Современные концепции лечения начального кариеса зубов

С. П. Ярова, В. В. Саноян

Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина

**Ключевые слова:** начальный кариес, реминерализирующая терапия, амелогенин, инфильтрация.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 280–284

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125534

**E-mail:**  
vikasan85@gmail.com

Быстрое и эффективное лечение начального кариеса зубов (стадия белого пятна) является важной и актуальной проблемой современной практической стоматологии. На стадии пятна кариозный процесс является обратимым, поэтому внимание ученых направлено на разработку средств для восстановления кристаллической решетки эмали. Методика минимально инвазивной инфильтрации кариеса позволяет за одно посещения добиться устранения «белых пятен» на зубах.

**Цель работы** – анализ специализированной медицинской литературы, посвященной современным методам и препаратам для лечения начального кариеса. Представлены данные о современных средствах для реминерализации очагов начального кариеса, таких как наногидроксиапатит, диамин фторид серебра, казеин фосфопептид. Особое внимание уделено анализу данных научной литературы о недавно разработанном аминокислотном аналоге человеческого белка эмали – амелогенине и первом опыте его применения. Выявлены новые данные о минимально инвазивной методике инфильтрации.

**Выводы.** Широкий арсенал современных препаратов и методик лечения начального кариеса позволяет врачу-стоматологу сделать правильный выбор в каждой конкретной клинической ситуации. Дальнейшие исследования новейших разработок необходимы для подтверждения их клинической эффективности.

### Сучасні концепції лікування початкового карієсу зубів

С. П. Ярова, В. В. Саноян

**Ключові слова:** початковий карієс, ремінералізуюча терапія, амелогенін, інфільтрація.

**Запорізький медичний журнал.** – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 280–284

Швидке та ефективне лікування початкового карієсу зубів (стадія білої плями) є важливою та актуальною проблемою сучасної практичної стоматології. На стадії плями каріозний процес є оборотним, тому увага вчених спрямована на розроблення засобів для відновлення кристалічної решітки емалі. Методика мінімально інвазивної інфільтрації карієсу дає можливість за одне відвідування усунути «білі плями» на зубах.

**Мета роботи** – аналіз спеціалізованої медичної літератури, що присвячена сучасним методам і препаратам для лікування початкового карієсу. Наведені дані про сучасні засоби для ремінералізації вогнищ початкового карієсу: наногідроксиапатит, діамін фторид срібла, казеїн фосфопептид. Особливу увагу приділили аналізу даних наукової літератури про нещодавно розроблений амінокислотний аналог людського білка емалі – амелогенін і перший досвід його застосування. Виявлені нові дані щодо мінімально інвазивної методики інфільтрації.

**Висновки.** Широкий арсенал сучасних препаратів і методик лікування початкового карієсу дає можливість лікарю-стоматологу зробити правильний вибір у кожній конкретній клінічній ситуації. Наступні дослідження новітніх розробок потрібні для підтвердження їхньої клінічної ефективності.

**Key words:** initial caries, tooth remineralization, amelogenin, infiltration.

**Zaporozhye medical journal**  
2018; 20 (2), 280–284

### Modern conceptions of initial dental caries treatment

S. P. Yarova, V. V. Sanoyan

Quick and efficient initial caries treatment (a white spot stage) is an important and burning issue of the modern practical dentistry. At the spot stage, cariosity is reversible and thus, the scientists direct their attention to the techniques development for the restoration of the enamel crystal structure. Technique of a minimally invasive caries infiltration makes it possible to remove «white spots» on the teeth after a single visit.

**The objective** is to analyse a specialized medical literature devoted to modern techniques and medicines for early dental caries treatment. The article represents data on the modern medicines for remineralization of the early caries focuses such as nanohydroxyapatite, silver diamine fluoride, casein phosphopeptide. Particular attention is paid to the analysis of literature data on the recently developed amino acid analogue of the human enamel proteins called amelogenin and its first user experience. New data on the minimally invasive technique of infiltration have been revealed.

**Conclusions.** A wide range of modern medicines and techniques for initial caries treatment enables the dentist to make the correct choice in each specific clinical situation. Further studies on the latest developments are required to confirm their clinical efficiency.

В настоящее время важной и актуальной проблемой современной практической стоматологии является эффективное лечение начального кариеса зубов (стадия белого пятна) при очаговой деминерализации эмали зуба.

При формировании очагов деминерализации изначально происходит преимущественно декальцинация. В

поврежденном подповерхностном участке сокращается количество кальция, фосфора, магния, карбонатов, уменьшается плотность эмали, повышается ее растворимость, уменьшается коэффициент Ca/P. Этот процесс обратим, при соответствующих условиях в полости рта и под воздействием реминерализующих составов кристаллическая решетка способна восстанавливаться [1].

Каждый год стоматологическая наука разрабатывает новые средства для лечения начального кариеса, которые позволяют на ранних этапах деминерализации восстановить кристаллическую решетку эмали.

## Цель работы

Провести анализ специализированной медицинской литературы, посвященной современным методам и препаратам для лечения начального кариеса.

Существует несколько вариантов лечения кариеса в стадии пятна на вестибулярных поверхностях зубов:

1. Отбеливание зубов;
2. Применение аморфного фосфата кальция непосредственно на очаг поражения или в отбеливающей капле;
3. Микроабразия с использованием Opalustre, Optident;
4. Инфильтрация смолы с использованием 15 % соляной кислоты (Icon, DMG, Германия);
5. Комбинированная терапия с использованием отбеливания и высокой концентрации соляной кислоты;
6. Адгезивное покрытие очага поражения;
7. Препарирование белого пятна и восстановление композитными материалами;
8. Прямой полимерный винир;
9. Непрямой полимерный винир (Edelweiss, Optident, UK);
10. Керамический винир [2].

Своевременное поступление кальция, фосфатов и фторидов на этапах минерализации зубов обеспечивает формирование полноценной кариесрезистентной структуры эмали. Исходя из сроков прорезывания постоянных зубов, их поступление должно быть наиболее активным до 15-летнего возраста. Именно в это время весьма актуально применение реминерализующих препаратов. В условиях значительной распространенности кариеса зубов, а также различных форм некариозных поражений, повышенной чувствительности зубов применение методов реминерализующей терапии на стоматологическом приеме становится все более актуальным [1].

Реминерализация – метод лечения начального кариеса. Суть реминерализации состоит в доставке и депонировании минеральных компонентов (кальция, фосфора и фтора) в очаг кариозного поражения, в результате которого формируются кристаллы гидроксиапатита и фторапатита. Успешная реминерализация должна начинаться с мотивации пациентов и пересмотра их поведения в области питания и гигиены полости рта [3].

Многочисленный исследовательский опыт доказал эффективность реминерализации для повышения кариесрезистентности.

Подготовка поверхности зубов для нанесения препаратов для профессиональной реминерализации довольно стандартна. Первый этап – удаление зубного налета с поверхности зуба с помощью профессиональной пасты и циркулярной щетки, обильное промывание водой. Затем проводится изоляция зубов от слюны с использованием ватных валиков. Далее просушивают, но не пересушивают зубы струей воздуха в течение 2 с.

Нанесение материала на подготовленную поверхность проводят согласно требованиям изготовителя. Количество и частота процедур в большинстве случаев также оговаривается инструкцией. После процедуры пациенту необходимо дать рекомендации. Обычно он не должен принимать пищу 2 часа, в течение суток употреблять только жидкую и мягкую пищу, не чистить зубы вечером в день процедуры.

На современном стоматологическом рынке довольно много средств для проведения местной реминерализации тканей зуба. Поэтому при выборе препарата для конкретного пациента мы имеем возможность и должны учитывать не только его стоматологический и общесоматический статус, но и множество личностных и профессиональных особенностей и привычек [4].

Идеальный материал для реминерализации должен диффундировать или доставлять кальций и фосфат в очаг поражения или увеличивать реминерализующие свойства ротовой жидкости без увеличения риска образования назубных отложений.

В настоящее время в качестве основного активного ингредиента в различных средствах, предназначенных для реминерализации и профилактики, включается фтор. Однако использование фторидов может привести к реминерализации пористого поверхностного слоя, блокированию пор эмали и, тем самым, уменьшению ионного обмена, что может препятствовать реминерализации по всей глубине поражения. Это оправдывает поиск новых стратегий лечения для обеспечения более полной реминерализации поражений [3].

Существует достаточно широкий арсенал препаратов для лечения начального кариеса. Для введения в ткани зуба активных компонентов используют аппликации, полоскания, гели, лаки, пасты, пленки, электрофорез и фонофорез и т. д. [5].

Рассмотрим наиболее современные методики и средства для лечения начального кариеса.

Наногидроксиапатит – биоактивный и биосовместимый материал, который непосредственно заполняет микропоры при ранних кариозных поражениях, где он действует как матрица для непрерывного привлечения большого количества ионов кальция и фосфата из ротовой жидкости в очаг поражения, тем самым способствуя росту кристаллов. Наногидроксиапатит является активным ингредиентом японских зубных паст Aragard™ [3].

Данные клинических исследований [6] показали, что реминерализующий эффект от применения средств для чистки зубов с наногидроксиапатитом вызывает реминерализацию, сравнимую с фторсодержащими зубными пастами, и препятствует развитию кариеса.

Недавно на стоматологическом рынке появилось новое средство для реминерализации RivaStar (SDI Ltd, Виктория, Австралия), содержащее 38 % диамин фторид серебра, который является новым поколением серебросодержащих веществ, не приводящих к черному окрашиванию зубов.

Помимо приостановления прогрессирования существующего кариеса, диамин фторид серебра обладает противомикробным эффектом и имеет сходство к минеральным и органическим компонентам зуба [7].

Мусс для зубов Tooth Mousse (GC Corporation, Япония) – аппликационный препарат для восста-

новления минерального баланса в полости рта и реминерализации. Активный компонент мусса – Recaldent®, содержащий комплекс CPP-ACP (казеин фосфопептид – аморфный кальций фосфат). Казеин молока – это носитель действующих веществ, свободно связывается с эмалью, биопленкой, зубным налетом и мягкими тканями, доставляя кальций и фосфат туда, где они больше всего необходимы.

Крем MI Paste Plus (GC Corporation, Япония) также содержит Recaldent® с добавлением фторида (CPP-ACPF). В полости рта молекулы CPP-ACPF связываются с биопленкой, зубным налетом, кристаллами гидроксиапатита эмали зубов и оседают на мягких тканях, локализуя биодоступные кальций, фосфат и фторид, благодаря чему является более эффективным для стабилизации процесса деминерализации эмали зубов [5].

Клинические исследования [1], а также позитивный анализ динамики микрокристаллизации слюны свидетельствуют, что реминерализующий препарат GC Tooth Mousse обладает выраженным терапевтическим эффектом при лечении начального кариеса, реминерализации некариозных поражений и твердых тканей зубов с незаконченной минерализацией.

Недавно был запущен новый микроинвазивный метод, который включает проникновение смолы на всю глубину кариозного поражения. Инфильтрат (ICON, DMG) может использоваться как для вестибулярных, так и для апроксимальных кариозных поражений без наличия полости [8].

Метод инфильтрации смолой открыл новый диапазон вариантов минимального инвазивного лечения белых пятен. Данный метод помогает улучшить эстетику для пациентов минимально инвазивным способом за одно посещение [9, 10].

Этот микроинвазивный метод является промежуточным между ремтерапией и оперативным лечением кариеса в стадии белого пятна [9].

Клиническое использование материала «Icon» особенно эффективно при лечении начальных кариозных поражений в случаях, когда врач-стоматолог не может добиться радикального улучшения гигиены полости рта пациентов, при необходимости восстановления эмали, деминерализация которой произошла в процессе ортодонтического лечения с использованием брекет-систем, в ситуациях, когда лечение должно быть проведено быстро, безболезненно и эффективно [11].

Исследования [12] показали: при лечении методом инфильтрации произошло исчезновение кариозных очагов в 83,72 % случаев, а в 16,27 % случаев отмечено значительное уменьшение размеров очагов. Проведение инфильтрации эмали при начальных кариозных поражениях приводит к достоверному уменьшению показателей лазерной флуоресценции.

Также установлена высокая эффективность применения технологии инфильтрации деминерализованной эмали до препарирования и пломбирования кариозных полостей, что позволяет при минимальном вмешательстве максимально сохранять объем твердых тканей зубов у детей [13].

Установлено [14], что кариес-инфильтрация, в отличие от традиционного одонтопрепарирования, не сопровождалась снижением микротвердости эмали.

Более того, увеличение времени кондиционирования эмали в кариозном очаге до 4 минут, обеспечивающее оптимальный эстетический эффект при наличии пигментированных или множественных мелких белых кариозных пятен на вестибулярной поверхности зуба, не приводило к дополнительному снижению микротвердости эмали в сравнении с традиционно рекомендуемой 2-минутной экспозицией.

Таким образом, для достижения оптимального эстетического результата кариес-инфильтрации при лечении начального кариеса на вестибулярных поверхностях зубов рекомендуется использовать двукратное (4 мин) кондиционирование эмали [14].

Лабораторные исследования [15] показали высокую эффективность методики инфильтрации по отношению к белым кариозным пятнам. В группе зубов с пигментированными пятнами в 15 (78,9 %) случаях отмечено наличие кариозного процесса в пределах дентина, а средняя глубина проникновения инфильтрата в группе пигментированных кариозных пятен составила  $91,20 \pm 3,37$  мкм, то есть являлась недостаточной для глубинного проникновения. Экстраполировав полученные результаты в клинику, авторы предполагают, что инфильтрация начального кариеса в стадии пигментированного пятна не дает гарантии стабилизации кариозного процесса.

Проведенные исследования согласуются с данными [11] о том, что не следует применять метод инфильтрации при обширных поражениях дентина зуба, а также при поражениях пришеечной области при наличии очень тонкого слоя эмали или открытого дентина. Это связано с тем, что «Icon», являясь гидрофобным веществом, не может проникать внутрь дентина из-за наличия жидкости внутри дентинных канальцев. Поэтому инфильтрация дентина этим препаратом невозможна.

К побочному эффекту методики инфильтрации относится то, что не всегда можно достигнуть полного исчезновения пятна, хотя оно может со временем уменьшиться. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования данного метода [16].

Процесс роста эмали – энамелогенез – один из самых медленных морфогенетических процессов, требующий больше времени для завершения, чем это необходимо для образования эмбриона в матке, что свидетельствует о его необычной сложности. Скорость роста эмали составляет ~ 2–4 мкм в день, следовательно, требуется примерно 4 года для процесса, который включает контролируемый рост кристаллов через гелеобразную эмалевую матрицу, состоящую из нескольких белков, 90 % которых были идентифицированы как один белок – амелогенин. Остальные 10 % состоят из других белков: амелобластина, эмалелина, сывороточного альбумина, амелотина и протеолитических ферментов. Вместе они собираются в матрицу, которая служит шаблоном для одноосного роста кристаллов апатита. Амелогенин действует не как ингибитор роста кристаллов, а как мост между ионными растворами или полутвердыми комплексами и кристаллической поверхностью, на которую они помещены. Сборка амелогенина и его протеолитических продуктов в динамически развивающиеся геометрии способна направлять рост кристаллов в правильном



направлении, что представляет собой центральную задачу для попыток создания эмали в лаборатории с использованием амелогенина в качестве кристаллического агента роста [17].

В настоящее время на стоматологический рынок поступил препарат InnoDent, разработанный для регенерации эмали, который является аминокислотным аналогом человеческого белка амелогенина. InnoDent получен путем твердофазного химического синтеза в корпорации Vachem (Bubendorf, Швейцария). Имеет две формы InnoDent Junior и InnoDent Repair. Пептиды InnoDent™ производятся по уникальной формуле Института BioSmart в ведущем биотехнологическом концерне Vachem AG.

Клинические исследования после однократной обработки зубов у детей с кариесом в стадии пятна пептидом InnoDent™ показали позитивный результат. При визуальном осмотре через 1–3 месяца на поверхностях большинства зубов пятна не определялись, цвет зубов был однороден, блеск сохранен, отсутствовали болевые ощущения. Метод витального окрашивания не обнаружил изменения цвета поверхности зубов в участке предыдущих дефектов [18].

Одной из последних прогрессивных технологий в арсенале реминерализации является Curolox®, которая использует самоорганизующиеся пептиды (P11-4) для регенеративного лечения ранних кариозных поражений. Продуктом, содержащим этот пептид в качестве активного ингредиента, является Curodont™ Repair (Credentis AG, Windisch, Швейцария).

В этой технологии мономеры P11-4 наносятся на раннее кариозное поражение, диффундируют в подповерхностные микропоры поражения и собираются при высокой ионной силе в 3D-матрицу, которая в дальнейшем привлекает фосфат кальция из слюны и приводит к формированию гидроксиапатита вокруг матрицы. Таким образом происходит иницирование биомиметической минерализации, которая позволяет регенерировать эмаль и дентин. Этот процесс требует нескольких недель для проведения реминерализации обработанного поражения [19].

Однократная аппликация пептида P11-4 на зубы с «белыми пятнами» класса V у соматически здоровых взрослых значительно уменьшила размер поражения через 30 дней наблюдения, что свидетельствует о регенерации эмали [20].

## Выводы

В настоящее время существует много препаратов для лечения начального кариеса, что позволяет врачу-стоматологу сделать правильный выбор в каждой конкретной клинической ситуации. Тем не менее, несмотря на широкий выбор, универсального средства на данный момент не существует. Первый опыт использования новых препаратов InnoDent™ и Curodont™ Repair для лечения кариеса показал хорошие результаты, однако для широкого внедрения их в клиническую практику необходимо больше достоверных клинических доказательств и рандомизированных клинических исследований.

## Список литературы

- [1] Жаркова О.А. Реминерализующая терапия с использованием GC Tooth Mousse / О.А. Жаркова, О.С. Лобкова // Проблемы стоматологии. – 2012. – №1. – С. 33–37.
- [2] Greenwall L. White lesion eradication using resin infiltration / L. Greenwall // International dentistry – african edition. – 2013. – Vol. 3. – №4. – P. 54–62.
- [3] Amaechi B.T. Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions / B.T. Amaechi // Curr Oral Health Rep. – 2015. – №2. – P. 95–101.
- [4] Камина Т.В. Выбор реминерализующего препарата – вопрос серьезный / Т.В. Камина // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4. – Т. 1(104). – С. 53–56.
- [5] Леонтьева Е.Ю. Реминерализующая терапия с использованием Tooth Mousse и MI Paste Plus (GC) / Е.Ю. Леонтьева, О.Е. Ткачук, И.Б. Нектаревская // Проблемы стоматологии. – 2013. – №1. – С. 31–35.
- [6] Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice / K. Najibfard, K. Ramalingam, I. Chedjieu, B.T. Amaechi // J Clin Dent. – 2011. – Vo. 22(05). – P. 139–143.
- [7] Efficacy of silver diamine fluoride for arresting caries treatment / R. Yee, C. Holmgren, J. Mulder et al. // J Dent Res. – 2009. – №88 – P. 644–647.
- [8] Kugel G. Treatment modalities for caries management, including a new resin infiltration system / G. Kugel, P. Arsenault, A. Papas // Compend Contin Educ Dent. – 2009. – №3. – P. 1–10.
- [9] Caries infiltration of noncavitated white spot lesions: A novel approach for immediate esthetic improvement / N. Gughani, I.K. Pandit, M. Gupta et al. // Contemp Clin Dent. – 2012. – №3(Suppl 2). – S. 199–S202.
- [10] Ярова С.П. Сравнение эффективности лечения начального кариеса / С.П. Ярова, В.В. Саноян // Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє : матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів (19 травня, 2017 р.). – Х., 2017. – С. 126.
- [11] Методика инфльтрации – новая технология лечения начальных кариозных поражений зубов / А.И. Николаев, О.Ю. Кузьминская, Т.С. Степанова и др. // Клиническая стоматология. – 2010. – №2(54). – С. 14–18.
- [12] Гранько С.А. Клиническая эффективность применения малоинвазивных методов лечения твердых тканей зуба / С.А. Гранько, Т.А. Запашник, О.Г. Зиновенко // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №5. – С. 91–92.
- [13] Минимально инвазивный подход к лечению кариеса постоянных зубов у детей / Е.Е. Маслак, Н.В. Матвиенко, Д.А. Кривонова и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №3(59). – С. 96–99.
- [14] Муравьева М.А. Экспериментально-клиническая оценка эффективности лечения очаговой деминерализации эмали методом кариес-инфльтрации : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / М.А. Муравьева. – Пермь, 2013. – 23 с.
- [15] Фатталь Р.К. Оценка эффективности метода инфльтрации в лечении различных форм кариеса эмали зубов / Р.К. Фатталь, С.В. Мелехов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №6(155). – С. 117–122.
- [16] The evaluation of resin infiltration for masking labial enamel white spot lesions / S. Kim, E.Y. Kim, T.S. Jeong et al. // International Journal of Paediatric Dentistry. – 2011. – №21(4). – P. 241–248.
- [17] Uskoković V. Amelogenin in Enamel Tissue Engineering / V. Uskoković // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2015. – №881. – P. 237–254.
- [18] Інноваційний метод лікування початкового кариесу у дітей препаратом InnoDent™ / А.У. Замураєва, Б.А. Айтұов, Д.Ж. Аубакірова та ін. // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2016. – №1. – С. 47–51.
- [19] Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization / J. Kirkham, A. Firth, D. Vernals et al. // J Dent Res. – 2007. – №86(5). – P. 426–430.
- [20] Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides—a clinical safety trial / P.A. Brunton, R.P. Davies, J.L. Burke et al. // British dental journal. – 2013. – №215(4). – E6.

## References

- [1] Zharkova, O. A., & Lobkova, A. S. (2012). Remineralizuyushchaya terapiya s ispol'zovaniem GC Tooth Mousse [The usage of gc tooth mousse in remineralization therapy]. *Problemy stomatologii*, 1, 33–37.
- [2] Greenwall, L. (2013). White lesion eradication using resin infiltration. *International dentistry – african edition*, 3(4), 54–62.
- [3] Amaechi, B. T. (2015). Remineralization therapies for initial caries lesions. *Curr Oral Health Rep*, 2, 95–101. doi: 10.1007/s40496-015-0048-9.

- [4] Kamina, T. (2013). Vybór remineraliziruyushchego preparata – vopros seryoznyj [The Choice of a Fluoride-Containing Re-Mineralizing Preparation is a Serious Question]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4(1), 104, 53–56. [in Russian].
- [5] Leontieva, E. Y., Tkachuk, O. E., & Nektarevskaya, I. B. (2013). Remineraliziruyushchaya terapiya s ispol'zovaniem Tooth Mousse i MI Paste Plus (GC) [Remineralizing therapy with tooth mousse and paste plus]. *Problemy stomatologii*, 1, 31–35. [in Russian].
- [6] Najibfard, K., Ramalingam, K., Chedjieu, I., & Amaechi, B. T. (2011). Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent*, 22(05), 139–143.
- [7] Yee, R., Holmgren, C., Mulder, J., Lama, D., Walker, D., & van Palenstein Helderman, W. (2009). Efficacy of silver diamine fluoride for arresting caries treatment. *J Dent Res*, 88, 644–647. doi: 10.1177/0022034509338671.
- [8] Kugel, G., Arsenault, P., & Papas, A. (2009). Treatment modalities for caries management, including a new resin infiltration system. *Compend Contin Educ Dent*, 3, 1–10.
- [9] Gugnani, N., Pandit, I. K., Gupta, M., & Josan, R. (2012). Caries infiltration of noncavitated white spot lesions: A novel approach for immediate esthetic improvement. *Contemp Clin Dent*, 3(2), S199–S202. doi: 10.4103/0976-237X.101092.
- [10] Yarova, S. P., & Sanoyan, V. V. (2017). Sravnenie effektivnosti lecheniya nachal'nogo kariеса [Comparison of the effectiveness of initial caries treatment]. *Medychna nauka na peretyni spetsialnostei: sohodennia i maibutnie*. Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (P. 126). Kharkiv. [in Russian].
- [11] Nikolaev, A. I., Kuzminskaya, O. Yu., Stepanova, T. S., Dotsenko, A. V., & Vasilevskiy, S. A. (2010). Metodika infil'tracii novaya tekhnologiya lecheniya nachal'nykh karioznykh porazhenij zubov [Infiltration method – a new technology of treatment initial cariogenic affection of teeth]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2(54), 14–18. [in Russian].
- [12] Gran'ko, S. A., Zapashnik, T. A., & Zinovenko, O. G. (2013). Klinicheskaya effektivnost' primeneniya maloinvazivnykh metodov lecheniya tverdykh tkanej zuba [Clinical efficacy of minimally invasive methods in hard tooth tissues treatment]. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*, 5, 91–92. [in Russian].
- [13] Maslak, E. E., Matvienko, N. V., Krivtsova, D. A., & Kazantseva, N. N. (2016). Minimal'no invazivnyj podkhod k lecheniyu kariеса postoyannykh zubov u detej [Minimally invasive treatment of carious permanent teeth in children]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 3(59), 96–99. [in Russian].
- [14] Murav'eva, M. A. (2013). *E'ksperimental'no-klinicheskaya ocenka effektivnosti lecheniya ochagovoj demineralizacii e'mali metodom kariеса-infil'tracii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Experimental-clinical evaluation of the effectiveness of treatment of focal demineralization of enamel by the caries-infiltration method]. (Extended abstract of candidate's thesis). Perm'. [in Russian].
- [15] Fattal, R. K., & Melekhov, S. V. (2015). Ocenka effektivnosti metoda infil'tracii v lechenii razlichnykh form kariеса e'mail zubov [Evaluation procedures infiltration in the treatment of various forms of dental enamel caries]. *Kubanskiy nauchnyj medicinskij vestnik*, 6(155), 117–122. [in Russian].
- [16] Kim, S., Kim, E. Y., Jeong, T. S., & Kim, J. W. (2011). The evaluation of resin infiltration for masking labial enamel white spot lesions. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 21(4), 241–248. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01126.x.
- [17] Uskoković, V. (2015). Amelogenin in Enamel Tissue Engineering. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 881, 237–254. doi: 10.1007/978-3-319-22345-2\_13.
- [18] Zamuraieva, A. U., Ajtuov, B. A., Aubakirova, D. Zh., & Yegizbekova, D. B. (2016). Innovatsiyniy metod likuvannia pochatkovoho kariеса u ditei preparatom InnoDent™ [Innovative method of treatment of initial caries in children with InnoDent™]. *Profilaktychna ta dytiacha stomatohiia*, 1, 47–51. [in Ukrainian].
- [19] Kirkham, J., Firth, A., Vernals, D., Boden, N., Robinson, C., Shore, R. C., et al. (2007). Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res*, 86(5), 426–430. doi: 10.1177/154405910708600507.
- [20] Brunton, P. A., Davies, R. P., Burke, J. L., Smith, A., Aggeli, A., Brookes, S. J., & Kirkham, J. (2013). Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides – a clinical safety trial. *British dental journal*, 215(4), E6. doi: 10.1038/sj.bdj.2013.741.

**Сведения об авторах:**

Ярова С. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. стоматологии № 2, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.  
Саноян В. В., канд. мед. наук, ассистент каф. стоматологии № 2, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

**Відомості про авторів:**

Ярова С. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. стоматології № 2, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.  
Саноян В. В., канд. мед. наук, асистент каф. стоматології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

**Information about authors:**

Yarova S. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry № 2, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.  
Sanoyan V. V., MD, PhD, Assistant, Department of Dentistry № 2, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.10.2017

# Modern diagnostics and treatment of combined congenital cardiovascular system and gastrointestinal tract malformations

T. Ye. Shumna<sup>1</sup>, M. O. Makarova<sup>1</sup>, O. V. Panchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Municipal Institution "City Multifield Children's Hospital No. 5", Zaporizhzhia, Ukraine

**Purpose** – to share the experience of qualified medical care providing to newborn children born with combined abnormal development.

**Materials and methods.** Diagnostics, treatment of a newborn child and further monitoring was performed according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine for the diagnosis and treatment of cardiovascular system and gastrointestinal tract diseases in children.

**Results.** The article describes a case of girl clinical observation, born with combined cardiovascular and gastrointestinal tract anomalies. The main data of anamnesis, objective, laboratory and instrumental examination, the results of child with combined congenital malformations of cardiovascular system and gastrointestinal tract treatment are presented: double outlet right ventricle, atrial septal defect, ventricular septal defect and esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, duodenal atresia.

**Conclusions.** All pregnant women should undergo ultrasound and screening genetic examinations to exclude or diagnose congenital malformations in the fetus. The success of therapy and surgical correction, the quality of child life depend on timely diagnosis, continuity and good teamwork of neonatologists, pediatric surgeons, cardiologists, pediatricians, diagnosticians.

**Key words:**

clinical case, congenital abnormalities, cardiovascular system, gastrointestinal tract, newborn infant.

Zaporozhye medical journal  
2018; 20 (2), 285–290

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125536

E-mail:  
tshumnaya72@gmail.com

## Сучасна діагностика та лікування поєднаних вроджених вад розвитку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту

Т. Є. Шумна, М. О. Макарова, О. В. Панченко

**Мета роботи** – передати досвід надання кваліфікованої медичної допомоги новонародженим дітям, які народились із поєднаними аномаліями розвитку.

**Матеріали та методи.** Діагностику, лікування новонародженої дитини та диспансерне спостереження здійснили згідно з протоколами МОЗ України з діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту в дітей.

**Результати.** Описаний випадок клінічного спостереження дівчинки, котра народилась з аномаліями серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту. Наведені основні дані анамнезу, об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження, результати лікування дитини з подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка, дефектом міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок та атрезією стравоходу з нижньою трахеоестрохідною норицею, атрезією дванадцятипалої кишки.

**Висновки.** Усі вагітні жінки повинні проходити ультразвукові та скринінгові генетичні обстеження для виключення або діагностики вроджених вад розвитку у плода. Успішність терапії та хірургічної корекції, якість життя дитини залежать від своєчасної діагностики, посередництва (наступництва) та злагодженої командної роботи неонатологів, дитячих хірургів, кардіологів, педіатрів, діагностів.

**Ключові слова:**

клінічний випадок, вроджені аномалії, серцево-судинна система, шлунково-кишковий тракт, новонароджена дитина.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 285–290

## Современная диагностика и лечение сочетанных врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта

Т. Е. Шумная, М. О. Макарова, А. В. Панченко

**Цель работы** – передать опыт оказания квалифицированной медицинской помощи новорожденным, родившимся с сочетанными аномалиями развития.

**Материалы и методы.** Диагностика, лечение новорожденного ребенка и диспансерное наблюдение проводилось согласно протоколам МЗ Украины по диагностике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта у детей.

**Результаты.** Описан случай клинического наблюдения девочки, родившейся с сочетанными аномалиями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Представлены основные данные анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального обследования, результаты лечения ребенка с двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка, дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородок и атрезией пищевода с нижним трахеопищеводным свищем, атрезией двенадцатиперстной кишки.

**Выводы.** Все беременные женщины должны проходить ультразвуковые и скрининговые генетические обследования для исключения или диагностики врожденных пороков развития у плода. Успешность терапии и хирургической коррекции, качество жизни ребенка зависят от своевременной диагностики, преемственности и слаженной командной работы неонатологов, детских хирургов, кардиологов, педиатров, диагностов.

**Ключевые слова:**

клинический случай, врожденные аномалии, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, новорожденный ребенок.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 285–290

## Introduction

Nowadays, despite the achievements of modern medicine, the birth of children with congenital anomalies remains one of the topical problems in paediatrics. The most common cause of children mortality after the newborns period is concomitant congenital malformations. Among them, the ratio of gastrointestinal tract vestiges makes up 13.1 % [1]. Therewith, the degree of esophageal atresia incidence is 1 out of 3500 children [2]. Also, the gastrointestinal tract abnormalities all of others are decisive in clinical state of patients destabilization and require surgical treatment already in the newborn period [3].

The frequency of congenital heart disease is about 1 % [4]. But according to some theoretical data, heart defects without cyanosis with pulmonary blood overflow are registered in 49 % and with cyanosis with decreased pulmonary blood flow – in 19 % in the structure of all congenital heart defects [5]. The rare defect of cardiovascular system development – a double-outlet of right ventricle in which both the aorta and the pulmonary artery completely or predominantly originate from the right ventricle is of great interest, it occurs in 1 % of cases in humans and, in rare cases even in animals [6,7]. This heart defect can also be combined with other defects or be a part of combined developmental anomalies. One of such combined anomalies is, for example, the VACTERL-association, which although is formed sporadically, but its risk in subsequent delivery ranges from 1 % to 50 % [8].

Now, with mandatory screening ultrasound examination of the fetus in the intrauterine period, early detection of congenital anomalies has improved and now it makes possible to choose the most optimal ways to solve this problem. Thus, physicians have the experience of double transposition of the main vessels from the right ventricle diagnosis, but without combination with other developmental anomalies with the help of two-dimensional sonography of four fetuses at the 17th, 20th, 26th and 28th weeks of pregnancy [9]. After birth, timely and balanced preoperative preparation, surgical correction of congenital anomalies, monitoring in the postoperative period are important links in children developmental malformations successful treatment [10].

In general, the care and health of children born with malformations depends on the well-coordinated teamwork of neonatologists, pediatric surgeons, pediatricians, diagnosticians and, of course, parents.

## Purpose

To share the experience of qualified medical care providing to newborn children born with combined developmental abnormalities.

## Materials and methods

Diagnostics and treatment of a newborn child and further monitoring was performed according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine for the diagnosis and treatment of cardiovascular system and gastrointestinal tract diseases in children.

### Clinical case

The child K., a girl, was admitted on 11.12.2014 to

the Municipal Institution "City Multifield Children's Hospital No. 5" in Zaporizhzhia, with congenital malformations of the cardiovascular system and gastrointestinal tract.

**Anamnesis vitae.** The girl was born of the 2nd pregnancy on 11.12.2014. Previous first pregnancy in 2012 was anembrionic. With regard to the second pregnancy, the observation was started from the 12–13th week; at the 15–16th week there was a threatened miscarriage; at the 23d week multiple developmental anomalies were diagnosed; at the 37th week fetal growth retardation, malignancy, congenital malformations of the gastrointestinal tract and cardiovascular system were diagnosed. Mother was 36 years old at the moment of the child's birth, she was out of work and has been followed up because of hydrocolysis of the right kidney; child's father was 43 years old, worked as a turner; since 2010 he has been subjected to regular medical examinations by a phthisiatrician with pulmonary tuberculosis.

The infant was delivered at 37 weeks of gestation with anhydrous interval of 13 hours and 50 minutes, but the amniotic fluid was light-coloured. Weight at birth was 2030 grams, body length was 51 cm, chest circumference was 29 cm, head circumference was 35 cm, Apgar score was 7/8 points. On the same day the child was taken from the maternity hospital for further treatment and examination to the children's hospital by an emergency brigade.

**Anamnesis morbi.** The next day after birth, on 12.12.2014, in the Department of Pediatric Surgery the child was promptly operated for the gastrointestinal tract developmental disorder: "Esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, duodenal atresia". Operative treatment included tracheoesophageal fistula ligation, bowel segment resection and esophagoesophageal, duodenoduodenostomy anastomosis end-to-end. Postoperative treatment included broad-spectrum antibiotics, antifungal drug, infusion therapy, parenteral nutrition from the first day after surgery, correction of water and electrolyte imbalance and acid-base status.

In the Department of Newborn Pathology, where the child was subsequently nursed and treated, the cardiovascular system developmental defect was specified: "Double outlet right ventricle (DORV), atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD)".

**Objectively:** Temperature – 36.6 °C. Heart rate – 160/min. Respiratory rate – 80/min. Arm blood pressure – 100/50, leg blood pressure – 130/80.

Severity of child's condition was caused by heart failure II A, malnutrition. Child has general weakness, pale skin, perioral and periorbital cyanosis, dyspnea. Auscultation: congestive moist rales were audible over both lung fields. Cardiac auscultation revealed tachycardia, rough systolic murmur in the 2-3-4 left intercostals spaces and the second heart sound was accentuated at the pulmonic and cardiac base areas. Percussion: heart borders are dislocated to left and right side. Hepatomegaly. Diuresis was adequate. Constipation.

### Laboratory examination

Clinical blood test: RBC –  $4,3 \times 10^{12}/L$ ; Hemoglobin – 134 g/L; Colour index – 0,94; WBC –  $10,2 \times 10^9/L$ ; Eosinophils – 0 %; Basophils – 4 %; Neutrophils – 42 %; Lymphocytes – 46 %; Monocytes – 8 %; Platelets –



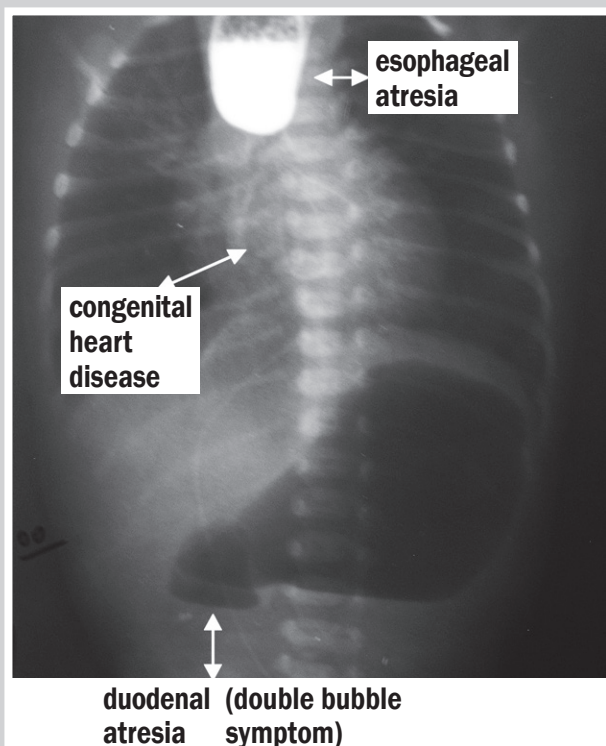


Fig. 1. X-ray "Esophageal atresia and duodenal atresia".

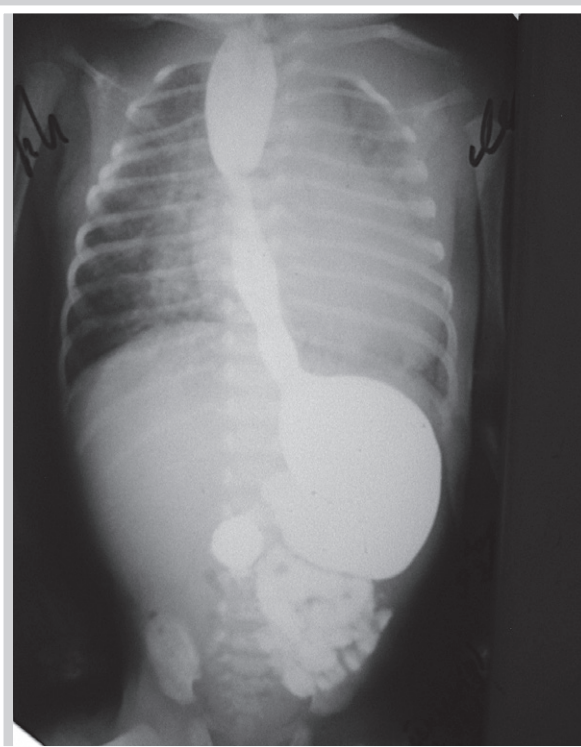


Fig. 2. X-ray after treatment of esophageal atresia and duodenal atresia.

$240 \times 10^9/L$ ; Erythrocytes sedimentation rate (ESR) – 6 mm/hour.

Biochemical blood test: Protein – 52 g/L; Bilirubin Total – 14  $\mu\text{mol/L}$ ; ALT – 1,57  $\mu\text{mol/L}$ ; Thymol test – 0,13 Unit; Glucose – 3,8  $\text{mmol/L}$ ; Creatinine – 56  $\mu\text{mol/L}$ ; BUN – 5,9  $\text{mmol/L}$ .

Serum electrolytes: Calcium – 2,24  $\text{mmol/L}$ ; Potassium – 3,79  $\text{mmol/L}$ ; Phosphorus – 1,98  $\text{mmol/L}$ ; Sodium – 138  $\text{mmol/L}$ .

Coagulogram, urine analysis – normal.

#### Instrumental examination

X-ray (Fig. 1): "Esophageal atresia and duodenal atresia".

X-ray (Fig. 2): "After treatment of esophageal atresia and duodenal atresia".

X-ray (Fig. 3): "Cardiomegaly".

ECG (Fig. 4): "Sinus arrhythmia, heart rate of 171 – 150 beats per minute, the voltage was preserved, nomogram. Transition zone was displaced from V2 to V5. "P" – pulmonale. Changes in the repolarization phase of ventricular myocardium".

EchoCG (Fig. 5). Dilatation of the right atrium. Hypertrophy of the right ventricle. Double outlet right ventricle (DORV), atrial septal defect (ASD) 11 mm, ventricular septal defect (VSD) 9 mm (subaortic). Left ventricle ejection fraction was 50 %, average pressure in the pulmonary artery was 37  $\text{mm/Hg}$  (II degree pulmonary hypertension).

**Treatment** of the child consisted of three stages.

I – operation: tracheoesophageal fistula ligation, transection and restoration with end to end anastomosis and duodeno-duodenostomy anastomosis.

II – treatment of heart failure: bed regimen; gavage; oxygen therapy; angiotensin converting enzyme inhibitors

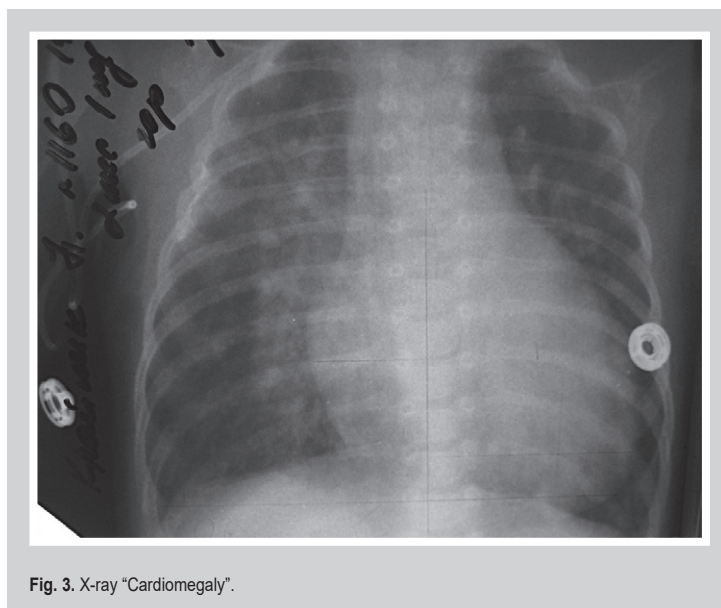


Fig. 3. X-ray "Cardiomegaly".

(ACEI) captopryl 0,5  $\text{mg/kg/day}$ ; diuretics: hypothiazide 1 $\text{mg/kg/day}$ , furosemide 1 $\text{mg/kg/day}$ ; cardiotoxic drugs: digoxin, dobutamine. The child had heart failure and malnutrition treatment. The girl was consulted by a cardiac surgeon repeatedly.

III – when the child's weight was 4–5 kg, she had surgery for congenital heart disease on 15.06.2015.

Medical care organization and provision for the child and the use of medicines based on medical indications were carried out in accordance with the requirements of the current legislation of Ukraine in the field of health protec-



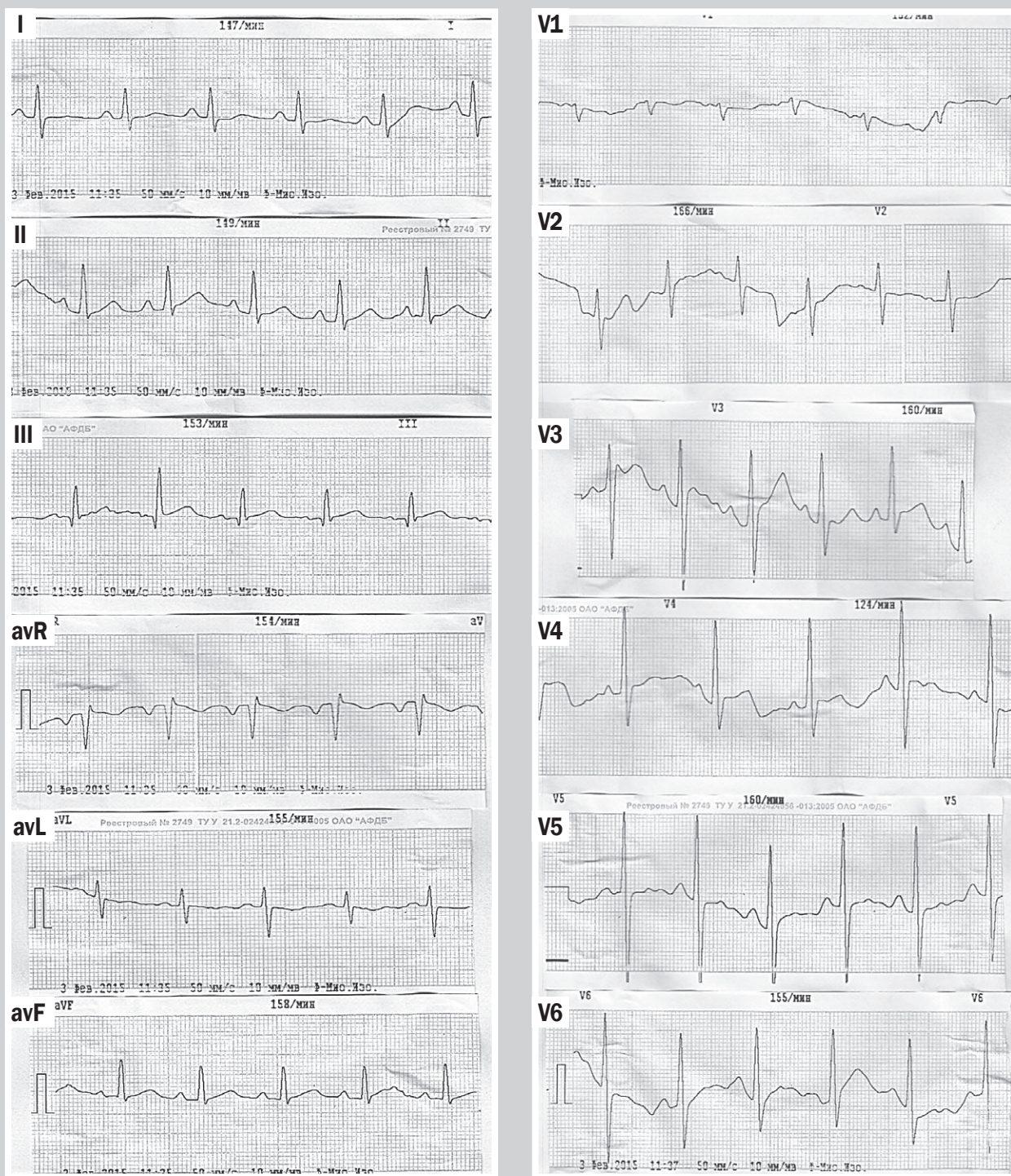


Fig. 4. ECG child with double outlet right ventricle, atrial septal defect, ventricular septal defect.

tion. Legal support of the medical staff of the hospital and the child's parents about the safe and effective treatment, the solution of various ethical and legal issues (in particular, the mechanism for providing voluntary informed consent of the child's parents for medical intervention) was conducted at the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research.

Currently, the child is on a dispensary observation by a cardiologist and gastroenterologist, girl's condition is as-

sessed as satisfactory, there are no clinical signs of esophageal stenosis and heart failure; physical and psychomotor development corresponds to the age norm.

The given clinical case demonstrates the success of gastrointestinal tract (esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula, duodenal atresia) and cardiovascular system congenital anomalies (double outlet right ventricle, atrial septal defect, ventricular septal defect) surgical treatment.



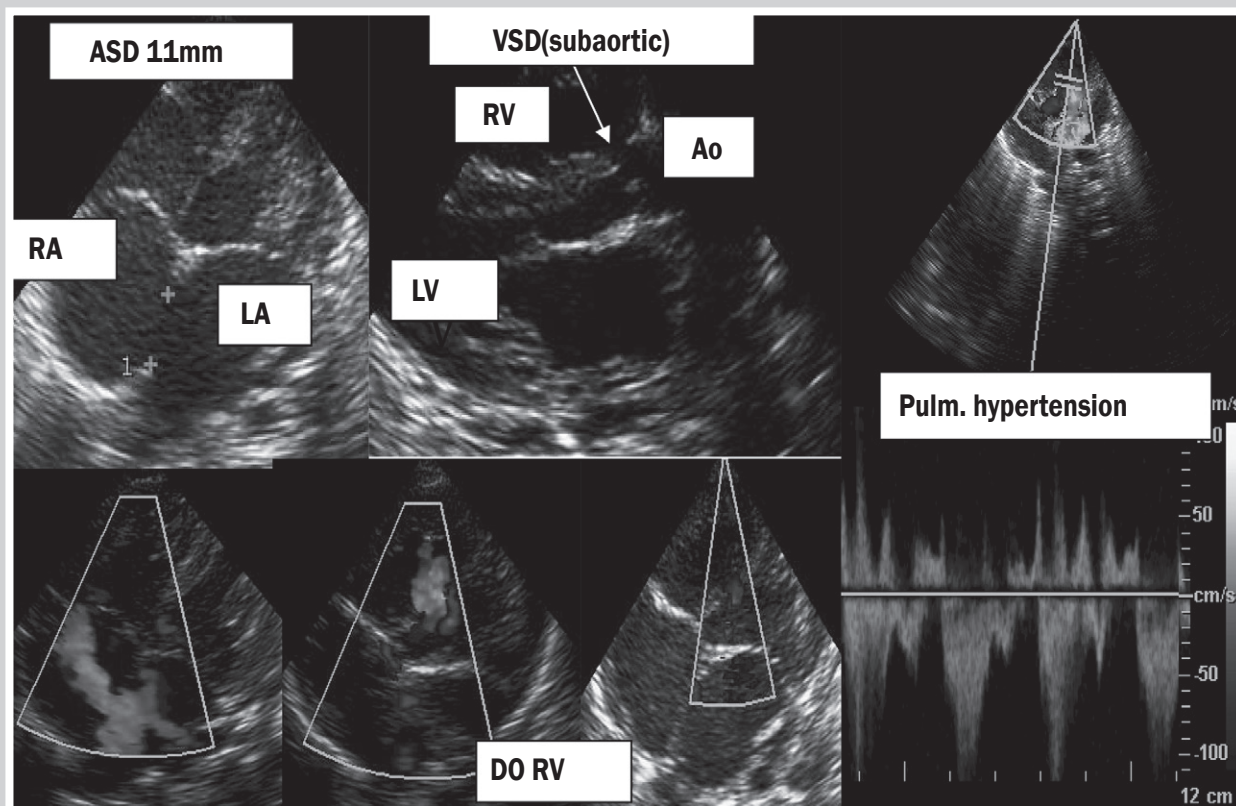


Fig. 5. Double outlet right ventricle (DORV), ASD, VSD (subaortic), pulmonary hypertension.

## Conclusions

1. All pregnant women should undergo ultrasound and screening genetic examinations to exclude or diagnose congenital malformations in the fetus.

2. The success of therapy and surgical correction, the quality of child life depend on timely diagnosis, continuity and good teamwork of neonatologists, pediatric surgeons, cardiologists, pediatricians, diagnosticians.

## References

- [1] Tchaikivska, G. S., Gnateyko, A. Z., Dvorakevich, A. A., & Stenik, R. V. (2014). Vnesok vrodzhenykh vad rozvytku travnoy systemy v strukturu letalnosti novonarozhdenykh ditei [Contribution of congenital malformations of the digestive system in the structure of mortality of newborns]. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perinatalna medytsyna*, 4, 1(11), 57–60 [in Ukrainian].
- [2] Martinucci, I., Bortoli, N., Giacchino, M., Bodini, G., Marabotto, E., Marchi, S., et al. (2014). Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastrointest Pharmacol. Ther.*, 5(2), 86–96. doi: 10.4292/wjgpt.v5.i2.86.
- [3] Avramenko, I. Yu. (2015). Analiz likuvannia ditei z mnozhynnymy vrodzhenymy vadamy rozvytku [Analysis of treatment of children with multiple congenital malformations]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 3, 63–69. [in Ukrainian].
- [4] Volosovets, O. P., Nedelska, S. M., Kryvopustov, S. P., Shumna, T. Ye., Solodova, I. V., Mazur, V. I. et al. (2008). *Dytiacha kardiorevmatolohiia (okremi pytannia) [Pediatric cardiorthology (individual issues)]*. Zaporizhzhya: Orbita-Yug [in Ukrainian].
- [5] Mahdich, Daliri Ghouchan Atigh, Hassan, Motaghi, Atieh, Eslahi, Zahra, Jafari, Sara, Shahidi, Mahdi, Keyvanlou, & Mohammad Hassanzadeh Nazarabad1 (2015). The frequency of congenital heart disorders among children issued from consanguineous marriages in khorasan province, northeast of iran. *I. Biol. Biomed. J.*, 3, 98–102.
- [6] Liu, D. X., Gilbert, M. H., Kempf, D. J., & Didier, P. J. (2012). Double-outlet right ventricle and double septal defects in a rhesus

macaque (*macaca mulatta*). *J Vet Diagn Invest.*, 24, 188–191. doi: 10.1177/1040638711425951.

- [7] Nakajima, Y. (2010). Second lineage of heart forming region provides new understanding of conotruncal heart defects. *Congenit Anom (Kyoto)*, 50(1), 8–14. doi: 10.1111/j.1741-4520.2009.00267.x.
- [8] Cherkasova, S. V., Mukhina, Yu. G., Ipatova, M. G., Kamaev, Yu. O., & Bulgakova, N. T. (2015). Slozhnyy diagnosticheskij poisk VACTERL-associatsiya u novorozhdenogo rebenka [Complicated Diagnostic Process. VACTERL-Association in Newborn]. *Trudnyy pacient*, 1–2, 41–43 [in Russian].
- [9] Tongsong, T., Chanprapaph, P., Sittiwangkul, R., & Khunamornpong, S. (2007). Antenatal diagnosis of double outlet of right ventricle without extracardiac anomaly: a report of 4 cases. *Journal of Clinical Ultrasound*, 35(4), 221–225. doi: 10.1002/jcu.20297.
- [10] Makarova, M. O. (2017). Peculiarities of surgical treatment of gastrointestinal tract combined congenital malformations in newborns. *Zaporozhye medical journal*, 19, 2(101), 172–174. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95683.

## Information about authors:

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Faculty Pediatric, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Makarova M. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panchenko O. V., MD, Doctor, Diagnostics Department, Municipal Institution "City Multifield Children's Hospital No. 5", Zaporizhzhia, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Макарова М. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панченко О. В., лікар ультразвукової діагностики, відділення ультразвукової діагностики, КУ «Міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5», м. Запоріжжя, Україна.

**Сведения об авторах:**

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Макарова М. О., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панченко А. В., врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой диагностики, КУ «Городская многопрофильная детская больница № 5», г. Запорожье, Украина.

---

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

---

Надійшла до редакції / Received: 13.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 25.10.2017



# Adjuvant therapy of chronic gastroduodenitis in children with dysplasia of connective tissue

O. M. Mukvich<sup>1</sup>, D. S. Yankovskyi<sup>3</sup>, V. P. Shirobokov<sup>2</sup>, H. S. Dymen<sup>3</sup>, O. V. Lavrenchuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine, Kyiv, <sup>2</sup>O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

<sup>3</sup>Scientific Production Company "OD Prolisok", Kyiv, Ukraine, <sup>4</sup>Public Non-Profit Enterprise "Center of Primary Medical and Sanitary Health № 1", Shevchenko District, Kyiv, Ukraine

Chronic gastroduodenitis (CGD) hold one of main places among leading diseases of gastro-intestinal tract (GIT) in childhood. A special category is children who have CGD against the background of connective tissue (CT) dysplasia (DCT). CGD in such children is characterized by early appearance, aggressive, gradient course with frequent acute conditions and recurrences with evident symptoms of nonspecific intoxication manifestations. Defect of collagen synthesis leads to pronounced morphological changes of proximal GIT mucous membrane (MM) and decline in its cytoprotective abilities. Challenges related to the qualitative and quantitative local ecosystem changes can aggravate immune and metabolic local processes and enhance the destruction of proximal GIT mucous membrane. Aforesaid defines the need to include multiprobitotics into the treatment schemes of patient with CGD, associated with congenital fibrogenesis disorders, as adjuvant therapy with complex therapeutic action; they positively influence the CT metabolism, improve reparative processes in MM, normalize immune processes and maintain composition and functions of physiological microbiota.

**Purposes** – improvement of CGD treatment efficiency in children with DCT through inclusion of the multiprobitotic Symbiter® forte-M into the treatment schemes.

**Materials and methods.** There were examined 33 children with CGD on the background of DCT and 32 healthy children (control) from 11 to 17 years old. The state of the mucous barrier was estimated by certain mucin constituents (fucose, glycosaminoglycans, sialic acids) assessing, antimicrobial peptides ( $\beta$ 2-defencins), non-specific humoral factors of the local immunity (immunoglobulins, lysozyme) in mucous secretions (saliva, coprofiltrate (CF)) before and after probiotic therapy.

**Results.** Increased concentrations of  $\beta$ 2-defencins ( $p_{\text{saliva}} = 0.03$ ,  $p_{\text{CF}} = 0.03$ ), sialic acids ( $P = 0.04$ ) and lysozyme ( $P = 0.01$ ) and decreased of fucose level ( $P = 0.03$ ) in mucous secretions under application of multicomponent probiotic preparation were observed.

**Conclusions.** In children with DCT and CGD development, mucins, forming protective homeostatic barrier between residential microbiota and basic immune intestinal cells, contain in their composition increased quantity of fucose-containing glycoproteins and low amount of sialic acids; this influences microbiota and activity of cytoprotective and reparative processes in MM. Inclusion of the multiprobitotic Symbiter® forte-M into the standard treatment scheme leads to the normalization of some mucus glycoproteins and non-specific humoral local immunity factors. Due to its complex composition with high probiotic and immunomodulatory properties and natural mineral gel (smectite) inclusion, the multiprobitotic improves cytoprotective and reparative properties of GIT mucous membrane and reduces the likelihood of severe destructive processes in children with CGD and DCT development.

**Key words:**  
children,  
hypertrophic  
gastroduodenitis,  
connective tissue  
diseases, treatment,  
probitotics.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (2), 291–296

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2018.2.125584

**E-mail:**  
ov.lavrenchuk@  
gmail.com

## Ад'ювантна терапія хронічних гастроуденітів у дітей із дисплазією сполучної тканини

О. М. Муквіч, Д. С. Янковський, В. П. Широбоков, Г. С. Димент, О. В. Лавренчук

Хронічний гастроуденіт (ХГД) посідає одне з провідних місць серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей. Особлива категорія – діти, в яких ХГД формується на тлі дисплазії сполучної тканини (ДСТ). ХГД у них характеризується раннім дебютом, агресивним, прогресивним перебігом із частими загостреннями, рецидивами з вираженими проявами симптомів неспецифічної інтоксикації. Детермінований дефект синтезу колагену зумовлює виражені морфологічні зміни слизової оболонки (СО) верхніх відділів ШКТ зі зниженням її цитопротекторних властивостей. Якісні та кількісні зміни місцевої екосистеми, що неодмінно виникають при цьому, поглиблюють імунні й метаболічні локальні процеси, посилюють деструкцію СО верхніх відділів ШКТ. Це визначає необхідність включення у схеми лікування пацієнтів із ХГД, асоційованим із вродженими порушеннями фіброгенезу, мультипробіотиків як ад'ювантної терапії з комплексною терапевтичною дією: позитивним впливом на метаболізм сполучної тканини (СТ), поліпшенням репаративних процесів у СО, нормалізацією імунних процесів, підтримкою складу та функцій фізіологічної мікробіоти.

**Мета роботи** – підвищення ефективності лікування ХГД у дітей із ДСТ шляхом включення у схему лікування комплексного мультипробіотика Сімбітер® форте-М.

**Матеріали та методи.** Обстежили 33 дитини з ХГД на тлі ДСТ і 32 здорові дитини віком 11–17 років. Стан слизового бар'єра оцінювали на основі визначення окремих складових муцинів (фукози, глікозаміногліканів, сіалових кислот), антимікробних пептидів ( $\beta$ 2-дефензінів), неспецифічних гуморальних факторів локального імунітету (імуноглобулінів, лізоциму) в мукозальних секретах (слині, копрофільтратах) до та після пробіотикотерапії.

**Результати.** При застосуванні мультикомпонентного пробіотичного препарату в мукозальних секретах підвищуються концентрації  $\beta$ 2-дефензінів ( $p_{\text{слина}} = 0,03$ ,  $p_{\text{ко}} = 0,03$ ), сіалових кислот ( $p = 0,04$ ), лізоциму ( $p = 0,01$ ) та знижується рівень фукози ( $p = 0,03$ ).

**Ключові слова:**  
діти, гастроуденіт,  
дисплазія сполучної  
тканини, лікування,  
мультипробіотик.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 291–296**

**Висновки.** При розвитку ХГД у дітей із ДСТ муцини, котрі утворюють захисний гомеостатичний бар'єр між резидентною мікробіотою та базовими імунними клітинами кишечника, містять у своєму складі підвищену кількість фукозовмісних глікопротеїнів і характеризуються низьким вмістом сіалових кислот, що визначає особливості формування мікробіоти та активність цитопротективних і репаративних процесів у СО. Включення мультипробиотика Сімбітер® форте-М у стандартну схему лікування призводить до нормалізації окремих складових глікопротеїнів слизу та факторів неспецифічного гуморального локального імунітету. Завдяки комплексному складу з включенням гелю природного мінералу (смектиту), високим пробіотичним і імуномодулювальними властивостями мультипробиотик поліпшує цитопротективні та репаративні властивості слизової оболонки ШКТ і зменшує вірогідність розвитку тяжких форм деструктивних процесів при ХГД у дітей із ДСТ.

## Ключевые слова:

дети,  
гастроудоденит,  
дисплазия  
соединительной  
ткани, лечение,  
мультипробиотик.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2018. –  
Т. 20, № 2(107). –  
С. 291–296

## Адьювантная терапия хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани

Е. Н. Муквич, Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, Г. С. Дымент, О. В. Лавренчук

Хронический гастродуоденит (ХГД) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Особую категорию составляют дети, у которых ХГД формируется на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ХГД у них характеризуется ранним дебютом, агрессивным, прогрессирующим течением с частыми обострениями, рецидивами с выраженными проявлениями симптомов неспецифической интоксикации. Детерминированный дефект синтеза коллагена обуславливает выраженные морфологические изменения слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ со снижением ее цитопротекторных свойств. Качественные и количественные изменения местной экосистемы, которые непременно возникают при этом, усугубляют иммунные и метаболические локальные процессы, усиливают деструкцию СО верхних отделов ЖКТ. Указанное определяет необходимость включения в схемы лечения пациентов с ХГД, ассоциированные с врожденными нарушениями фиброгенеза, мультипробиотиков в качестве адьювантной терапии с комплексным терапевтическим действием: положительным влиянием на метаболизм соединительной ткани (СТ), улучшением репаративных процессов в СО, нормализацией иммунных процессов, поддержанием состава и функций физиологической микробиоты.

**Цель работы** – повышение эффективности лечения ХГД у детей с ДСТ путем включения в схемы лечения комплексного мультипробиотика Сімбітер® форте-М.

**Материалы и методы.** Обследовали 33 ребенка с ХГД на фоне ДСТ и 32 здоровых ребенка 11–17 лет. Состояние слизистого барьера оценивали на основании определения отдельных составляющих муцинов (фукозы, глюкозаминогликанов, сиаловых кислот), антимикробных пептидов (β2-дефензинов), неспецифических гуморальных факторов местного иммунитета (иммуноглобулинов, лизоцима) в мукозальных секретах (слюне, копрофильтратах) до и после пробиотикотерапии.

**Результаты.** Установлено, что при применении мультикомпонентного пробиотического препарата в мукозальных секретах повышаются концентрации β2-дефензинов ( $p_{\text{слюна}} = 0,03$ ,  $p_{\text{коп}} = 0,03$ ), сиаловых кислот ( $p = 0,04$ ), лизоцима ( $p = 0,01$ ) и снижается уровень фукозы ( $p = 0,03$ ).

**Выводы.** При развитии ХГД у детей с ДСТ муцины, которые образуют защитный гомеостатический барьер между резидентной микробиотой и базовыми иммунными клетками кишечника, содержат повышенное количество фукозо-содержащих глікопротеїнів и характеризуются низким содержанием сиаловых кислот, что определяет особенности формирования микробиоты и активность цитопротективных и репаративных процессов в СО. Включение мультипробиотика Сімбітер® форте-М в стандартные схемы лечения приводит к нормализации отдельных составляющих глікопротеїна слизи и факторов неспецифического гуморального местного иммунитета. Благодаря комплексному составу с включением геля природного минерала (смектит), высоким пробиотическим и иммуномодулирующим свойствам, мультипробиотик улучшает цитопротективные и репаративные свойства слизистой оболочки ЖКТ и уменьшает вероятность развития тяжелых форм деструктивных процессов при ХГД у детей с ДСТ.

## Introduction

Chronic gastroduodenitis (CGD) is among leading diseases of the gastro-intestinal tract (GIT) in childhood [1]. Last year investigations have confirmed the multifactor genesis of this pathology, frequent recurrences with early chronization of the processes and insufficient effectiveness of the preventive and curative measures in use. Children are a special category with CGD development at the background of inherited CT disorganization. The number of such children progressively increases worldwide due to difficult environments, small doses of irradiation prolonged action, pregnancy pathological course and change in diet quality [2]. The CGD course in children at the background of CT dysplasia (DCT) is characterized by early appearance, gradual rising with frequent acute conditions, recurrences with marked manifestations of nonspecific intoxication

symptoms and tendency to GIT proximal parts destructive lesion development [3].

Genetic defects of collagen synthesis and the cause of DCT pathogenesis lead to immunological, metabolic and morphologic changes of pre-epithelial mucus layers of proximal GIT [4]. Local microbe ecosystem quantitative and qualitative changes, resulting from that, aggravate immune and metabolic local processes and strengthen destruction of GIT proximal segments [5,6].

Maintaining and correction of physiologic microbiota play a key role in the formation of immune system functions, resistibility to infections and retaining of homeostasis and many complex metabolic processes of the human organism [7]. Mentioned above implies that the adjuvant therapy with complex therapeutic action should be included into treatment regimens for patients with chronic inflammatory processes in proximal GIT segments, associated with

inherited fibrogenesis disorders. Such therapy may positively influence the CT metabolism, reparative processes in CT of GIT, immune processes normalization, as well as the composition and functions of physiologic microbiota.

Multiprobiotic Symbiter® forte-M contains a biomass of symbiotic probiotic microorganisms with KFU/g: lactobacilli –  $1.0 \times 10^9$ , bifidobacteria –  $1.0 \times 10^9$ , lactic acid streptococci –  $1.0 \times 10^9$ , propionic acid bacteria –  $1.0 \times 10^9$ , acetic-acid bacteria –  $1.0 \times 10^5$ . Besides, it additionally contains bentonite gel, smectite. Smectite is a sorbent based on the natural clay poly-mineral with the lattice of silicon, oxygen, and aluminium that contains admixtures of many mineral elements, which may easily enter into exchange reactions with chemical substances in GIT and supplement their deficiency in the organism [8]. Due to the highly dispersed structure, smectite may form gels with rich micro- and macrocomposition that enables such sorbents with mucous cell protective abilities and lets them take part in the refreshing of microbiota, improvement of CT metabolism, stomach mucous membrane composition and function normalization. Smectite gel in the composition of Symbiter supplements the last with new physiological properties and considerably increases shelf life of the living probiotic preparation due to protective action on anaerobic bacteria. The gel has high adsorption abilities towards viruses, toxins, radionuclides, heavy metals and other harmful substances but it does not link bacterial cells between themselves and, accordingly, cannot disturb microbe balance in biotopes and lead to metabolic changes in the organism. When mixing cell biomass with smectite, the fine-dispersed sorbent binds with surface structures of bacterial cells, covers them and, therefore, protect from the inhibiting influence of stomach acid, pancreatic secretions, bile, lysozyme, enzymes, toxic radicals etc. This supports the probiotic biomass resistance in its passage through aggressive areas of intestinal tract [8]. The important features of the complex product synergetic activity are the smectite ability to strengthen the structure and quality of mucus matrix and the property of multicomponent symbiosis to normalize the composition and functions of indigenous physiological microbiota.

Of particular interest was the dynamics of transmembrane glycoproteins (mucins) structure at application of multiprobiotics.

## The objective of the research

Increase of efficiency of CGD treatment in children with dysplasia of connective tissue through inclusion of complex multiprobiotic Symbiter® forte-M into the treatment scheme.

## Materials and methods

There were examined 33 children from 11 to 17 years old with CHD against the background of DCT (the main group) and 32 healthy children similar in sex and ages (control). DCT diagnosis was verified based on external (clinical examination) and internal (laboratory, instrumental methods of examination) phenotypical signs. The results were presented according to the scores of Milkovska-Dimitrova in modification of L. N. Abakumova: whole scores up to 12 were considered as mild dysplasia (normal variant), 13–23 scores – moderate, and 24 scores and more – as clearly

marked degree [9]. Children with moderate and marked degree of dysplasia were included in the main group. At CGD diagnostics, there were used all clinical and instrumental examinations (endoscopic and ultrasound) according to the protocol of the Ministry of Healthcare of Ukraine [1]. CGD diagnosis was confirmed by pathohistological study. To estimate mucous functions in GIT certain components of glycoproteins (fucose, sialic acids and glycolaminoglycans) were determined in mucous secretions of child organism before and after probiotic therapy. Local protective mechanisms were assessed by dynamics of antimicrobial peptides ( $\beta_2$ -defensins), immunoglobulins and lysozyme.

Coprofiltrates (10 % solution) were prepared by faeces homogenization with physiological solution. The homogenate was centrifuged during 20 min (8000 rpm) in a cold centrifuge K-24 and then filtrated. Saliva (2.0 ml) was collected on an empty stomach into a sterile tube during 10–15 min. Concentrations of glycolaminoglycans (GAG), sialic acids (SA), lysozyme, and general fucose in coprofiltrates (CF) were determined per 1 g of protein. Defensin (HBD-2 $\beta$ ) concentrations were estimated by immune-enzyme analysis with the use of  $\beta$ -Defensin 2 ELITA Kit (Immundiagnostik AG, Germany).

At the initial stages treatment of the main group of children was performed during  $2.3 \pm 1.5$  years according to the protocol of Ministry of Healthcare of Ukraine № 59, 29.01.2013 (data A). After the protocol therapy was finished, the multiprobiotic was prescribed according to the scheme – 1 sachet ( $10 \text{ cm}^3$ ) 3 times per 24 hours between food intakes, during 20 days with subsequent control examination (data B). Examinations before and after probiotic therapy were carried out in the non-active period of CGD and in the absence of other acute infectious or somatic pathologies. Statistical analysis of the categorical data in the form of adjustment tables  $2 \times 2$  and quantitative data were performed with the use of c-square criterion and T-criterion of Welch.

## Results and discussion

Estimation of clinical symptoms before and after probiotic therapy showed significant index decreases of the abdominal pain syndrome from 23 to 13 ( $P = 0.03$ ), dyspeptic symptoms from 30 to 22 ( $P = 0.04$ ), and frequency and severity of CGD recurrences from 17 to 8 ( $P = 0.04$ ). Simultaneously, there was observed improvement of emotional state (decrease of nervousness, lability, anxiety), increase of sleep duration, rise of physical activity and endurance, decrease of headache frequency and severity as a result of general non-specific intoxication decrease in these patients from 27 to 18 ( $P = 0.03$ ). According to T-criterion of Welch with significance level  $\alpha = 0.05$  and  $P = 0.04$  differences in BMI were reliable –  $14.8 \pm 2.6$  before and  $16.7 \pm 2.2$  after treatment.

Mucins are expressed by intestine bacteria and form protective homeostatic barrier between residential microbiota and base intestinal immune cells. Due to mucins, mucous secretions acquire viscous, lubricating properties because glycosaminoglycans (GAG) bind high quantity of water and, as a result, they have gelatinous consistency. GAG and proteoglycans, as essential components of the intercellular matrix, play a substantial role in intercellular

**Table 1.** Dynamics of some mucin constituents in coprofiltrates in children with CGD and DCT

Indices, unit	Main group, n = 33		Control group, n = 32
	A	B	
GAG, $\mu\text{M}/\text{mg}$	1.07 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.02	1.06 $\pm$ 0.03
Fucose (total), $\mu\text{M}/\text{mg}$	2.00 $\pm$ 0.09	(1.75 $\pm$ 0.07)*	(0.98 $\pm$ 0.08)**
Sialic acids, $\mu\text{M}/\text{mg}$	7.22 $\pm$ 0.45	(8.42 $\pm$ 0.33)*	(16.95 $\pm$ 0.85)**

A: indices before probiotic therapy; B: after probiotic therapy; \*: difference in A and B indices,  $P \leq 0.05$ ; \*\*: difference in A and control indices,  $P \leq 0.05$ .

**Table 2.** Dynamics of  $\beta$ -defencins in mucous secretions of children

Indices, unit	Main group, n = 33		Control group, n = 32
	A	B	
HBD-2 $\beta$ in saliva, ng/ml	1.72 $\pm$ 0.07	(1.93 $\pm$ 0.06)*	(2.64 $\pm$ 0.09)**
HBD-2 $\beta$ in coprofiltrate, ng/ml	22.66 $\pm$ 1.4	(27.02 $\pm$ 1.38)*	(31.03 $\pm$ 1.85)**

A: indices before probiotic therapy; B: after probiotic therapy; \*: difference in A and B indices,  $P \leq 0.05$ ; \*\*: difference in A and control indices,  $P \leq 0.05$ .

**Table 3.** Dynamics of non-specific humoral factors of saliva and coprofiltrate local immunity

Indices, unit	Main group, n = 33		Control group, n = 32
	A	B	
Saliva	slgA, g/l	0.52 $\pm$ 0.052	(0.41 $\pm$ 0.02)* (0.36 $\pm$ 0.05)**
	IgA, g/l	0.03 $\pm$ 0.01	0.030 $\pm$ 0.001 0.040 $\pm$ 0.001
	IgG, g/l	0.14 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.01 0.15 $\pm$ 0.01
	Lysozyme, $\mu\text{g}/\text{l}$	7.0 $\pm$ 0.7	(9.0 $\pm$ 0.6)* (10.0 $\pm$ 0.9)**
Coprofiltrate	slgA, g/l	0.42 $\pm$ 0.03	(0.22 $\pm$ 0.02)* (0.18 $\pm$ 0.01)**
	IgA, g/l	0.020 $\pm$ 0.002	(0.030 $\pm$ 0.003)* (0.050 $\pm$ 0.002)**
	IgG, g/l	0.070 $\pm$ 0.004	0.067 $\pm$ 0.003 (0.050 $\pm$ 0.003)**
	Lysozyme, $\mu\text{g}/\text{l}$	2.2 $\pm$ 0.8	(4.1 $\pm$ 0.5)* (5.1 $\pm$ 0.7)**

A: indices before probiotic therapy; B: after probiotic therapy; \*: difference in A and B indices,  $P \leq 0.05$ ; \*\*: difference in A and control indices,  $P \leq 0.05$ .

interactions, formation and maintaining of cells and organs shapes. Due to the specific structure and physico-chemical properties proteoglycans and glycosaminoglycans, as structural components of intercellular matrix, perform important functions in the human organism. They specifically interact with collagen, elastin, fibronectin, laminin and other proteins of the intercellular matrix; besides water, they may join large amounts of cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) and take part in different tissues turgor generation; they play the role of a molecular sieve in the intercellular matrix preventing pathogen microorganisms dissemination. Musins contain a large amount (up to 80 % of the total mass) of O-bound oligosaccharides (O-glycans), which control antigenicity through interaction with surrounding, they bind with lectins, take part in the immune system regulation and, depending on structure, may be enabled in cell adhesion or, on the contrary, may have antiadhesive properties. They contain 1–20 carbohydrate residues, which form both linear and branched structures with fucose and sialic acid in terminal positions [10]. In fact, mucins are an endogenous source of carbohydrates that is necessary for microbiota maintaining.

The results of the study indicate that inflammatory processes in proximal GIT segments in children with DCT significantly influence some biochemical indices of MM: fucose concentration increases and sialic acids decreases (Table 1).

After the course of probiotic therapy, concentrations of

fucose and sialic acids significantly changed according to T-criterion of Welch – these indices were near the ones in the control group:  $p_{\text{fucose}} = 0.03$ ,  $p_{\text{sa}} = 0.04$  ( $P \leq 0.05$ ). We observed the tendency for fucose concentration to decrease and for SA to increase, whereas the GAG level did not change significantly ( $P = 0.91$ ).

The data obtained indicate that MM chronic inflammatory process is characterized by high concentrations of fucose; its level decreases after probiotic therapy, which indirectly indicates destructive processes reduction. Many oligosaccharides, glycoproteins, and glycolipids contain fucose that, as compared with other carbohydrates, should have critical importance for the interaction with microbiota. Fucose gives not only energy for cells and forms nutritional medium for helpful intestinal microorganisms; it is a transient competitive inhibitor for pathogen lectins, lowering mucin loading with opportunity to normalize microbiota.

The concentration of sialic acid (SA), the most mobile component of mucin layer, decreases in gastroduodenal zone injury. SA level was most lowered in patients with erosive lesions of stomach, which indicated the destruction of mucous polymer structures and lowered synthesis of some mucous gel components. Significant increase of acidiferous SA concentration after probiotic therapy considerably differed from the indices at the beginning of the study ( $P \leq 0.05$ ); these indices were close to the ones of the control group, which indicated the increase of MM protective properties.

To detect the local protective system of mucous barrier changes before and after probiotic therapy, we estimated defencins, immunoglobulins, and lysozyme in CF and saliva; the indices were estimated according to T-criterion of Welch (Tables 2, 3).

Children with inflammatory GIT processes usually had increased levels of antimicrobial peptides, which is an indicator of non-specific protection. However, data given in Table 2, show significant reduction of HBD-2 $\beta$  in children's with CGD and DCT both saliva and coprofiltrates, comparing with healthy children ( $P \leq 0.05$ ). The results may indicate the innate deficiency of antimicrobial peptide synthesis or exhaustion of protective mechanisms of mucous secretions in these patients with chronic processes. Addition of multiprobitotics to the complex treatment led to increase in HBD-2 $\beta$  level in both saliva and CF to (1.93  $\pm$  0.06) ng/ml and (27.02  $\pm$  1.38) ng/ml, respectively; these indices were close to the control ones ( $p_{\text{saliva}} = 0.03$ ,  $p_{\text{CF}} = 0.03$ ).

The results of the investigation of some saliva non-specific humoral immunity factors are given in the Table 3. They indicate SlgA increase ( $P = 0.03$ ) and rather low lysozyme level ( $P = 0.01$ ) in these children as compared with the control group.

CF analysis of the local humoral immunity showed reduced IgA secretion ( $P = 0.0002$ ) at increased SlgA values ( $P = 0.0001$ ), which may indicate violent transformation of IgA into its secretory form in prolonged inflammatory process. Lysozyme concentration in saliva and CF was significantly reduced as compared with control ( $P = 0.01$ ), which causes inability of GIT mucous membrane to resist the pathogens action and increases the risk of CGD relapses.

After multiprobitotic application, indices of the saliva and CF humoral immunity were close to the ones of healthy



children. Marked tendency to indices normalization after probiotic therapy in both saliva ( $P = 0.01$ ) and CF ( $P = 0.01$ ) was observed for lysozyme, antimicrobial enzymes and bactericidal proteins of non-specific immune protection that may counteract the pathogen microorganisms adhesion to mucous membranes.

Our results suggest the normalization of effector functions of local protective mechanisms that may interfere with pathogenic microorganisms or eliminate them with normalization of gastrointestinal tract disturbed microbiocenosis.

Therefore, inflammation of GIT proximal parts in children is accompanied by qualitative and quantitative changes of mucous layer, which may influence the severity of pathological process and promote or prevent its recurrence. The obtained results show that an inflammatory process in the intestine of children with DCT leads to significant changes of MM biochemical indices: fucose concentration increases and SA level decreases. So, mucins, forming protective homeostatic barrier between residential microbiota and the base intestinal immune cells, have in their structure high quantity of fucose-containing glycoproteins and low concentration of sialic acids, substances that take part in the microbiota formation and are responsible for the reparative processes activity in the mucous membrane. Fucose-mediated interactions and microbiota damages play a considerable role in the mechanisms of intestinal inflammatory diseases and intercellular interactions.

Special category is children with CGD, associated with disorganization of CT. Deficiency of HBD-2 $\beta$  defensin, local secretion of IgA and lysozyme results in decreasing in MM barrier properties, significantly decreases MM resistance to pathogenic microorganisms and may be a risk factor of the disease relapses.

The epithelial layer of intestinal cells endures large microbial load; it functions as an impermeable barrier for microorganisms and discriminates between pathogens and symbiont microbiota to maintain the state of low reactivity under conditions of continual high risk of microbes penetration. These processes are ensured by a specific immune system that is capable of restraining intestinal microbiota tissue invasion and maintaining symbiotic character of interaction with it, including the mucin fucosylation with lymphoid cells regulation.

Fucose-mediated interactions and microbiota disturbances play a significant role in the pathogenetic mechanisms of intestinal inflammatory processes. Fucose influences the expression of metabolic pathways and decreases the expression of bacterial virulence genes, as well as improves the organism tolerance to physiologic microbiota. Fast fucosylation is a protective mechanism that uses the macroorganism's resources to maintain interactions with microbes during pathogen-induced stress.

In 1965, for the first time, L. C. Hoskins at al. turned the attention on the link between fucose, ABH antigens, microbiota, mucins and diseases. Since then, the interest to this problem has been constantly kept up, and new findings bring us close to understanding the mechanisms of chronic inflammation development in all parts of GIT. The key fucose role in the interaction between macroorganism cells and its microbiota accounts for genetic susceptibility of patients with inactivated genes in FUT2 locus to development of chronic inflammatory processes in GIT.

Sooner or later, in such conditions, the balance between mucins production and their degradation should be disturbed (partly due to lowering of bacterial populations in the content of microbiota that synthesize such mucin stimulating metabolites as butyrate). Accordingly, prevalent symbionts might transfer to potentially harmful pathobionts, which may cause intestine inflammation. Mucin degradation is connected not only with enzymes that remove terminal fucose; nevertheless, modern data indicate that fucose plays one of key roles (also through carbohydrate metabolism) in the normal microbiota formation. Inclusion of the multiprobiotic Symbiter® forte-M into the standard scheme of treatment ensured some components of mucous glycoproteins and factors of nonspecific humoral local immunity normalization. Due to the complex composition and inclusion of smectite gel, the multiprobiotic has the ability to high probiotic and immunomodulating properties; it improves cytoprotective and reparative characteristics of CGT mucous membrane and reduces the frequency of severe destructive processes in children with DCT at the background of CGD.

## Conclusions

1. At development of CGD in children with DCT, mucins, forming protective homeostatic barrier between residential microbiota and base intestinal immune cells, contain increased quantity of fucose-containing glycoproteins in their structure and low level of sialic acids. This influences the features of microbiota formation and activity of cytoprotective and reparative processes in MM.

2. Inclusion of the multiprobiotic Symbiter® forte-M into the standard scheme of treatment ensured some components of mucous glycoproteins and factors of nonspecific humoral local immunity normalization. Due to the complex composition and inclusion of natural mineral gel (smectite) the multiprobiotic has high probiotic and immunomodulating properties; accordingly, it improves cytoprotective and reparative characteristics of CGT mucous membrane and reduces the frequency of severe destructive processes in children with CGD and DCT.

## References

- [1] *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverzhenia unifikovanykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia» vid 29.01.2013 roku №59 [Order of Ministry of Health 'Defining unified protocols of medical assistance to children with digestive system diseases' from January 29, 2013, №59]. Retrieved from <http://www.moz.gov.ua>. [in Ukrainian].*
- [2] Kondrashova, V. H., Kolpakov, I. Ye., Vdovenko, V. Yu., Hrytsenko, T. V., Shepeliuk, T. V., Studenikina, O. N., & Stepanova, Ye. I. (2014) Kliniko-anamnestychni osoblyvosti patolohii shlunkovo-kyshkovoho traktu u ditej iz syndromom dysplazii spoluchnoi tkanyny sertsia, yaki narodylisia vid batkiv, oprominenykh u dytiachomu vici v rezultati avarii na CHAES [Clinical and anamnestic features of pathology of gastrointestinal tract in children with syndrome of heart connective tissue dysplasia, born to parents irradiated in childhood due to the Chernobyl accident]. *Zdorov'e rebenka*, 6, 57–60. [in Ukrainian].
- [3] Muvich, O. M., Lavrenchuk, O. V., Gridina, T. A., & Poluk, T. A. (2015) Osoblyvosti klinichnoho perebihu khronichnoho hasroduodenitu u ditej z dysplazieiu spoluchnoi tkanyny [Clinical picture of chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia]. *Perinatolohiya i pediatriya*, 1(61), 81–86. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/PP.2015.61.81.
- [4] Shpagin, V. A. (2015) Deistvie selena na immunitet i antioksidantnuyu zashchitu u detej s khronicheskim gastroduodenitom [The impact of selenium on the immune system and antioxidant defense of children with deep-rooted gastroduodenitis]. *MEDICUS*, 4(4), 59–61. [in Russian].
- [5] Bengmark, S. (2012) Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.*, 69(1), 87–113. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.002.

- [6] Duary, R. K., Bhausahab, M. A., Batish, V. K., & Grover, S. (2012). Anti-inflammatory and immunomodulatory efficacy of indigenous probiotic *Lactobacillus plantarum* Lp91 in colitis mouse model. *Mol. Biol. Rep.*, 39(4), 4765–4775. doi: 10.1007/s11033-011-1269-1.
- [7] Khamagaeva, I. S. (2014) Perspektivy ispol'zovaniya probioticheskikh mikroorganizmov v sovremennoj biotekhnologii [Prospects for the use of probiotic microorganisms in modern biotechnology]. *Vestnik VSGUTU*, 5(50), 111–116. [in Russian].
- [8] Shyrobokov, V. P., Yankovsky, D. S., & Dyment, H. S. (2014) Mikrobiom liudyny ta sчасni metody yoho ozdorovlennia [Human microbiom and modern methods of its sanitation]. *Infektsiini khvoroby*, 2, 64–69. [in Ukrainian].
- [9] Abbakumova, L. N. (2006) *Displaziya soiedinitel'noj tkani [Connective tissue dysplasia]*. Saint Petersburg. [in Russian].
- [10] Makarova, S. G. (2013) Prebiotiki kak funktsional'nyj component pitaniya rebenka [Prebiotics as a «Functional» Component of Child Nutrition]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 12(5), 8–17. [in Russian].

### Information about authors:

Mukvich O. M., MD, PhD, DSc, Senior Scientific Researcher, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine, Kyiv.

Yankovskiy D. S., PhD, DSc in Biology, Professor, CEO of Scientific Production Company “O. D. Prolisok”, Kyiv, Ukraine.

Shyrobokov V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of NAN and NAMS of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Dyment, H. S., PhD in Technical Sciences, Director of Scientific Production Company “O. D. Prolisok”, Kyiv, Ukraine.

Lavrenchuk O. V., MD, District Doctor, Public Non-Profit Enterprise “Center of Primary Medical and Sanitary Health № 1”, Shevchenko District, Kyiv, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Муквич О. М., д-р мед. наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

Янковський Д. С., д-р біол. наук, проф., генеральний директор НВК «О. Д. Пролісок», м. Київ, Україна.

Широбоков В. П., д-р мед. наук, професор, акад. НАН України, акад. НАМН України, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Димент Г. С., канд. тех. наук, директор наукового центру НВК «О. Д. Пролісок», м. Київ, Україна.

Лавренчук О. В., дільничний лікар, КНП «ЦПМСД № 1» Шевченківського району м. Києва, Україна.

### Сведения об авторах:

Муквич Е. Н., д-р мед. наук, главный научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Янковский Д. С., д-р биол. наук, профессор, генеральный директор НПК «О. Д. Пролісок», г. Киев, Украина.

Широбоков В. П., д-р мед. наук, профессор, акад. НАН Украины, акад. НАМН Украины, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Дымент Г. С., канд. тех. наук, директор научного центра НПК «О. Д. Пролісок», г. Киев, Украина.

Лавренчук О. В., участковый педиатр, КНП «ЦПМСД № 1» Шевченковского района г. Киева, Украина.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 08.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 10.10.17

Прийнято до друку / Accepted: 14.11.2017