

Запорожский медицинский журнал



Том 21, № 1(112), январь – февраль 2019 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. 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)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (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 Запутко (Познань, Польша)
проф. Марек Зięтек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap
A.V. Abramov
I.A. Mazur
S.M. Nedelska
O.S. Nykonenko
O.I. Panasenko
V.M. Klymenko
S.I. Kovalenko
V.O. Tumanskyi

Scientific Editorial Board

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

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 № 6 от 29.01.2019 г.
Подписан в печать
30.01.2019 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://zjmj.zsmu.edu.ua

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☺ Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 1/19.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 21 No. 1 January – February 2019

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

Submit papers are peer-reviewed

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

Оригинальные исследования

Єрмак О. С., Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г., Титова Г. Ю., Боровик К. М.

Галектин-3 та його зв'язок зі станом артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння

Шапаренко О. В., Кравчун П. Г., Кравчун П. П., Кадикова О. І., Лісова Г. В.

Структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння за рівнем ірисину

Сиволап В. В., Новіков Є. В.

Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом

Самура Б. Б.

Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкокемію в ремісії

Семененко А. І., Семененко Н. О., Хребтій Г. І., Малик С. Л., Боднар Р. Я., Гінгуляк О. М.

Оцінювання впливу інфузійної терапії на динаміку ендотеліну-1 у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

Кузнєцов А. А.

Аналіз діагностичної інформативності шкали Full Outline of UnResponsiveness у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

Михалюк Є. Л., Сиволап В. В., Гуніна Л. М., Головащенко Р. В.

Фізіологічні та потенційно патологічні зміни на ЕКГ у представників плавання різних спортивних кваліфікацій

Потапов О. О., Кмита О. П., Циндренко О. О., Хавро М. П., Березний Т. В., Карпеко І. О.

Зміни вмісту інгібітора активатора плазміногена 1 типу у плазмі крові у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від маси тіла та генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1

Гудз О. І.

Можливості вдосконалення дистальних аутологічних реконструкцій у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок

Васько Л. М., Жукова Т. О., Почерняєва В. Ф., Корнієв О. В.

Поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики в оцінюванні неoad'ювантного хіміопроменевого лікування раку прямої кишки

Сафарова С. С.

Оценка ремоделирования костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Степанов Ю. М., Лук'яненко О. Ю., Завгородня Н. Ю., Татарчук О. М., Гравіровська Н. Г., Кленіна І. А.

Функціональний стан підшлункової залози в дітей із неалкогольною жировою хворобою підшлункової залози

Original research

4 Yermak O. S., Kravchun P. H., Ryndina N. H., Tytova H. Yu., Borovyk K. M.

Galectin-3 and its relationship with the state of coronary arteries in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity

9 Shaparenko O. V., Kravchun P. H., Kravchun P. P., Kadykova O. I., Lisova H. V.

Evaluation of structural-functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity by the level of irisin

13 Syvolap V. V., Novikov Ye. V.

Peculiarities of cardiovascular remodeling in hypertensive patients at high additional risk with concomitant subclinical hypothyroidism

21 Samura B. B.

Influence of atorvastatin therapy on biological markers and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

27 Semenenko A. I., Semenenko N. O., Khebtii H. I., Malyk S. L., Bodnar R. Ya., Hinhuliak O. M.

Assessment of infusion therapy impact on the dynamics of endothelin-1 in patients with acute ischemic stroke

33 Kuznietsov A. A.

Analysis of diagnostic informative value of the Full Outline of UnResponsiveness Scale in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

39 Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V., Hunina L. M., Holovashchenko R. V.

Physiological and potentially pathological ECG changes in swimmers of different sports qualifications

44 Potapov O. O., Kmyta O. P., Tsyndrenko O. O., Khavro M. P., Bereznyi T. V., Karpeko I. O.

Changes in the plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with cranio-cerebral trauma depending on body weight and PAI-1 -675 4G/5G gene polymorphism

49 Gudz O. I.

Opportunities for improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical limb ischemia

55 Vasko L. M., Zhukova T. O., Pocherniaieva V. F., Kornieiev O. V.

Combined application of spiral computed tomography and transrectal ultrasound in the evaluation of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer

60 Safarova S. S.

Assessment of bone remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

64 Stepanov Yu. M., Lukianenko O. Yu., Zavorodnia N. Yu., Tatarchuk O. M., Hravirovska N. H., Klenina I. A.

Pancreatic function in children with non-alcoholic fatty pancreas disease

Оригинальные исследования

Дудник В. М., Мороз Л. В., Заічко Н. В., Куцак О. В.

Вміст інтерлейкінів-4, 6 та ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у дітей, які хворі на atopічну бронхіальну астму, залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості перебігу та рівня контролю захворювання

Зубаренко А. В., Копейка А. К., Папинко Р. М., Прохорова С. В., Коваль Л. І.

Інтегральна оцінка гематологічних показателів при внебольничной пневмонії у дітей різного віку

Рябоконе Ю. Ю., Калашник К. В., Рябоконе О. В.

Вплив поліморфізму гена інтерлейкіна-6 на ефективність протівірусного лікування хворих на хронічний гепатит С

Савельєва Н. Н., Гончаренко О. В., Шнайдер С. А., Ткаченко Е. К.

Влияние эстрогенной недостаточности и ее сочетания с хроническим стрессом на состояние пародонта старых крыс

Полякова Є. М., Луценко Н. С., Гайдай Н. В.

Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці

Пахаренко Л. В., Воробій В. Д., Курташ Н. Я., Перхулін О. М.

Оцінювання якості життя жінок різного репродуктивного віку з синдромом полікістозних яєчників

Марункевич Я. Ю.

Гендерні особливості параноїдної шизофренії в сучасних умовах

Джигалюк О. В., Степанюк Г. І., Шабельник К. П., Коваленко С. І., Пашинская О. С.

Кардиопротекторная активность и скрининг в ряду N-замещенных хиनाзолин-4(3H)-онов

Обзоры

Беленичев И. Ф., Визир В. А., Мамчур В. И., Курята А. В.

Место тiotриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств

Феджага І. П., Кравець О. В., Шамрай В. А., Півторак В. І., Феджага О. П., Плахотнюк І. М., Ковальчук А. О.

Шкірно-фасціальний клапоть басейну надключичної артерії в реконструктивній хірургії голови та шиї

Шинкевич В. І., Кайдашев І. П.

Внесок макрофагів у патогенез хронічного пародонтиту у людини та перспективи дослідження. Огляд літератури

Бойчук-Товста О. Г., Бойчук О. Г.

Особливості етіології, патогенезу, лікування та профілактики захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодефіцитної анемії (огляд літератури)

Клинический случай

Разнатовська О. М., Федорець А. В., Потапенко М. С., Пашченко І. В., Войтюк І. М., Захарчук С. І.

ВІЛ-асоційована В-клітинна лімфома у хворого на мультирезистентний туберкульоз (клінічний випадок)

Original research

72 Dudnyk V. M., Moroz L. V., Zaichko N. V., Kutsak O. V.

Content of interleukins-4, 6 and nuclear transcription factor NF-κB in children with atopic bronchial asthma depending on Ile50Val polymorphism of IL4RA gene, severity of the disease course and level of its control

78 Zubarenko O. V., Kopyika H. K., Papinko R. M., Prokhorova S. V., Koval L. I.

Integral evaluation of hematological indicators in community-acquired pneumonia in children of different ages

84 Riabokon Yu. Yu., Kalashnyk K. V., Riabokon O. V.

Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C

90 Savielieva N. M., Honcharenko O. V., Shnaider S. A., Tkachenko Ye. K.

The effect of estrogen deficiency and its combination with chronic stress on the condition of periodontal in old rats

95 Poliakova Ye. M., Lutsenko N. S., Haidai N. V.

Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice

100 Pakharenko L. V., Vorobii V. D., Kurtash N. Ya., Perkhulyn O. M.

Assessment of quality of life among women with polycystic ovary syndrome of different reproductive age

104 Marunkevych Ya. Yu.

Gender peculiarities of paranoid schizophrenia in the modern context

112 Dzhychaliuk O. V., Stepaniuk H. I., Shabelnyk K. P., Kovalenko S. I., Pashynska O. S.

Cardioprotective activity and screening of N-substituted of quinazolin-4(3H)-ones

Review

118 Bielenichev I. F., Vizir V. A., Mamchur V. Yo., Kuriata O. V.

Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines

129 Fedzhaha I. P., Kravets O. V., Shamrai V. A., Pivtorak V. I., Fedzhaha O. P., Plachotniuk I. M., Kovalchuk A. O.

Supraclavicular fasciocutaneous flap for head and neck reconstructive surgery

137 Shynkevych V. I., Kaidashev I. P.

Contribution of macrophage subpopulations to the pathogenesis of chronic periodontitis in humans and perspectives for study. Review of the literature

144 Boichuk-Tovsta O. H., Boichuk O. H.

Features of etiology, pathogenesis, treatment and prophylaxis of periodontal diseases in pregnant women in the context of iron deficiency anemia (review of the literature)

Case report

150 Raznatovska O. M., Fedorets A. V., Potapenko M. S., Pashchenko I. V., Voitiuk I. M., Zakharchuk S. I.

HIV-associated B-cell lymphoma of a patient with multiresistant tuberculosis (clinical case)

Галектин-3 та його зв'язок зі станом артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння

О. С. Єрмак*, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, Г. Ю. Титова, К. М. Боровик

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, ожиріння, галектин-3.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 4–8

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155781

*E-mail: alexandra.yermak@gmail.com

Мета роботи – вивчення стану артерій коронарного річища згідно з квантилями сироваткового рівня галектину-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежили 31 хворого на гострий інфаркт міокарда та ожиріння I та II ступенів. Виконали коронарорентрикулографію зі стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії протягом 12 годин від початку больового синдрому. Галектин-3 визначали за допомогою набору реагентів «Human Galectin-3» ELISA Kit (KHP) методом імуноферментного аналізу. Ступінь вираженості коронарного атеросклерозу за результатами коронарорентрикулографії (КВГ) визначали за допомогою шкали Gensini.

Результати. Найчастіше атеросклеротичне ураження виявляли у правій міжшлуночнової артерії – 89,0 % випадків, на 2 місці – права коронарна артерія (59,3 %), майже половина хворих (48,1 %) мали ураження обвідної артерії. Найбільша вразливість правої міжшлуночнової артерії супроводжувалася наявністю найвищих середніх значень стенозів – 77,3 %, на 2 місці – права коронарна артерія, середнє значення стенозу якої дорівнювало 68,2 %. Розвиток більшості випадків гострого інфаркту міокарда (57,1 %) зумовлений оклюзією правої міжшлуночнової артерії. Зростання концентрації галектину-3 до 23,48–41,42 нг/мл, що відповідає 3–4 квантилям рівнів галектину-3, асоціювалося зі збільшенням кількості уражених судин і сегментів разом із високими балами шкали Gensini.

Висновки. Найбільш вразливими коронарними артеріями, за даними агіографічного обстеження, є права міжшлуночнова та права коронарна артерія як за частотою та ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння. Зростання квантиля галектинемії до 3 і 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного річища. Галектин-3 можна вважати маркером атеросклеротичного процесу у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння внаслідок зв'язків між галектинемією та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, ожирение, галектин-3.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 4–8

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, obesity, Galectin-3.

Галектин-3 и его связь с состоянием артерий коронарного русла у больных острым инфарктом миокарда на фоне сопутствующего ожирения

А. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, Г. Ю. Титова, К. М. Боровик

Цель работы – изучение состояния артерий коронарного русла согласно квантилю сывороточного уровня галектина-3 у больных острым инфарктом миокарда и ожирением.

Материалы и методы. Обследовали 31 больного острым инфарктом миокарда и ожирением I и II степеней. Проведена коронарорентрикулография со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии в течение 12 часов от начала болевого синдрома. Галектин-3 определяли с помощью набора реагентов «Human Galectin-3» ELISA Kit (KHP) методом иммуноферментного анализа. Степень выраженности коронарного атеросклероза по результатам коронарорентрикулографии (КВГ) определяли с помощью шкалы Gensini.

Результаты. Наиболее часто встречаемое атеросклеротическое поражение отмечено в правой межжелудочковой артерии – 89 % случаев, на 2 месте – правая коронарная артерия (59,3 %), около половины больных (48,1 %) имели поражение обгибающей артерии. Наибольшая уязвимость правой межжелудочковой артерии сопровождалась наличием наиболее высоких средних значений стенозов – 77,3 %, на 2 месте – правая коронарная артерия, среднее значение стеноза которой составило 68,2 %. Развитие большинства случаев острого инфаркта миокарда (57,1 %) обусловлено окклюзией правой межжелудочковой артерии. Увеличение уровня галектина-3 до 23,48–41,42 нг/мл, что соответствует 3–4 квантилям уровней галектина-3, ассоциировалось с увеличением количества пораженных сосудов и сегментов с высокими баллами шкалы Gensini.

Выводы. Наиболее уязвимые коронарные артерии, по данным ангиографического обследования, – правая межжелудочковая и правая коронарная артерии как по частоте и степени поражения, так и по частоте гемодинамически значимых стенозов у больных острым инфарктом миокарда и ожирением. Рост квантиля галектинемии до 3 и 4 сопровождается параллельным увеличением параметров, характеризующих прогрессирование атеросклеротического поражения артерий коронарного русла. Галектин-3 может рассматриваться как маркер атеросклеротического процесса у больных острым инфарктом миокарда и ожирением вследствие связей между галектинемией и степенью тяжести поражения коронарных артерий.

Galectin-3 and its relationship with the state of coronary arteries in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity

O. S. Yermak, P. H. Kravchun, N. H. Ryndina, H. Yu. Tytova, K. M. Borovyk

The aim of the study – to evaluate the condition of the coronary arteries according to quartile of galectin-3 serum level in patients with acute myocardial infarction and obesity.

Materials and methods. A total of 31 patients with acute myocardial infarction and I and II degree of obesity were examined. A coronarography was performed with stenting of the infarct-dependent coronary artery within 12 hours from the pain syndrome onset. Galectin-3 was determined using a Human Galectin-3 ELISA kit (China). The degree of coronary atherosclerosis severity was assessed by coronarography (CVG) using the Gensini score.

Results. The most common atherosclerotic lesion was found in the right interventricular artery – 89 % of cases followed by the right coronary artery (59.3 %), about half of patients (48.1 %) had a lesion of the circumflex artery. The greatest vulnerability of the right interventricular artery was accompanied by the highest mean stenosis values – 77.3 % followed by the right coronary artery, the mean stenosis value of which was 68.2 %. The development of acute myocardial infarction predominantly (57.1 %) was due to occlusion of the right interventricular artery. The increase in the level of galectin-3 to 23.48–41.42 ng/ml, which corresponds to 3–4 quartiles of galectin-3 level, was associated with an increase in the number of affected vessels and segments with high Gensini scores.

Conclusions. The right interventricular and right coronary arteries are the most vulnerable according to the angiographic findings, both in terms of frequency and degree of lesion, and frequency of hemodynamically significant stenoses in patients with acute myocardial infarction and obesity. An increase in galectin-3 level up to 3 and 4 quartiles is accompanied by a parallel increase in parameters characterizing the progression of atherosclerotic lesion of the coronary arteries. Galectin-3 can be considered as a marker of atherosclerotic process in patients with acute myocardial infarction and obesity due to the association between galectin-3 level and the degree of coronary artery lesion severity.

Незважаючи на поліпшення та прогресивний розвиток діагностичних і терапевтичних підходів, ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Згідно з даними, що опубліковані ВООЗ у 2012 р., зареєстровано понад 7,4 млн летальних випадків унаслідок ІХС, а це становить 31 % від загальної летальності від неінфекційних хвороб [1].

Низку традиційних шкал: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), SYNTAX і TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) – нині використовують як об'єктивні неінвазивні засоби оцінювання тяжкості перебігу ІХС [2–4]. Водночас залучення до рутинної практики нових параметрів є перспективним напрямом сучасної медицини. Деякі кардіальні маркери, як-от МВ-фракція креатинфосфокінази, тропонін І та Т, поширені в повсякденній роботі закладів охорони здоров'я як показники ранньої діагностики та стратифікації ризику у хворих на ІХС.

Галектин-3, який є членом родини β-галактозид-зв'язувальних лектинів, експресується різними видами клітин, зокрема майже всіма імункомпетентними клітинами: макрофагами, моноцитами, еозинофілами, товстими клітинами, натуральними кілерами, активованими Т- і В-лімфоцитами [5]. Галектин-3 локалізується в цитоплазмі клітин і структурах, що розташовані біля ядра, крім того, він секретується на поверхні клітин і в біологічній рідині. Екстрацелюлярний галектин-3 модулює взаємини клітина – клітина, клітина – екстрацелюлярний матрикс. Отже, цей параметр залучений до диференціювання клітин, фіброзу та імунзапалення [6].

Відомості щодо змін активності концентрації галектину-3 у хворих із гострими формами ІХС, а саме гострим інфарктом міокарда (ГІМ), нечисленні й суперечливі. У хворих на ГІМ експресія рівнів галектину-3 асоціюється зі збільшенням активності імунзапальних факторів [7–9]. У дослідженні E. G. Singsaas et al. показано: експресія рівнів галектину-3 значущо не змінювалась у гострому періоді ГІМ, не виявлені зв'язки між концентрацією цього лектину й ішемічним міокардіальним ураженням [10]. Результати, що отримані I. Szadkowska et al., вказують: галектинемія асоціюється з рецидивом інфаркту міокарда в ранньому постінфарктному періоді [11]. Опубліковані відомості щодо залучення родини галектинів до прогресування об'єму адипоцитарної

тканини [12–15]. Недостатньо вивченим є питання щодо можливості залучення активності галектину-3 до атеросклеротичного процесу, враховуючи його участь у процесах імунзапалення.

Мета роботи

Вивчення стану артерій коронарного русла згідно з квантилями сироваткового рівня галектину-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 31 хворого на ГІМ і супутнє ожиріння, які перебували на лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27». Вік пацієнтів – $58,42 \pm 3,27$ року. Усім хворим виконали коронарорентрикулографію з наступним стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії протягом 12 годин від початку больового синдрому.

Діагноз ГІМ встановили на підставі клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних досліджень, використовуючи критерії, що рекомендовані Європейським товариством кардіологів у 2012 р., та відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». Наявність ожиріння встановлювали за класифікацією ВООЗ (1997) при ІМТ >30 кг/м², який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла}/(\text{зріст})^2.$$

Критерії виключення: гострі та хронічні запальні процеси, Q-негативний гострий інфаркт міокарда, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Галектин-3 визначали за допомогою набору реагентів «Human Galectin-3» ELISA Kit (КНП) методом імунферментного аналізу.

Ступінь вираженості коронарного атеросклерозу за результатами коронарорентрикулографії (КВГ)

Таблиця 1. Частота ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ та ожиріння, % (n)

Показники, одиниці вимірювання	Стовбур ЛКА	ПМША	ОА	ПКА
Гемодинамічно значущі стенози, % (n = 31)	33,0 %	69,3 %	42,1 %	60,9 %
Гемодинамічно незначущі стенози, % (n = 13)	67,0 %	30,7 %	57,9 %	39,1 %

Таблиця 2. Середні значення стенозів у групі хворих на ГІМ та ожиріння, % (n)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ та ожиріння (n = 31)			
	Стовбур ЛКА	ПМША	ОА	ПКА
Середнє значення стенозу у групах, %	60,0 %	77,3 %	62,5 %	68,2 %
Середнє значення гемодинамічно значущих стенозів, %	89,0 %	89,0 %	84,4 %	87,4 %
Середнє значення гемодинамічно незначущих стенозів, %	45,0 %	47,5 %	48,2 %	42,2 %

Таблиця 3. Інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих на ГІМ та ожиріння

Коронарні артерії	Хворі на ГІМ та ожиріння, (n = 31)	
	Кількість випадків	%
ПМША	18	57,1 %
ПКА	9	28,6 %
Стовбур ЛКА	1	3,6 %
ОА	3	10,7 %

визначали за допомогою шкали Gensini. Розрахунок балів за шкалою Gensini виконали, оцінюючи тяжкість для кожного коронарного стенозу: 1 бал – для стенозу ≤ 25 %, 2 бали – стеноз у діапазоні 26–50 %, 4 бали – наявність звуження коронарної артерії на 51–75 %, 8 балів – стеноз у межах 76–90 %, 16 балів – звуження на 91–99 %, 32 бали – загальна оклюзія. Після цього кожен бал ураження помножується на коефіцієнт, який враховує важливість позиції ураження в коронарному кровообігу (5 – для лівої головної коронарної артерії; 2,5 – для проксимального сегмента лівої передньої низхідної коронарної артерії; 2,5 – для проксимального сегмента обвідної артерії (ОА), 1,5 – для середнього сегмента лівої передньої низхідної коронарної артерії; 1,0 – для правої коронарної артерії (ПКА), дистального сегмента лівої передньої низхідної коронарної артерії, задньоoboкoвoї артерії та тупої маргінальної артерії; 0,5 – для інших сегментів). Загальний бал за шкалою Gensini розраховували шляхом підсумовування окремих показників коронарного сегмента.

Результати статистично опрацювали, використовуючи пакет статистичних програм MathCAD і Microsoft Excel. Дані, що одержали, наведені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Розбіжності між групами при розподілі, близькому до нормального, оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Серед хворих на ГІМ та ожиріння, за даними ангіографії коронарних артерій, односудинне ураження мали 13 осіб (40,7 %), мультисудинне ураження коронарного річища – 18 (59,3 %). Кількість уражених судин – від 1 до 4.

У 19 хворих на ГІМ із супутнім ожирінням, за даними ангіографічного обстеження, виявили поєднане атеросклеротичне ураження артерій. Найчастіше виявляли поєднання уражень у правій коронарній артерії (ПКА), правій міжшлуночкової артерії (ПМША) та обвідній артерії (ОА), що спостерігали у 8 випадках (25,8 %). Атеросклеротичне ураження у ПКА та ПМША мали 5 хворих (16,1 %). Також виявлено поодинокі різноманітні поєднання: у 2 (6,5 %) хворих визначено ураження в ПКА та ОА, в 1 (3,2%) пацієнта – ураження ПМША та ОА, ще в 1 (3,2%) – ураження стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА), ПМША та ОА. У 2 (6,5 %) осіб діагностували атеросклеротичне ураження всіх магістральних коронарних артерій: ПКА, стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ізольоване ураження ПМША визначили в 10 (32,3 %) хворих; 2 пацієнтів мали односудинне ураження ПКА.

Аналіз частоти ураження магістральних коронарних артерій показав: найчастіше атеросклеротичне ураження виявляли у ПМША – 89 % випадків; друге місце посідає ПКА – 59,3 %; майже половина хворих на ГІМ та ожиріння (48,1 %) мали ураження ОА. Стовбур ЛКА був найрідше уражений у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням – 11 %.

Вивчаючи результати ангіографії встановили, що в усіх магістральних артеріях наявні як гемодинамічно значущі, так і гемодинамічно незначущі стенози. Дані наведені в *таблиці 1*.

У ПМША та ПКА частіше констатовано гемодинамічно значущі стенози, а в ОА та стовбурі ЛКА частка гемодинамічно незначущих стенозів мала перевагу.

Середня кількість уражених судин коронарного річища у хворих на ГІМ та ожиріння становила $2,07 \pm 0,19$. Кількість уражених сегментів – від 1 до 6 (в середньому – $2,90 \pm 0,39$).

Найбільша вразливість ПМША супроводжувалася наявністю найвищих середніх значень стенозів – 77,3 %. Результати наведені в *таблиці 2*.

Як видно з *таблиць 1 і 2*, на другому місці як за частотою, так і за ступенем ураження знаходиться ПКА, середнє значення стенозу якої дорівнювало 68,2 %. Поступалися за ступенем стенозу ОА та стовбур ЛКА, де середні значення стенозу були на рівні 62,5 % та 60,0 % відповідно. Середнє значення гемодинамічно значущих стенозів суттєво не відрізнялись у хворих на ГІМ та ожиріння залежно від локалізації ураження та коливались у межах 84,4–89,0 %. Подібні результати отримали, визначаючи середнє значення гемодинамічно незначущих стенозів, які суттєво не відрізнялись у хворих із різною локалізацією ураження.

У *таблиці 3* наведені дані про інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих, які перенесли ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Розвиток більшості ГІМ, а саме 57,1 %, зумовлений оклюзією ПМША.

Серед магістральних артерій менш часто інфаркт-залежними стали ПКА та ОА з поодинокими випадками для стовбура ЛКА.

Для оцінювання змін параметрів, що показують ураження коронарних артерій за даними КВГ у хворих із ГІМ та ожиріння, поділили аналізовані показники за квартилями галектину-3. Результати наведені в *таблиці 4*.

У хворих на ГІМ та ожиріння, порівнюючи 1 квартиль рівня галектину-3 та 2 квартиль, вірогідних відмінностей

Таблиця 4. Стан коронарних артерій у хворих на ГІМ та ожиріння залежно від концентрації галектину-3 (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Концентрація галектину-3 у хворих із ГІМ та ожирінням			
	1 кuartиль 8,81–16,48 нг/мл	2 кuartиль 16,49–23,47 нг/мл	3 кuartиль 23,48–29,87 нг/мл	4 кuartиль 29,87–41,42 нг/мл
Кількість уражених судин	1,25 ± 0,16	1,83 ± 0,40 P _{1та2} > 0,05	2,43 ± 0,37 P _{1та3} < 0,01 P _{2та3} > 0,05	2,86 ± 0,40 P _{1та4} < 0,01 P _{3та4} > 0,05
Кількість уражених сегментів	1,50 ± 0,19	3,17 ± 1,01 P _{1та2} = 0,07	3,29 ± 0,71 P _{2та3} > 0,05 P _{1та3} < 0,05	4,01 ± 0,82 P _{1та4} < 0,01 P _{3та4} > 0,05
Шкала Gensini, бали	22,13 ± 0,88	33,00 ± 2,91 P _{1та2} = 0,06	56,00 ± 5,27 P _{2та3} < 0,05 P _{1та3} < 0,01	76,57 ± 6,34 P _{1та4} < 0,01 P _{3та4} < 0,05

за кількістю уражених судин не виявили. Подібні результати отримали, зіставляючи 2 і 3 кuartилі рівня галектину-3, а також 3 і 4 кuartилі концентрації галектину-3. Порівняння кількості ураження судин у хворих на ГІМ та ожиріння 1 кuartиля рівнів галектину-3 і 3 кuartиля показало вірогідне збільшення цього параметра у 3 кuartилі рівнів галектину-3 ($p < 0,01$). Щодо зіставлення 1 та 4 кuartилів концентрації галектину-3, встановили вірогідні відмінності, зокрема збільшення кількості уражених судин у 4 кuartилі рівнів галектину-3 ($p < 0,01$).

Визначили тенденцію до збільшення кількості уражених сегментів у хворих на ГІМ та ожиріння у 2 кuartилі рівнів галектину-3 порівняно з 1 кuartилем цього параметра, яка не досягала вірогідності ($p = 0,07$).

Кількість уражених сегментів у 3 та 4 кuartилях вірогідно перевищувала таку в 1 кuartилі рівнів галектину-3 ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно). Зіставляючи кількість уражених сегментів 2 і 3 кuartилів, 3 і 4 кuartилів, вірогідних змін не виявили ($p > 0,05$).

Бали шкали Gensini, що показують тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних судин, були вищі у хворих на ГІМ та ожиріння у 2 кuartилі концентрації галектину-3 порівняно з 1 кuartилем, але отримані зміни показують тенденцію, котра не досягала рівня вірогідності ($p = 0,06$). Порівняння кількості балів шкали Gensini у хворих із 2 і 3, 3 і 4 кuartилями встановило вірогідне їхнє зростання пропорційно збільшенню кuartиля рівнів галектину-3 ($p < 0,05$). Визначено, що у хворих на ГІМ та ожиріння як у 3, так і в 4 кuartилі бали шкали Gensini вірогідно перевищували такі в 1 кuartилі рівнів галектину-3 ($p < 0,01$).

Отже, зростання концентрації галектину-3 до 23,48–41,42 нг/мл, що відповідає 3–4 кuartилям рівнів галектину-3 у хворих на ГІМ та ожиріння, асоціювалося зі збільшенням кількості уражених судин і сегментів разом із високими балами шкали Gensini. Це свідчить про зростання тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій на тлі високої концентрації галектину-3 у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням.

Обговорення

Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Галектин-3, який секретується активованими макрофагами, бере участь в імунному запаленні, яке є в основі атеросклеротичного процесу [6, 16]. За D. I. Ozturk et al., M. Papaspiridonos et al., ефекти галектину-3 пов'язані з посиленням прогресування атеросклерозу шляхом контролю імунного запалення [16, 17] в пацієнтів з ішемічною хворобою серця; га-

лектин-3 є незалежним предиктором коронарного атеросклерозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [16].

Висновки

1. Найбільш вразливими коронарними артеріями, за даними агіографічного обстеження, є права міжшлункова артерія та права коронарна артерія як за частотою та ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

2. Зростання кuartиля галектинемії до 3 та 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного річища.

3. Галектин-3 може бути використаний як маркер атеросклеротичного процесу у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння внаслідок зв'язків між галектинемією та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні прогностичної цінності галектину-3 щодо розвитку ускладнень у хворих на ГІМ та ожиріння.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Єрмак О. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Риндіна Н. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Титова Г. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Боровик К. М., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Єрмак А. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и алергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
 Рындина Н. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
 Титова Г. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
 Боровик К. М., аспирант каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Yermak O. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
 Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
 Ryndina N. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
 Tytova H. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
 Borovyk K. M., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2018
 Після доопрацювання / Revised: 02.05.2018
 Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Rao M. Prevalence, treatments and outcomes of coronary artery disease in Indians: A systematic review / M. Rao, D. Xavier, P. Devi // *Indian Heart J.* – 2015. – Vol. 67. – Issue 4. – P. 302–310.
- [2] Syntax score and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease: Results from a cohort study in a university-affiliated hospital in Southern Brazil / F.C. Fuchs, J.P. Ribeiro, F.D. Fuchs, et al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2016. – Vol. 107. – Issue 3. – P. 207–215.
- [3] Bekler A. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / A. Bekler, B. Altun, E. Gazi // *Anatol J Cardiol.* – 2015. – Vol. 15. – Issue 10. – P. 801–806.
- [4] In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score / K. Komiyama, M. Nakamura, K. Tanabe, et al. // *Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 71. – Issue 3. – P. 251–258.
- [5] Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases / F.L. de Oliveira, M. Gatto, N. Bassi, et al. // *Exp Biol Med.* – 2015. – Vol. 240. – Issue 8. – P. 1019–1028.
- [6] Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis / G. Aksan, Ö. Gedikli, K. Keskin, et al. // *J Investig Med.* – 2016. – Vol. 64. – Issue 3. – P. 764–770.
- [7] Galectin-3 and plasma cytokines in patients with acute myocardial infarction / A.A. Alturfan, I. Basar, E. Emekli-Alturfan, et al. // *Lab Med.* – 2014. – Vol. 45. – Issue 4. – P. 336–341.
- [8] Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction / T.D. Milner, A.C. Viner, A.C. MacKinnon, et al. // *Acta Cardiol.* – 2014. – Vol. 69. – Issue 6. – P. 595–602.
- [9] Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction / R.A. Weir, C.J. Petrie, C.A. Murphy, et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – Issue 3. – P. 492–498.
- [10] Galectin-3 levels are increased in patients with ischemic heart disease, but are not influenced by acute myocardial infarction / E.G. Singas, C.A. Manhenke, K. Dickstein, et al. // *Cardiology.* – 2016. – Vol. 134. – №4. – P. 398–405.
- [11] The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively / I. Szadkowska, R.N. Wlazel, M. Migala, et al. // *Biomarkers.* – 2013. – Vol. 18. – Issue 8. – P. 655–659.
- [12] Galectin-3 inhibition prevents adipose tissue remodeling in obesity / E. Martinez-Martinez, L. Calvier, P. Rossignol, et al. // *Int J Obes.* – 2016. – Vol. 40. – Issue 6. – P. 1034–1038.

- [13] Schmidt A.M. The growing problem of obesity: mechanisms, consequences, and therapeutic approaches / A.M. Schmidt // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2015. – Vol. 35. – Issue 6. – P. e19–e23.
- [14] Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications / G. Pugliese, C. Iacobini, C.M. Pesce, et al. // *Glycobiology.* – 2015. – Vol. 25. – Issue 2. – P. 136–150.
- [15] Circulating Galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community / M. Naylor, N. Wang, M.G. Larson, et al. // *J Am Heart Asso.* – 2015. – Vol. 5. – Issue 1. – pii: e002347.
- [16] Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus / D.1. Ozturk, O. Celik, S. Satilmis, et al. // *Coron Artery Dis.* – 2015. – Vol. 26. – Issue 5. – P. 396–401.
- [17] Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction / M. Papaspyridonos, E. McNeill, J.P. de Bono // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – Issue 3. – P. 433–440.

References

- [1] Rao, M., Xavier, D., Devi, P., Sigamani, A., Faruqui, A., Gupta, R., et al. (2015). Prevalence, treatments and outcomes of coronary artery disease in Indians: A systematic review. *Indian Heart J.* 67(4), 302–310. doi: 10.1016/j.ihj.2015.05.003.
- [2] Fuchs, F. C., Ribeiro, J. P., Fuchs, F. D., Wainstein, M. V., Bergoli, L. C., Wainstein, R. V., et al. (2016). Syntax score and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease: Results from a cohort study in a university-affiliated hospital in Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 107(3), 207–215. doi: 10.5935/abc.20160111.
- [3] Bekler, A., Altun, B., Gazi, E., Temiz, A., Barutçu, A., Güngör, Ö., et al. (2015). Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 15(10), 801–806. doi: 10.5152/akd.2014.5802.
- [4] Komiyama, K., Nakamura, M., Tanabe, K., Niikura, H., Fujimoto, H., Oikawa, K., et al. (2018). In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score. *Journal of Cardiology.* 71(3), 251–258. doi: 10.1016/j.jicc.2017.09.006.
- [5] de Oliveira, F. L., Gatto, M., Bassi, N., Luisetto, R., Ghirardello, A., Punzi, L., & Doria, A. (2015). Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med.* 240(8), 1019–1028. doi: 10.1177/1535370215593826.
- [6] Aksan, G., Gedikli, Ö., Keskin, K., Nar, G., İnci, S., Yıldız, S. S., et al. (2016). Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis. *J Investig Med.* 64(3), 764–770. doi: 10.1136/jim-2015-000041.
- [7] Alturfan, A. A., Basar, I., Emekli-Alturfan, E., Ayan, F., Koldas, L., & Emekli, N. (2015). Galectin-3 and plasma cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Lab Med.* 45(4), 336–341. doi: 10.1309/LM3JZKBD7D4QFOC.
- [8] Milner, T. D., Viner, A. C., MacKinnon, A. C., Sethi, T., & Flapan, A. D. (2014). Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 69(6), 595–602. doi: 10.2143/AC.69.6.1000001.
- [9] Weir, R. A., Petrie, C. J., Murphy, C. A., Clements, S., Steedman, T., Miller, A. M., et al. (2013). Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* 6(3), 492–498. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146.
- [10] Singas, E. G., Manhenke, C. A., Dickstein, K., & Orn, S. (2016). Circulating Galectin-3 levels are increased in patients with ischemic heart disease, but are not influenced by acute myocardial infarction. *Cardiology.* 134(4), 398–405. doi: 10.1159/000445103.
- [11] Szadkowska, I., Wlazel, R. N., Migala, M., Bajon-Laskowska, K., Szadkowski, K., Zielińska, M., et al. (2013). The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively. *Biomarkers.* 18(8), 655–659. doi: 10.3109/1354750X.2013.848001.
- [12] Martínez-Martínez, E., Calvier, L., Rossignol, P., Rousseau, E., Fernández-Celis, A., Jurado-López, R., et al. (2016). Galectin-3 inhibition prevents adipose tissue remodeling in obesity. *Int J Obes.* 40(6), 1034–1038. doi: 10.1038/ijo.2016.19.
- [13] Schmidt, A. M. (2015). The growing problem of obesity: mechanisms, consequences, and therapeutic approaches. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 35(6), 19–23. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305753.
- [14] Pugliese, G., Iacobini, C., Pesce, C. M., & Menini, S. (2015). Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology.* 25(2), 136–150. doi: 10.1093/glycob/cwu111.
- [15] Naylor, M., Wang, N., Larson, M. G., Vasan, R. S., Levy, D., Ho, J. E. (2015) Circulating Galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. *J Am Heart Asso.* 5(1), pii: e002347. doi: 10.1161/JAHA.115.002347.
- [16] Ozturk, D., Celik, O., Satilmis, S., Aslan, S., Erturk, M., Cakmak, H. A., et al. (2015) Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 26(5), 396–401. doi: 10.1097/MCA.0000000000000252.
- [17] Papaspyridonos, M., McNeill, E., de Bono, J. P., Smith, A., Burdand, K. G., Channon, K. M., & Greaves, D. R. (2008) Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(3), 433–440. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159160.

Evaluation of structural-functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity by the level of irisin

O. V. Shaparenko, P. H. Kravchun, P. P. Kravchun, O. I. Kadykova*, H. V. Lisova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim was to evaluate the structural and functional changes of the left ventricular myocardium according to the data of echocardiography in patients with arterial hypertension combined with obesity by the level of irisin.

Materials and methods. 105 patients were divided into 2 groups for participation in the study: the 1 group consisted of patients with arterial hypertension with concomitant obesity (n = 70), the group 2 – patients with arterial hypertension and normal body weight (n = 35). The control group consisted of 25 practically healthy persons. All participants of the study underwent irisin level measurement by an enzyme-linked immuno-sorbent assay and an echocardiographic examination with subsequent computer processing of the results using the software package Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. In patients with arterial hypertension and obesity, hypoirisinemia (irisin level $<1.19 \pm 0.03$ ng/ml) was associated with an increase in the end-diastolic and systolic volumes by 31.57 % ($r = -0.44$; $P < 0.05$) and 20.70 % ($r = -0.53$; $P < 0.05$), sizes – by 43.54 % ($r = -0.36$; $P < 0.05$) and 40.44 % ($r = -0.62$; $P < 0.05$) and decrease in the ejection fraction by 16.59 % ($r = 0.41$; $P < 0.05$), ($P < 0.05$).

Conclusions. Decrease in the content of serum irisin leads to structural and functional changes in the left ventricular myocardium in the form of myocardial contractility reduction and increase in both the cavity and size of the left ventricle, and can play a role in the pathogenesis of obesity in patients with arterial hypertension.

Key words:

hypertension, obesity, irisin, haemodynamics.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (1), 9–12

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.1.155783

*E-mail:

kadykova.olga1985@gmail.com

Структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння за рівнем ірису

О. В. Шапаренко, П. Г. Кравчун, П. П. Кравчун, О. І. Кадикова, Г. В. Лісова

Мета роботи – оцінити структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірису.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 105 осіб, яких поділили на 2 групи: 1 – хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n = 70), 2 – хворі на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n = 35). Контрольна група – 25 практично здорових осіб. У всіх учасників дослідження визначили рівень ірису імуноферментним методом і виконали ехокардіографічне дослідження з наступним комп'ютерним опрацюванням результатів за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати. У хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння гіпоірисинемія (рівень ірису $<1,19 \pm 0,03$ нг/мл) асоціювалася зі збільшенням кінцевих діастолічного та систолічного об'ємів на 31,57 % ($r = -0,44$; $p < 0,05$) і 20,70 % ($r = -0,53$; $p < 0,05$), розмірів – на 43,54 % ($r = -0,36$; $p < 0,05$) і 40,44 % ($r = -0,62$; $p < 0,05$) та зменшенням фракції викиду на 16,59 % ($r = 0,41$; $p < 0,05$), ($p < 0,05$).

Висновки. Зменшення вмісту в сироватці крові ірису призводить до структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка, як-от зменшення його здатності до скорочення та збільшення порожнин і розмірів лівого шлуночка, може відіграти роль у патогенезі ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, ірисин, кардіо-гемодинаміка.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 9–12

Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ожирением по уровню ирисина

А. В. Шапаренко, П. Г. Кравчун, П. П. Кравчун, О. И. Кадикова, А. В. Лесова

Цель работы – оценить структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением по уровню ирисина.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 105 пациентов, которых поделили на 2 группы: 1 – больные артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением (n = 70), 2 – больные артериальной гипертензией с нормальной массой тела (n = 35). Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. У всех участников исследования определили уровень ирисина иммуноферментным методом, провели эхокардиографическое исследование с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. У больных артериальной гипертензией и ожирением гипоирисинемия (уровень ирисина $<1,19 \pm 0,03$ нг/мл) ассоциировалась с увеличением конечных диастолического и систолического объемов на 31,57 % ($r = -0,44$; $p < 0,05$) и 20,70 % ($r = -0,53$; $p < 0,05$), размеров – на 43,54 % ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и 40,44 % ($r = -0,62$; $p < 0,05$) и уменьшением фракции выброса на 16,59 % ($r = 0,41$; $p < 0,05$), ($p < 0,05$).

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, ожирение, ирисин, кардио-гемодинамика.

Запорозький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 9–12

Выводы. Уменьшение содержания в сыворотке крови ирисина приводит к структурно-функциональным изменениям в миокарде левого желудочка в виде уменьшения способности миокарда к сокращению и увеличения полостей и размеров левого желудочка и может играть роль в патогенезе ожирения у больных артериальной гипертензией.

The pathogenesis, course and prognosis of arterial hypertension (AH) are closely related to the presence of such risk factors as the age of patients, sex, heredity, body weight, alimentary factors (kitchen salt, micro- and macro elements, coffee, alcohol), smoking, psychosocial factors, socio-economic status, physical activity and the presence of concomitant pathology, among which obesity occupies a significant place [1].

Comorbid pathology attracts the attention of researchers leading to our deepened understanding of its pathogenesis that would improve diagnosis and treatment for this cohort of patients and prevent the complications development. Many issues regarding the mechanisms of development and progression of cardiohemodynamics disorders in AH and obesity have not yet been properly determined. A promising important direction of modern science is the study of metabolic active substances capable of modulating total cardio-metabolic risk. Adipocytes produce a number of factors that play an important role regulating energy balance, tissue sensitivity to insulin action, immunological response, blood vessel and left ventricular (LV) myocardium state.

Recent researches have shown that irisin is also secreted by adipocytes [2,3]. Irisin is a newly discovered myokine secreted by skeletal muscle as a proteolytic cleavage product of the fibronectin type III domain-containing transmembrane protein 5 (FNDC5). Irisin stimulates UCP1 expression leading to the browning of white adipocytes. This transformation of adipocytes contributes to an increase in both glucose tolerance and insulin sensitivity, reduction of body weight and fat mass in mice [4,5].

The accumulated theoretical, experimental and clinical study data on factors affecting the development of cardio-metabolic disorders in patients with AH and obesity are ambiguous and require further study in order to refine the pathogenesis, optimize diagnosis, determine the prognosis and course of comorbid pathology as well as clarify and analyze pathogenetic mechanisms of factors interactions in glucose metabolic disorders and heart remodeling in patients with AH in combination with obesity. It will allow to detect prognostic markers for cardio-metabolic risk in patients with comorbid disorders.

The objective

The objective of the work is to evaluate the structural and functional changes of the left ventricular myocardium according to the data of echocardiography in patients with arterial hypertension combined with obesity by the level of irisin.

Materials and methods

The study included 105 patients, 56 of whom were women (53.33 %) and 49 were men (46.67 %). All patients were divided into 2 groups: the 1 group consisted of patients with arterial hypertension with concomitant obesity (n = 70), the group 2 – patients with arterial hypertension and normal body weight (n = 35). The average age of patients

in the 1st group was 66.43 ± 1.26 years, and in the 2nd group – 65.18 ± 1.42 years.

The control group consisted of 25 practically healthy persons, including 16 women (64 %) and 9 men (36 %). The average age of the control group was 59.7 ± 3.27 years.

According to the Helsinki Declaration, all patients were informed of a clinical trial and agreed to participate.

The participants of the study underwent irisin level measurement by using the Irisin ELISA KIT test kit (China) on the "Labline-90" immune enzyme analyzer (Austria)

Diagnosis was determined according to valid criteria. To characterize obesity, the body mass index (Kettle index) was calculated as follows: weight (kg)/height (m²).

All patients underwent general clinical and instrumental examinations. Echocardiographic study was performed according to the standard method on an ultrasound apparatus RADMIR (Ultima PRO 30) (Kharkiv, Ukraine). The following LV parameters were determined by M-mode: end-diastolic size (EDS) (cm), end-systolic size (ESS) (cm), posterior wall thickness (PWT) (cm), interventricular septal thickness (IVST) (cm). The end-diastolic volume (EDV) and systolic volume (ESV) (ml) were estimated by the Simpson method (1991), after which the LV ejection fraction (EF) (%) was calculated.

Mathematical computer processing of results was carried out with the help of the software package Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). For comparative analysis of samples, a standard program of correlation analysis was used to calculate the arithmetic mean values: $M \pm m$, probability and reliability (p). In the analysis of variables that were not distributed normally, the Mann–Whitney U-criterion was used for independent samples. To estimate the relationship between the samples, the correlation coefficient (r) was applied.

Results

In patients with AH and normal body mass, the level of irisin was 1.91 ± 0.06 ng/ml, which was significantly lower than that of the control group (3.10 ± 0.08 ng/ml) ($P < 0.001$). At the same time, in patients with hypertension and obesity, the level of irisin was 1.19 ± 0.03 ng/ml, which was significantly lower than that of the control group (3.10 ± 0.08 ng/ml) and in the patients with normal body weight (1.91 ± 0.06 ng/ml) ($P < 0.001$). Consequently, the content of irisin, according to the study results, is important in the development of obesity in patients with hypertension.

To determine the role of irisin in the structural and functional reorganization of the LV myocardium, the patients with AH and obesity were divided into subgroups depending on irisinemia: the 1 subgroup – $<1.19 \pm 0.03$ ng/ml (n = 31), the 2 subgroups – $>1.19 \pm 0.03$ ng/ml (n = 39) (Table 1).

EDV was 227.16 ± 2.19 ml and 155.44 ± 2.34 ml in the patients of subgroups 1 and 2, respectively, in the patients of subgroup 2 EDV was less by 31.57 % than in the patients of subgroup 1 ($P < 0.05$). ESV was 101.21 ± 1.34 ml and 80.26 ± 1.42 ml in the patients of subgroups 1 and 2, respectively, so ESV in the subgroup 2 patients was 20.70 % lower than the subgroup 1 patients ($P < 0.05$). EDS

was 7.28 ± 0.06 cm and 4.11 ± 0.07 cm in the patients of subgroups 1 and 2, respectively. EDS was 43.54 % lower in the subgroup 2 patients compared with the subgroup 1 ($P < 0.05$). In the patients of subgroups 1 and 2, the ESS indices were 5.86 ± 0.05 cm and 3.49 ± 0.04 cm, respectively, and this index was 40.44 % lower in the subgroup 2 patients compared with the subgroup 1 ($P < 0.05$). The left atrial sizes were 4.77 ± 0.05 cm and 3.26 ± 0.07 cm in the patients of subgroups 1 and 2, respectively; in the subgroup 2 patients the left atrial size was 31.66 % smaller than in the patients of subgroup 1 ($P < 0.05$). The same trend was observed for left ventricular myocardium mass (MMLV): 284.56 ± 6.6 g and 217.31 ± 5.9 g in the patients of subgroups 1 and 2, respectively, so this index was lower by 23.63 % in the subgroup 2 patients compared with that in the patients of subgroup 1 ($P < 0.05$). On the contrary, EF was lower by 16.59 % in subgroup 1 patients than in the patients of subgroup 2, and amounted to 49.32 ± 0.61 % and 59.13 ± 0.73 % in the patients of subgroups 1 and 2 ($P < 0.05$), respectively.

The above results were presented in the correlation analysis that revealed a strong negative correlation between irisin level and the EDV ($r = -0.44$; $P < 0.05$), ESV ($r = -0.53$; $P < 0.05$), FDS ($r = -0.36$; $P < 0.05$), FSS ($r = -0.62$; $P < 0.05$), MMLV ($r = -0.29$; $P < 0.05$), whereas positive correlation was found between irisin level and EF ($r = 0.41$; $P < 0.05$) and IVST ($r = 0.36$; $P < 0.05$).

Discussion

According to the results of our studies, the combined course of AH and obesity was associated with a decrease in the serum content of irisin. The association of the irisin level with obesity was investigated by M. Belviranli and co-authors who also obtained negative correlation between irisin and insulin levels ($r = -0.648$; $P < 0.05$), HOMA-IR ($r = -0.664$; $P < 0.05$) [6]. While T. Kurdiova and co-authors found lower levels of serum irisin in obese men than non-obese men and increased expression of FNDC5 (irisin precursor protein) mRNA in skeletal muscle and adipose tissue in obese men, indicating that irisin secretion in these tissues is stimulated in response to obesity [7]. Roca-Rivada A. and co-authors found expression of FNDC5 mRNA in white adipose tissue and involvement of adiponectin in irisin levels regulation in obesity [2]. Liu J.J. and co-authors showed that irisin levels were high in patients with non-diabetic obesity and lower in patients with type 2 diabetes mellitus, indicating that the regulation of irisin secretion may vary between diabetics and nondiabetics. In addition, there were reports about a mechanism that stimulates the compensatory irisin secretion in response to a decrease in glucose / lipid metabolism in patients with non-diabetic obesity [8]. These studies show the complexity of the secretory response of irisin, and, in particular, feedback mechanisms in tissues other than skeletal muscle. It has previously been established that irisin secreted in the blood increases insulin resistance by increasing the expression of the uncoupling protein 1 gene (UCP1) [9].

The role of irisin in human physiology remains largely unknown despite recently published studies. High irisin concentration causes a loss of ATP because of its uncoupling properties and decreased irisin level protects

Table 1. Structural and functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity depending on irisinemia (M \pm m)

Subgroups Indexes	Subgroup 1, (n = 31)	Subgroup 2, (n = 39)	P
EDV, ml	227.16 ± 2.19	155.44 ± 2.34	<0.05
ESV, ml	101.21 ± 1.34	80.26 ± 1.42	<0.05
EDS, cm	7.28 ± 0.06	4.11 ± 0.07	<0.05
ESS, cm	5.86 ± 0.05	3.49 ± 0.04	<0.05
EF, %	49.32 ± 0.61	59.13 ± 0.73	<0.05
IVST, cm	1.43 ± 0.04	1.42 ± 0.04	>0.05
Left atrium, cm	4.77 ± 0.05	3.26 ± 0.07	<0.05
Aorta, cm	3.08 ± 0.02	3.06 ± 0.03	>0.05
MMLV, g	284.56 ± 6.60	217.31 ± 5.90	<0.05

myocardial cells from energy loss. Cardiac muscle cells produce more irisin than skeletal muscle [4]. Recently, a link between myocardial infarction and circulating irisin concentration was suggested [10]. Aronis et al. [11] demonstrated that circulating irisin levels do not predict the development of acute coronary syndrome in healthy individuals, however increased irisin levels prospectively predict the development of major advanced cardiovascular outcomes in patients with established coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. Their study was the first in evaluating the relationship between circulating irisin levels and acute coronary syndrome in human subjects, as well as clinical outcomes in patients with established coronary artery disease. In a study with animal models, Kuloglu et al. [12] showed that serum irisin level was gradually decreased in the isoproterenol-induced myocardial infarction.

Our study had some limitations. Firstly, this study had a relatively small sample size of selected patients. Secondly, it was a cross-sectional study. Irisin concentration was measured only on admission and without correction for potential variability in the levels. Further large, multicenter follow up studies are needed to confirm this relation.

Conclusions

Decrease in the content of serum irisin leads to structural and functional changes in the left ventricular myocardium in the form of myocardial contractility reduction and increase in both the cavity and size of the left ventricle, and can play a role in the pathogenesis of obesity in patients with arterial hypertension.

Prospects for further research. The study of the peculiarities of structural and functional changes in the LV myocardium in patients with hypertension and obesity as well as the study of humoral factors influence on LV remodeling will allow optimizing the treatment tactics for this cohort of patients and developing measures for the prevention of complications.

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

Information about authors:

Shaparenko O. V., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine # 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine # 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kravchun P. P., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Medicine # 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kadykova O. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine # 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Lisova H. V., PhD, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare Management, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1102-1838

Відомості про авторів:

Шапаренко О. В., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. П., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кадикова О. І., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Лісова Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шапаренко А. В., аспирант каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. П., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кадыкова О. И., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Лесовая А. В., канд. мед. наук, доцент каф. общественного здоровья и управления здравоохранением, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 16.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 29.05.2018

References

- [1] Kovalenko, V. M., Kornatskyi, V. M., et al. (2014). *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema [Diseases of the circulatory system as a medical and social and socio-political problem]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Belén Crujeiras, A., et al. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 8(4), e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563.
- [3] Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones F., et al. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(4), E769–E778. doi: 10.1210/jc.2012-2749.
- [4] Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., et al. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–8. doi: 10.1038/nature10777.
- [5] Stanford, K. I., Middelbeek, R. J., Townsend, K. L., An, D., Nygaard, E. B., Hitchcox, K. M., et al. (2013). Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.*, 123(1), 215–23. doi: 10.1172/JCI62308.

[6] Belviranlı, M., Okudan, N., & Çelik F. (2016). Association of Circulating Irisin with Insulin Resistance and Oxidative Stress in Obese Women. *Horm. Metab. Res.*, 48(10), 653–657. doi: 10.1055/s-0042-116155.

[7] Kurdova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L., et al. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on FNDC5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J. Physiol.*, 592(5), 1091–107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655.

[8] Liu, J. J., Wong, M. D., Toy, W. C., Tan, C. S., Liu, S., Ng, X. W., et al. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 27(4), 365–9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.

[9] Sanchis-Gomar, F., & Perez-Quilis, C. (2014). The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*, 3(1), 67–8. doi: 10.4161/adip.27370.

[10] Park, S. E., Park, C. Y., & Sweeney, G. (2015). Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 52(4), 180–90. doi: 10.3109/10408363.2015.1023429.

[11] Aronis, K. N., Moreno, M., Polyzos, S. A., Moreno-Navarrete, J. M., Ricart, W., Delgado, E., et al. (2015). Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *Int J Obes (Lond)*, 39(1), 156–61. doi: 10.1038/ijo.2014.101.

[12] Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Yilmaz, M., Sahin, I., Kalayci, M., et al. (2014). Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*, 55, 85–91. doi: 10.1016/j.peptides.2014.02.008.

Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом

В. В. Сиволап*, Є. В. Новіков

Запорізький державний медичний університет, Україна

В Україні зареєстровано понад 12 млн людей з артеріальною гіпертензією, що становить майже 30 % дорослого населення. Артеріальна гіпертензія – потужний незалежний фактор ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) також є незалежним чинником серцево-судинного ризику та асоціюється з розвитком ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, ХСН, підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань незалежно від статі, віку та наявної раніше кардіальної патології. Отже, є необхідність у вивченні впливу субклінічного гіпотиреозу на особливості серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Матеріали та методи. У дослідження залучені 124 хворих на ГХ II стадії, яких поділили на 2 групи. У групу хворих на ГХ без СГ увійшли 92 пацієнти (81,52 % (75) жінок, 18,48 % (17) чоловіків), у групу хворих на ГХ із супутнім СГ – 32 пацієнти (87,5 % (28) жінок, 12,5% (4) чоловіків). Групи хворих зіставні за віком ($p = 0,093$), статтю ($p = 0,4319$), зростом ($p = 0,993$), вагою ($p = 0,719$), площею поверхні тіла ($p = 0,901$), індексом маси тіла ($p = 0,669$). Усім хворим здійснили вимірювання артеріального тиску (OMRON 750 IT, Японія), ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження сонних артерій із використанням оригінального програмного забезпечення QIMT на приладі My Lab 50 (Esaote, Італія).

Результати. У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу спостерігали вірогідне збільшення показників товщини комплексу інтима-медіа правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p < 0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p < 0,05$). Зміни структурно-геометричних і функціональних показників серця у хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом полягали у вірогідному збільшенні розміру лівого передсердя на 3,5 % ($p < 0,05$), кінцевого діастолічного розміру на 3,0 % ($p < 0,05$) та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка на 2,3 % ($p < 0,05$), індексу маси міокарда на 11,1 % ($p < 0,05$), показника E/E' на 13,0 % ($p < 0,05$), градієнта транспульмонального кровотоку на 6,6 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Висновки. У хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу встановлено збільшення товщин комплексу інтима-медіа обох загальних сонних артерій при зіставних діаметрах судин, збільшення розміру лівого передсердя, індексу маси міокарда лівого шлуночка переважно шляхом розширення порожнини лівого шлуночка, збільшення показника E/E' та градієнта тиску в легеневій артерії, що свідчить про зростання кінцевого діастолічного тиску та порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, гіпертонічна хвороба, кардіоваскулярне ремоделювання.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 13–20

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155792

*E-mail: s19666w@gmail.com

Особенности кардиоваскулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью высокого дополнительного риска с сопутствующим субклиническим гипотиреозом

В. В. Сиволап, Е. В. Новиков

В Украине зарегистрированы более 12 млн человек с артериальной гипертензией, что составляет около 30 % взрослого населения. Артериальная гипертензия – независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Субклинический гипотиреоз (СГ) также является независимым фактором сердечно-сосудистого риска и ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ХСН, повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и имеющейся ранее кардиальной патологии. Следовательно, есть необходимость в изучении влияния СГ на особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. К исследованию привлечены 124 больных ГБ II стадии, которых поделили на 2 группы. В группу больных ГБ без СГ вошли 92 пациента (81,52% (75) женщин, 18,48% (17) мужчин), в группу больных ГБ с сопутствующим СГ – 32 пациента (87,5 % (28) женщин, 12,5 % (4) мужчин). Группы больных сопоставимы по возрасту ($p = 0,093$), полу ($p = 0,4319$), росту ($p = 0,993$), весу ($p = 0,719$), площади поверхности тела ($p = 0,901$), индексу массы тела ($p = 0,669$). Всем больным выполнили измерение артериального давления (OMRON 750 IT, Япония), эхокардиоскопию и ультразвуковое исследование сонных артерий с использованием оригинального программного обеспечения QIMT на приборе My Lab 50 (Esaote, Италия).

Результаты. У больных ГБ с сопутствующим субклиническим гипотиреозом в отличие от больных ГБ без СГ наблюдали достоверное увеличение показателей толщины комплексы интима-медіа правой общей сонной артерии на 8,2 % ($p < 0,05$) и левой общей сонной артерии на 7,9 % ($p < 0,05$). Изменения структурно-геометрических и функциональных показателей сердца у больных ГБ с субклиническим гипотиреозом заключались в достоверном увеличении размера левого предсердия на 3,5 % ($p < 0,05$), конечного диастолического размера на 3,0 % ($p < 0,05$) и конечного систолического размера левого желудочка на 2,3 % ($p < 0,05$), индекса массы миокарда на 11,1 % ($p < 0,05$), показателя E/E' на 13,0 % ($p < 0,05$), градиента транспульмонального кровотока на 6,6 % ($p < 0,05$) по сравнению с больными ГБ без СГ.

Выводы. У больных ГБ с субклиническим гипотиреозом в отличие от больных ГБ без СГ установлено увеличение толщины комплексы интима-медіа обеих общих сонных артерий при сопоставимых диаметрах сосудов, увеличение

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, гипертоническая болезнь, кардиоваскулярное ремоделирование.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 13–20

размера левого предсердия, индекса массы миокарда левого желудочка преимущественно за счет расширения полости левого желудочка, увеличение показателя E/E' и градиента давления в легочной артерии, что свидетельствует о росте конечного диастолического давления и нарушении диастолической функции левого желудочка.

Key words:

hypothyroidism, hypertension, ventricular remodeling, vascular remodeling.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 13–20

Peculiarities of cardiovascular remodeling in hypertensive patients at high additional risk with concomitant subclinical hypothyroidism

V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov

Arterial hypertension affects over 12 million people in Ukraine, which accounts for about 30 % of the adult population, and is a powerful independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.

Subclinical hypothyroidism (SH) is also an independent causative factor of the cardiovascular risk and is associated with the development of ischemic heart disease, myocardial infarction, chronic heart failure and increased mortality from cardiovascular diseases regardless of sex, age or pre-existing cardiac pathology. Therefore, there is a need to study the influence of subclinical hypothyroidism on the cardiovascular remodeling peculiarities in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study involved 124 patients with AH stage II divided into two groups. The group of patients with AH without SH included 92 patients (women 81.52 % (75), men 18.48 % (17)) and 32 patients (women 87.5 % (28), men 12.5 % (4)) represented the group with AH and concomitant SH. The groups of patients were comparable in age ($P = 0.093$), sex ($P = 0.44319$), height ($P = 0.993$), weight ($P = 0.719$), body surface area ($P = 0.901$), body mass index ($P = 0.669$). In all patients underwent arterial blood pressure measurement (OMRON 750 IT, Japan), echocardiography and ultrasound of carotid arteries using the original QIMT software on My Lab 50 (Esaote, Italy).

Results. In patients with AH with the concomitant SH, in contrast to patients with AH without SH, a significant increase in indexes of the intima-media complex thickness of the right common carotid artery by 8.2 % ($P < 0.05$) and the left common carotid artery by 7.9 % ($P < 0.05$) was observed.

Changes of structural, geometrical and functional indexes of the heart in patients with AH and SH were significant increase in the left atrial size by 3.5 % ($P < 0.05$), end diastolic size by 3.0 % ($P < 0.05$) and end systolic size of the left ventricle by 2.3 % ($P < 0.05$), myocardial mass index by 11.1 % ($P < 0.05$), index E/E' by 13.0 % ($P < 0.05$), gradient of transpulmonary flow by 6.6 % ($P < 0.05$) in comparison to patients with AH without SH.

Conclusions. In patients with AH and concomitant SH in contrast to patients with AH without SH, an increase in thickness of the intima-media complex of both common carotid arteries with comparable diameters of vessels has been established, as well as increase in size of the left atrium, left ventricular myocardial mass index mainly due to the left ventricular dilation, E/E' index and pressure gradient in the pulmonary artery suggesting an increase in the end diastolic pressure and the left ventricular diastolic dysfunction.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики, в Україні у 2012 р. зареєстровано понад 12 млн людей з АГ, що становить майже 30 % дорослого населення [1]. До основних факторів ризику, що підвищують кардіоваскулярний ризик у таких хворих, належать вік, високий пульсовий тиск в осіб похилого віку, куріння, дисліпідемія, підвищення глюкози натщесерце та порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння та серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі [1]. Особливої уваги серед додаткових факторів серцево-судинного ризику заслуговує синдром гіпотиреозу, зокрема його субклінічні форми. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) – найбільш поширений стан при патології щитоподібної залози, здебільшого асоційований з аутоімунним тиреоїдитом [2–7]. Доведено вплив маніфестного гіпотиреозу на прогресування атеросклерозу та пов'язаних із ним хвороб [8]. У дослідженнях [9–13] показано, що СГ є незалежним чинником серцево-судинного ризику та асоціюється з розвитком ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), із підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань незалежно від статі, віку та наявності раніше кардіальної патології [14–19]. Однак опубліковані суперечливі та навіть протилежні дані щодо названих властивостей СГ [20–32]. Отже, є необхідність у продовженні вивчення впливу СГ на особливості серцево-судинного ремоделювання в різних категорій

населення та на жорсткі кінцеві точки, як-от смертність від серцево-судинних захворювань [33].

Мета роботи

Встановити особливості кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 124 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії. Залежно від рівня тиреотропного гормона (ТТГ) пацієнтів поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) та помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл за умови нормального рівня тиреоїдних гормонів). У групу хворих на гіпертонічну хворобу без СГ увійшли 92 пацієнти (81,52 % (75) жінок, 18,48 % (17) чоловіків); у групу хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім СГ залучили 32 пацієнти (87,5 % (28) жінок, 12,5 % (4) чоловіків). Групи хворих зіставні за віком ($54,16 \pm 10,16$ року проти $57,69 \pm 9,76$ року; $p = 0,093$), статтю ($p = 0,4319$), зростом ($p = 0,993$), вагою ($p = 0,719$), площею поверхні тіла ($p = 0,901$), індексом маси тіла ($p = 0,669$). Усім хворим виконали вимірювання артеріального тиску (автоматичний тонометр OMRON 750 IT, Японія), ехокардіоскопію за загальноприйнятою

методикою [34] та ультразвукове дослідження сонних артерій із використанням оригінального програмного забезпечення QIMT на приладі My Lab 50 (Esaote, Італія), датчиками 2,5 МГц та 12 МГц відповідно.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Після перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних (Shapiro–Wilk W test) використовували методи параметричної (t-test для залежних і незалежних змінних, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, парна кореляція Пірсона) та непараметричної (Wald–Wolfowitz runs test, Kolmogorov–Smirnov two-sample test, Mann–Whitney U test, кореляція Spearman) статистики. Відмінності вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Результати

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом і хворі на ГХ без субклінічного гіпотиреозу не відрізнялися за показниками амбулаторного САТ за добу ($133,50 \pm 27,88$ мм рт. ст. проти $136,10 \pm 15,02$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)), ДАТ за добу ($80,75 \pm 10,73$ мм рт. ст. проти $81,65 \pm 11,29$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)), частотою серцевих скорочень ($73,97 \pm 10,88$ уд./хв проти $75,15 \pm 9,14$ уд./хв ($p > 0,05$)).

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу спостерігали вірогідне збільшення показників товщини комплексу інтима-медіа правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p < 0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу мали тільки тенденцію до збільшення діаметрів правої загальної сонної артерії ($6,64 \pm 1,27$ мм проти $6,29 \pm 1,52$ мм ($p > 0,05$)) та лівої загальної сонної артерії ($6,29 \pm 1,51$ мм проти $6,14 \pm 1,55$ мм ($p > 0,05$)). Тобто попри відсутність вірогідної різниці показників середньодобового САТ і ДАТ, у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом і без нього спостерігали вірогідне збільшення товщин інтима-медіальних комплексів загальних сонних артерій, але в межах референтних вікових значень.

Зміни структурно-геометричних і функціональних показників серця у хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом полягали у вірогідному збільшенні розміру лівого передсердя на 3,5 % ($p < 0,05$), кінцевого діастолічного розміру на 3,0 % ($p < 0,05$) та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка на 2,3 % ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ГХ без субклінічного гіпотиреозу. Оскільки відбулися односпрямовані зміни кінцевого діастолічного та систолічного розмірів лівого шлуночка, то хворі на ГХ із і без супутнього субклінічного гіпотиреозу не відрізнялися за показниками фракції викиду ($68,88 \pm 5,34$ % проти $67,29 \pm 10,11$ % ($p > 0,05$)). Діастолічна товщина задньої стінки, а також товщина міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка у хворих на ГХ із і без супутнього гіпотиреозу не мали вірогідної різниці. У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом виявлено вірогідне збільшення індексу маси міокарда на 11,1 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Таблиця 1. Показники кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом (М \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	ГХ, n = 92	ГХ + СГТ, n = 32	p
Діаметр правої ЗСА, мм	6,29 \pm 1,52	6,64 \pm 1,27	>0,05
Товщина КІМ правої ЗСА, μ мк	0,717 \pm 0,141	0,776 \pm 0,144	<0,05
Діаметр лівої ЗСА, мм	6,14 \pm 1,55	6,29 \pm 1,51	>0,05
Товщина КІМ лівої ЗСА, μ мк	0,709 \pm 0,135	0,765 \pm 0,137	<0,05
Діаметр аорти, см	3,12 \pm 0,36	3,10 \pm 0,36	>0,05
РЛПд, см	4,00 \pm 0,29	4,14 \pm 0,27	<0,05
КДР ЛШ, см	4,95 \pm 0,36	5,10 \pm 0,39	<0,05
КСР ЛШ, см	3,04 \pm 0,17	3,11 \pm 0,17	<0,05
ФВ ЛШ, %	67,29 \pm 10,11	68,88 \pm 5,34	>0,05
ТМШПд, см	0,96 \pm 0,21	1,00 \pm 0,19	>0,05
ТЗСЛШд, см	1,03 \pm 0,21	1,05 \pm 0,19	>0,05
ІММЛШ, г/м ²	109,92 \pm 29,59	122,13 \pm 30,76	<0,05
Розмір правої шлуночка, см	2,18 \pm 1,43	1,85 \pm 0,59	>0,05
Товщина вільної стінки правої шлуночка, см	0,23 \pm 0,05	0,23 \pm 0,07	>0,05
Діаметр нижньої порожнистої вени, мм	17,74 \pm 3,73	17,22 \pm 2,94	>0,05
Лінійна швидкість піка Е МК, м/с	0,58 \pm 0,18	0,61 \pm 0,18	>0,05
Піковий градієнт хвилі Е МК, мм рт. ст.	1,37 \pm 0,89	1,59 \pm 1,01	>0,05
Е/Е', ум. од.	7,14 \pm 2,31	8,07 \pm 2,23	<0,05
Відношення Е/А, ум. од.	0,86 \pm 0,34	0,86 \pm 0,32	>0,05
Лінійна швидкість в аорті, м/с	1,11 \pm 0,26	1,19 \pm 0,29	>0,05
Максимальний градієнт в аорті, мм рт. ст.	5,66 \pm 4,34	5,78 \pm 2,91	>0,05
Лінійна швидкість піка Е ТК, м/с	0,43 \pm 0,11	0,42 \pm 0,09	>0,05
Піковий градієнт хвилі Е на ТК, мм рт. ст.	0,76 \pm 0,41	0,74 \pm 0,36	>0,05
Лінійна швидкість в ЛА, м/с	0,82 \pm 0,19	0,87 \pm 0,14	>0,05
Піковий градієнт в ЛА, мм рт. ст.	2,90 \pm 1,33	3,09 \pm 0,96	<0,05
Середній тиск в ЛА, мм рт. ст.	15,82 \pm 6,05	16,18 \pm 5,03	>0,05

ГХ: група хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього субклінічного гіпотиреозу;

ГХ + СГТ: група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

озу. Тобто збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка відбулося переважно шляхом збільшення порожнини лівого шлуночка. Розміри порожнини, як і товщина вільної стінки правої шлуночка у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, не відрізнялися від аналогічних показників у хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Діаметри нижньої порожнистої вени у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом та без нього не мали вірогідної різниці.

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом не відрізнялися за показниками швидкостей ($0,61 \pm 0,18$ м/с проти $0,58 \pm 0,18$ м/с ($p > 0,05$)) та градієнтів ($1,59 \pm 1,01$ мм рт. ст. проти $1,37 \pm 0,89$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)) трансмітрального кровотоку, а також відношення Е/А від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу. Але показник відношення швидкості трансмітрального кровотоку до швидкості руху медіального фіброзного кільця в період раннього наповнення вірогідно перевищував аналогічний показник у хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу на 13,0 % ($p < 0,05$). Дані, що одержали, свідчать про наявність підвищення кінцевого діастолічного тиску та більш виражених порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, попри відсутність вірогідних розбіжностей швидкісних показників трансмітрального кровотоку з хворими на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом також не відрізнялися від хворих на ГХ без

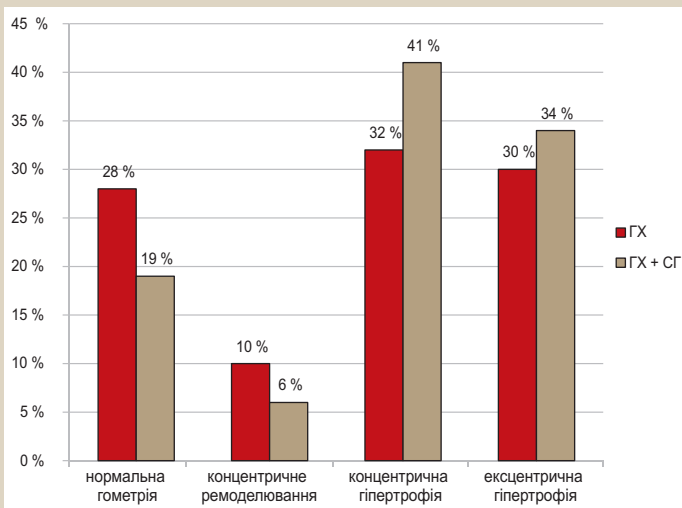


Рис. 1. Питома вага типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ із та без субклінічного гіпотиреозу; вірогідну різницю між показниками у групах не виявили.

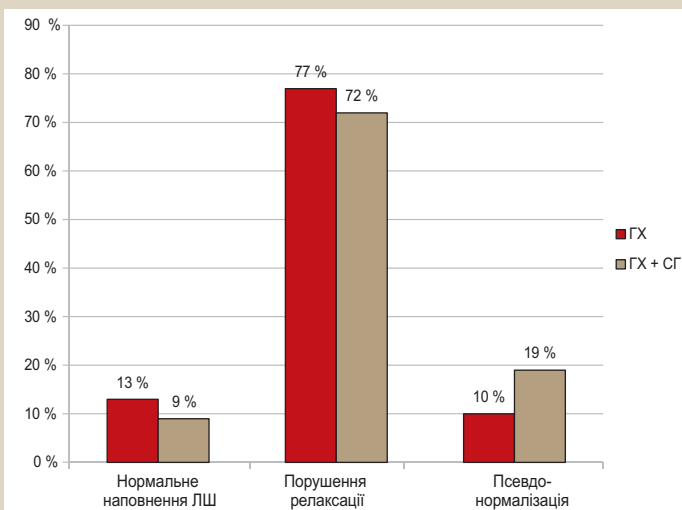


Рис. 2. Питома вага порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із та без субклінічного гіпотиреозу. Статистично вірогідної різниці між показниками у групах немає.

субклінічного гіпотиреозу за показниками швидкості ($1,19 \pm 0,29$ м/с проти $1,11 \pm 0,26$ м/с ($p > 0,05$)) та градієнта ($5,78 \pm 2,91$ мм рт. ст. проти $5,66 \pm 4,34$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)) трансортального кровотоку, швидкості ($0,42 \pm 0,09$ м/с проти $0,43 \pm 0,11$ м/с ($p > 0,05$)) та градієнта ($0,74 \pm 0,36$ мм рт.ст. проти $0,76 \pm 0,41$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)) транстрикуспіального кровотоку, швидкості ($0,87 \pm 0,14$ м/с проти $0,82 \pm 0,19$ м/с ($p > 0,05$)) транспульмонального кровотоку, середнього тиску в легеневій артерії ($16,18 \pm 5,03$ мм рт. ст. проти $15,82 \pm 6,05$ мм рт. ст. ($p < 0,05$)).

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом виявився вірогідно вищий градієнт ($3,09 \pm 0,96$ мм рт. ст. проти $2,90 \pm 1,33$ мм рт. ст. ($p < 0,05$)) транспульмонального кровотоку, ніж у хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Статистичну різницю за розподілом типів геометрії лівого шлуночка в досліджуваних групах хворих не виявили, але спостерігали тенденцію до збільшення

питомої ваги концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, зменшення відсотків нормальної геометрії та концентричного ремоделювання при приєднанні субклінічного гіпотиреозу (рис. 1.).

Аналізуючи розподіл типів діастолічного наповнення ЛШ, також не встановили статистично вірогідну різницю у хворих на ГХ із та без субклінічного гіпотиреозу, але виявили чітку тенденцію до збільшення питомої ваги «псевдонормального» наповнення лівого шлуночка та зменшення відсотків «нормального» наповнення та «порушення релаксації» при приєднанні субклінічного гіпотиреозу (рис. 2.).

Отже, у хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу встановили збільшення товщини комплексу інтима-медіа обох загальних сонних артерій при зіставних діаметрах судин, збільшення розміру лівого передсердя, індексу маси міокарда лівого шлуночка переважно шляхом розширення порожнини лівого шлуночка, збільшення показника E/E' та градієнта тиску в легеневій артерії, що свідчить про зростання кінцевого діастолічного тиску та порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

Обговорення

Вплив СГ на структуру та функцію серця підтверджується даними інших дослідників. У роботі проф. О. Б. Кравець і співавт. [35] обстежили 77 нормотензивних пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, яких залежно від функціонального стану щитоподібної залози поділили на 3 групи: хворі у стані еутиреозу (перша група, $n = 30$), СГ (друга група, $n = 27$) та маніфестного гіпотиреозу (третья група, $n = 20$) та 27 практично здорових осіб. Дослідження показали, що передньо-задній розмір лівого передсердя у хворих СГ був більший, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), а у пацієнтів з еутиреозом не визначили вірогідну різницю цього параметра ($p = 0,449$) порівняно з контрольною групою. Аналіз систолічної функції ЛШ показав, що ударний об'єм при еутиреозі знижений на 16,1 %, а при СГ – на 20,3 % ($p < 0,05$). Встановили зменшення скорочувальної функції міокарда – фракція викиду у хворих на СГ була на 15,4 % нижчою порівняно з групою контролю та еутиреозу ($p < 0,0001$), хоча перебувала в межах нормальних значень. Особливості впливу гіпотиреозу на скорочувальну здатність лівого шлуночка автори пояснюють недостатністю тиреоїдних гормонів. Як доказ цієї гіпотези автори наводять позитивний ефект замісної терапії [36] внаслідок позитивної хронотропної та інотропної дії тиреоїдних гормонів [37].

У нашій роботі не спостерігали вірогідного зниження ФВ ЛШ у хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом. Передусім це пов'язано з різними когортами пацієнтів, в яких аналізували кардіальне ремоделювання. У дослідженні [35] вивчали ефекти гіпотиреозу в нормотензивних пацієнтів. Попри відсутність артеріальної гіпертензії автори отримали зміни геометрії лівого шлуночка, які, на їхню думку, пов'язані з функцією щитоподібної залози. Ексцентрична гіпертрофія міокарда фіксувалася у 3 (10 %) пацієнтів з АІТ у стані еутиреозу, в 7 (25,9 %) у стані субклінічного гіпотиреозу й у 12 (60 %) пацієнтів у стані маніфестного гіпотиреозу. На відміну від [35] ми не

отримали вірогідну різницю типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ при приєднанні субклінічного гіпотиреозу.

Також дослідники виявили кореляційний зв'язок між значенням відносною товщини стінок і рівнем ТТГ при СГ ($R = 0,41$; $p = 0,043$). Слід звернути увагу, що в обстежених пацієнтів не виявили хвороби серцево-судинної системи, а збільшення розмірів порожнин і доли ексцентричної гіпертрофії у них потребує ретельного вивчення. Отримали аналогічні дані щодо збільшення розмірів лівого передсердя, лівого шлуночка та, відповідно, збільшення маси міокарда при СГ, однак його вплив на розподіл типів геометрії та скоротливу здатність лівого шлуночка не підтвердився.

Діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих із різним ступенем мінімальної тиреоїдної недостатності вивчали Т. О. Некрасова та співавт. [38]. Особливість дослідження – поділ хворих на кілька підгруп залежно від рівня ТТГ у межах нормальних значень (0,4–2,5 мОд/л; 2,5–4,0 мОд/л; 4–6 мОд/л; 6 та більше мОд/л). Виявили прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка за показниками відношення раннього та пізнього піків руху кілець мітрального та тристулкового клапанів та їхніх швидкостей (em/am та et/at) зі зростанням рівня ТТГ. Автори зробили висновок про зміни діастолічної функції серця у хворих на аутоімунний тиреоїдит без явного гіпотиреозу, що залежать від тиреоїдної недостатності та зростають зі збільшенням ТТГ у рамках референтного, субклінічного діапазонів. Порушення релаксації мали бівентрикулярний характер і ставали значущими при рівні ТТГ >6 мОд/л. Відзначимо, що суттєво виражені зміни діастолі зафіксували у правому шлуночку. Дослідники припускають, що вплив мінімальної тиреоїдної недостатності на процеси релаксації серця може бути пов'язаний із комплексом патогенетичних факторів, що поєднують збільшення маси міокарда в межах діапазону нормальних значень, дисліпідемію, окислювальний дисбаланс і виявлений сідеропенічний синдром. Ми також отримали дані щодо погіршення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ із супутнім СГ, критерієм оцінювання якої було відношення швидкості піку Е трансмітрального кровотоку до ранньої швидкості руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (E/E'), а не відношення E/A .

Дослідники М. D. Cabral, P. F. Teixeira, N. A. Silva et al. [20] вивчали вплив СГ на стан ендотелію шляхом реєстрації параметрів ендотеліозалежної дилатації плечової артерії та оцінювання комплексу інтима-медіа сонних артерій. Підґрунтям для виконання роботи стали дані щодо впливу СГ і замісної терапії на досліджувані параметри [39–47]. Автори не виявили вірогідну різницю даних між групами хворих із СГ та еутиреоїдним станом. Ми довели наявність патологічного ремоделювання судин у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом (отримали вірогідне потовщення комплексу інтима-медіа обох загальних сонних артерій у межах референтних вікових значень).

Незважаючи на велику кількість досліджень, залишаються нез'ясованими механізми впливу СГ на серцево-судинну систему. На нашу думку, виявлені зміни можуть бути пов'язані не з прямою дією тиреоїдних гормонів на міокард, симпатичну нервову систему, чи периферичні судини [48,49], а зі станом множинних

нейрогенних, гормональних, гуморально-метаболических і клітинних механізмів серцево-судинної регуляції [50], особливостями їхньої функції при тиропатіях [51–55]. Інтерес до цієї проблеми підтверджується збільшенням кількості опублікованих робіт щодо перегляду референтних значень ТТГ і тиреоїдних гормонів, дискусії щодо «високо-нормального» та «низько-нормального» рівнів ТТГ [56,57].

У названих роботах описано ефекти СГ в осіб, які не мали серцево-судинних захворювань. Результати нашої роботи показують: СГ змінює перебіг гіпертонічної хвороби шляхом впливу на структурно-геометричні та функціональні показники серця та судин.

Висновки

1. Судинне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом полягає у вірогідному збільшенні товщини комплексу інтима-медіа (в межах референтних значень) обох загальних сонних артерій без збільшення діаметрів судин порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу.

2. Кардіальне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом характеризується дилатацією лівого передсердя та порожнини лівого шлуночка, збільшенням індексу маси міокарда шляхом збільшення кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка на відміну від хворих на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу.

3. Хворі на гіпертонічну хворобу з і без супутнього субклінічного гіпотиреозу не відрізнялися за питомою вагою концентричної та ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, порушень діастолічного наповнення лівого шлуночка за типом «порушення релаксації» та «псевдонормалізації», за фракцією викиду, товщиною стінок лівого шлуночка, швидкостями трансмітрального кровотоку. Але вірогідне переважання показника E/E' та градієнта тиску в легеневій артерії свідчить про суттєві порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу СГ на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)» № держреєстрації 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Новіков Є. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Новиков Е. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Novikov Ye. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 29.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 11.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 21.09.2018

Список літератури

- [1] Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №1. – С. 96–152.
- [2] Вернигородский В.С. Провоспалительные цитокины и их роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных гипотиреозом / В.С. Вернигородский, И.М. Фетисова, М.В. Вернигородская // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 93–96.
- [3] Особенности гемодинамики у больных с аутоиммунным тиреозитом и субклиническим гипотиреозом в разных возрастных группах / Т.А. Некрасова, О.В. Леденцова, Л.В. Стронгин и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – №3. – С. 21–24.
- [4] Петунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21. – №12. – С. 664–666.
- [5] Кононенко А.Г. Зміни показників обміну речовин при експериментальному гіпотиреозі / А.Г. Кононенко, В.Г. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2(74). – С. 174.
- [6] Оцінка стану ліпідного обміну під час дисфункції щитовидної залози / В.Г. Каджарян, А.І. Мельник, П.П. Бідзіля, О.О. Солов'юк // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №1(82). – С. 20–22.
- [7] Городинська О.Ю. Прогностична характеристика поширення гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту / О.Ю. Городинська, Л.Є. Бобирьова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2(74). – С. 44–49.
- [8] Cappola A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – №88. – Issue 6. – С. 2438–2444.
- [9] Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study / F. Monzani, N. Caraccio, M. Kozakowa et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – №89. – Issue 5. – С. 2099–2106.
- [10] Biondi B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi, I. Klein // Endocrine. – 2004. – Vol. 24. – Issue 1. – P. 1–13.
- [11] Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser, et al. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – Issue 4. – P. 270–278.
- [12] Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update / E. Lioudaki, N.G. Mavroudi, D.P. Mikhailidis, E.S. Ganotakis // Hormones. – 2013. – №12. – Issue 4. – P. 495–506.
- [13] Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W.P. den Elzen, D.C. Bauer, et al. // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – Issue 12. – P. 1365–1374.
- [14] Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J. Walsh, A. Bremner, M. Bulsara, et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – Issue 21. – P. 2467–2472.
- [15] Karmisholt J. Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // Clin. Lab. Invest. – 2010. – Vol. 70. – Issue 4. – P. 264–268.
- [16] Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease / M.N. Andersen, A.S. Olsen, J.C. Madsen, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101. – Issue 11. – P. 170–177.
- [17] Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 26. – Issue 4. – P. 431–446.
- [18] Danzi S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2014. – Vol. 43. – Issue 2. – P. 517–528.
- [19] Faber J. Cardiovascular Disease and Thyroid Function: Cardiovascular Issues in Endocrinology / J. Faber, C. Selmer // Front. Horm. Res. Basel. Karger. – 2014. – Vol. 43. – P. 45–56.
- [20] Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism / M.D. Cabral, P.F. Teixeira, N.A. Silva, et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42. – Issue 5. – С. 426–432.
- [21] Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / F. Chiche, C. Jublanc, M. Coudert, et al. // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 203. – Issue 1. – С. 269–276.
- [22] Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study / N. Takashima, Y. Niwa, T. Mannami, et al. // Circ. J. – 2007. – Vol. 71. – Issue 2. – С. 191–195.
- [23] Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism / H. Vierhapper, A. Nardi, P. Grösser, et al. // Thyroid. – 2000. – Vol. 10. – Issue 11. – С. 981–984.
- [24] Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н.Э. Альтшулер, Н.А. Петунина, А.П. Николаев, Т.В. Чернышова // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – Т. 7. – №3. – С. 53–58.
- [25] Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреозите без и с минимальной тиреозидной дисфункцией / Т.А. Некрасова, Т.Г. Щербатюк, Д.В. Давыденко и др. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – Т. 7. – №4. – С. 38–43.
- [26] Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey / J. Allport, D. McCahon, F.D. Hobbs, F.D. Roberts // Prim Health Care Res Dev. – 2013. – Vol. 14. – Issue 2. – С. 175–184.
- [27] Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism / G. Brenta, M. Vaisman, J. Sgarbi, et al. // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2013. – Vol. 57. – Issue 4. – С. 265–291.
- [28] Cooper D. Subclinical thyroid disease / D. Cooper, B. Biondi // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – Issue 9821. – С. 1142–1154.
- [29] Duntas L.H. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? / L.H. Duntas, L. Wartofsky // Thyroid. – 2007. – Vol. 17. – Issue 11. – С. 1075–1084.
- [30] Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism / M.A. Sviridonova, V.V. Fadeyev, Y.P. Sych, G.A. Melnichenko // Endocr Res. – 2013. – Vol. 38. – Issue 1. – С. 24–31.
- [31] Should we screen and treat subclinical hypothyroidism? / V. Virgini, T. Collet, E. Christ, et al. // Rev Med Suisse. – 2012. – Vol. 8. – Issue 331. – С. 501–506.
- [32] Weiss I. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment / I. Weiss, N. Bloomgarden, W. Frishman // Cardiol Rev. – 2011. – Vol. 19. – Issue 6. – P. 291–9.
- [33] Перцева Н.О. Особливості впливу субклінічного гіпотиреозу на серцево-судинну систему / Н.О. Перцева, К.Н. Еінер // Медичні перспективи. – 2017. – Т. 22. – №4. – С. 49–55.
- [34] Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma, et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 16. – Issue 6. – P. 577–605.
- [35] Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреозита / Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В.Н. Латыпова // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2009. – Т. 5. – №2. – С. 45–50.
- [36] Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреозидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – Т. 8. – №3. – С. 9–16.
- [37] Фадеев В.В. Гипотиреоз. Руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: РКИ Северо-пресс, 2004. – 288 с.
- [38] Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреозите с разной степенью минимальной тиреозидной недостаточности / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова, Л.В. Казакова // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – Т. 8. – №4. – С. 42–46.
- [39] Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Henmi, et al. // Clin Endocrinol. – 2003. – Vol. 59. – Issue 5. – P. 607–612.

- [40] Treating hypothyroidism improves endothelial function / G. Papaioannou, M. Lagasse, J. Mather, P. Thompson // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53. – Issue 3. – P. 278–279.
- [41] Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism / A. Cikim, H. Oflaz, N. Ozbey, et al. // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – Issue 8. – P. 605–609.
- [42] Thyroid function and carotid wall thickness / H. Volzke, D. Robinson, U. Schminke, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89. – Issue 5. – P. 2145–2149.
- [43] Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy / Y. Erbil, N. Ozbey, M. Giris, et al. // *Br J Surg*. – 2007. – Vol. 94. – Issue 12. – P. 1485–1490.
- [44] Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – Issue 8. – P. 3731–3737.
- [45] The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92. – Issue 5. – P. 1715–1723.
- [46] National Cholesterol Education Program (USA). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP; adult treatment panel III): final report. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.
- [47] Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. Corretti, T. Anderson, E. Benjamin, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 39. – Issue 2. – P. 257–265.
- [48] Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 344. – Issue 7. – P. 50–509.
- [49] Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism / J. Faber, L. Petersen, N. Wiinberg, et al. // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – Issue 4. – P. 505–510.
- [50] Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / F.R. Bauwens, D.A. Duprez, M.L. De Buyzerem et al. // *Am. J. Cardiol*. – 1991. – Vol. 68. – Issue 9. – P. 929–935.
- [51] Абрамова Н.О. Особенности обмена тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO 1 и PRO197Ieu полиморфизма гена GPX1 у больных с метаболическим синдромом / Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковская // *Врачебное дело*. – 2017. – №3–4. – С. 37–42.
- [52] Мясоедова С.Е. Сердечно-сосудистые нарушения при гипотиреозе и адипокины / С.Е. Мясоедова // *Клиницист*. – 2014. – №2. – С. 4–6.
- [53] Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите / В.В. Здор // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2017. – №2. – С. 45–56.
- [54] Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О.Д. Рымар, В.Н. Максимов, Ю.А. Малышенко и др. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2015. – Т. 11. – №4. – С. 21–30.
- [55] Самитин В.В. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / В.В. Самитин, Т.И. Родионова // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2009. – Т. 5. – №1. – С. 26–29.
- [56] Возможные последствия снижения референсного интервала для уровня ТТГ / М.А. Свиридонова, А.В. Ильин, Г.С. Колесникова, В.В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2009. – №2. – С. 30–33.
- [57] Подзолков А.В. Высоко- и низко- нормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2010. – Т. 6. – №4. – С. 58–68.
- [4] Petunina, N. A., & Trukhina, L. V. (2013). Gipotireoz [Hypertireoidism]. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*, 21(12), 664–666. [in Russian].
- [5] Kononenko, A. H., & Kravchenko, V. H. (2016). Zminy pokaznykiv obminu rechovyv pry eksperymentalnomu hipotireozii [Changes in metabolic rate in experimental hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 2(74), 174. [in Ukrainian].
- [6] Kadzharyan, V. G., Melnik, A. I., Bidzilya, P. P., & Solovyuk, S. A. (2014). Otsinka stanu lipidnoho obminu pid chas dysfunktsii shchytovydnoi zalozy [Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, 1(82), 20–22. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.1.23657>.
- [7] Horodynska, O. Yu., & Bobryriova, L. Ye. (2016). Prohnostychna kharakterystyka poshyrennia hipotireozu v Poltavskii oblasti ta v Ukraini v tsilomuzh za umov yodnoho defytsytu [Prognostic characteristics of hypothyroidism prevalence in the Poltava region and in Ukraine under conditions of iodine deficiency]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 2(74), 44–49. [in Ukrainian].
- [8] Cappola, A. R., & Ladenson, P. W. (2003). Hypothyroidism and atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 88(6), 2438–2444. doi: 10.1210/jc.2003-030398.
- [9] Monzani, F., Caraccio, N., Kozàková, M., Dardano, A., Vittone, F., Viridis, A., et al. (2004). Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), 2099–2106. doi: 10.1210/jc.2003-031669.
- [10] Biondi, B., & Klein, I. (2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*, 24(1), 1–13. doi: 10.1385/endo:24:1:001
- [11] Hak, A., Pols, H., Visser, T., Drexhage, H., Hofman, A., & Witteman, J. (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Annals Of Internal Medicine*, 132(4), 270. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
- [12] Lioudaki, E., Mavroei, N., Mikhailidis, D., & Ganotakis, E. (2013). Subclinical hypothyroidism and vascular risk: An update. *Hormones*, 12(4), 495–506. doi: 10.14310/horm.2002.1437.
- [13] Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., et al. (2010). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, 304(12), 1365–74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
- [14] Walsh, J., Bremner, A., Bulsara, M., O'Leary, P., Leedman, P., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2005). Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives Of Internal Medicine*, 165(21), 2467–72. doi: 10.1001/archinte.165.21.2467.
- [15] Karmisholt, J., Andersen, S., & Laurberg, P. (2010). Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation*, 70(4), 264–268. doi: 10.3109/00365511003782778.
- [16] Andersen, M. N., Olsen, A. S., Madsen, J. C., Kristensen, S. L., Faber, J., Torp-Pedersen, C., et al. (2016). Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 170–177. doi: 10.1210/jc.2016-2226.
- [17] Biondi, B. (2012). Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(4), 431–446. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.004.
- [18] Danzi, S., & Klein, I. (2014). Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, 43(2), 517–528. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
- [19] Faber, J., & Selmer, C. (2014). Cardiovascular Issues in Endocrinology. *Front Horm Res. Basel. Karger*, 43, 45–56. doi: 10.1159/000360558.
- [20] Cabral, M., Teixeira, P., Silva, N., Morais, F., Soares, D., Salles, E. et al. (2009). Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 42(5), 426–432. doi: 10.1590/S0100-879X2009000500005.
- [21] Chiche, F., Jublanc, C., Coudert, M., Carreau, V., Kahn, J., & Bruckert, E. (2009). Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 203(1), 269–276. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.011.
- [22] Takashima, N., Niwa, Y., Mannami, T., Tomoike, H., & Iwai, N. (2007). Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints. *Circulation Journal*, 71(2), 191–195. doi: 10.1253/circj.71.191.
- [23] Vierhapper, H., Nardi, A., Grösser, P., Raber, W., & Gessl, A. (2000). Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 10(11), 981–984. doi: 10.1089/thy.2000.10.981.
- [24] Altshuler, N. E., Petunina, N. A., Nikolayev, A. P., & Chernyshova, T. V. (2011). Sravnitel'nyy analiz koncentracii hormonov zhirovoj tkani, pokazatelej lipidnogo obmena i insulinorezistentosti pri subklinicheskomu hipotireozu v zavisimosti ot nalichya/otsutstviya zamestitel'noj terapii levotiroksinom [A comparative analysis of the lipid tissue hormones

References

- [1] Robocha hrupa z arterialnoi hipertenzii Ukrainkoi asotsiatsii kardiolohev. (2012). Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik): praktichni rekomendatsii [Arterial hypertension. Updated and adapted clinical guidance, based on the evidence of 2012: Practical recommendations]. *Arterial'naya gipertenzija*, 1, 96–152. [in Ukrainian].
- [2] Vernigorodsky, V. S., Fetisova, N. M., & Vernigorodskaya, M. V. (2013). Provospalitel'nye citokiny i ikh rol' v razvitii serdechno-sosudistykh oslozhnenij u bol'nykh gipotireozom [Proinflammatory cytokines and their role in the development of cardiovascular complications in patients with hypothyroidism]. *Rossiiskij mediciko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova*, 2, 93–96. [in Russian].
- [3] Nekrasova, T. A., Ledentsova, O. V., Strongin, L. G., Kazakova, L. V., & Lukushkina, A. Iu. (2011). Osobennosti gemodinamiki u bol'nykh s autoimmunnym tireoiditom i subklinicheskim gipotireozom v raznykh vozrastnykh gruppakh [Specific features of hemodynamics in the patients of different age groups presenting with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism]. *Problemy endokrinologii*, 57(3), 21–24. [in Russian].

- concentration, lipid metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 7(3), 53–58. [in Russian].
- [25] Nekrasova, T. A., Shcherbatyuk, T. G., Davydenko, D. V., Ledentsova, O. V., & Strongin, L. G. (2011). Osobennosti perekisnogo oksileniya lipidov i belkov pri autoimmunom tireoide bez i s minimal'noj tireoidnoj disfunkciej [Peculiarities of lipid and protein peroxidation in autoimmune thyroiditis with and without mild thyroid dysfunction]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 7(4), 38–43. doi: 10.14341/ ket20117438-43.
- [26] Allport, J., McCahon, D., Hobbs, F., & Roberts, L. (2012). Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Primary Health Care Research & Development*, 14(2), 175–184. doi: 10.1017/s1463423612000230.
- [27] Brenta, G., Vaisman, M., Sgarbi, J. A., Bergoglio, L. M., Andrada, N. C., Bravo, P. P., et al. (2013). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 57(4), 265–291. http:// dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000400003.
- [28] Cooper, D., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *The Lancet*, 379(9821), 1142–1154. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60276-6.
- [29] Duntas, L., & Wartofsky, L. (2007). Cardiovascular Risk and Subclinical Hypothyroidism: Focus on Lipids and New Emerging Risk Factors. What Is the Evidence? *Thyroid*, 17(11), 1075–1084. doi: 10.1089/ thy.2007.0116.
- [30] Sviridonova, M. A., Fadeyev, V. V., Sych, Y. P., & Melnichenko, G. A. (2013). Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocr Res*, 38(1), 24–31. doi: 10.3109/07435800.2012.710696.
- [31] Virgini, V., Collet, T. H., Christ, E., Aujesky, D., & Rodondi, N. (2012). Should we screen and treat subclinical hypothyroidism? *Rev Med Suisse*, 8(331), 501–506.
- [32] Weiss, I., Bloomgarden, N., & Frishman, W. (2011). Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk. *Cardiology In Review*, 19(6), 291–299. doi: 10.1097/crd.0b013e318227df87.
- [33] Pertseva, N. O., & Einer, K. M. (2017). Osoblyvosti vplyvu subklinichnoho hipotireozu na sercevo-sudynnu systemu [Features of the influence of subclinical hypothyroidism on the cardiovascular system]. *Medychni perspektivy*, 22(4), 49–55. doi: 10.26641/2307-0404.2017.4.117667 [in Ukrainian].
- [34] Marwick, T., Gillebert, T., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., et al. (2015). Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(6), 577–605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
- [35] Kravez, E. B., Idrisova, E. M., Damdindorsh, D., & Latypova, V. N. (2009). E'khokardiograficheskie osobennosti u pacientov s gipotireozom razlichnoj vyrazhennosti v iskhode autoimmunogo tireoidita [Echocardiographical Features in Patients with Hypothyroidism of Different Severity due to Hashimoto's Thyroiditis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 5(2), 45–50. [in Russian].
- [36] Fadeyev, V. V. (2012). Po materialam klinicheskikh rekomendacij Amerikanskoj asociacii klinicheskikh endokrinologov i Amerikanskoj tireoidnoj asociacii po diagnostike i lecheniyu gipotireoza u vzroslykh [Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 8(3), 9–16. [in Russian].
- [37] Fadeyev, V. V., & Melnichenko, G. A. (2004). *Gipotireoz. Rukovodstvo dlya vrachej [Hypothyroidism. Guide for doctors]*. Moscow. [in Russian].
- [38] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Ledentsova, O. V., & Kasakova, L. V. (2012). Osobennosti diastolicheskoy funkcii serdca pri autoimmunom tireoide s raznoj stepen'yu minimal'noj tireoidnoj nedostatochnosti [Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 8(4), 42–46. [in Russian].
- [39] Nagasaki, T., Inaba, M., Henmi, Y., Kumeda, Y., Ueda, M., Tahara, H., et al. (2003). Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol*, 59(5), 607–612. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01893.x.
- [40] Papaioannou, G., Lagasse, M., Mather, J., & Thompson, P. (2004). Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism*, 53(3), 278–279. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.003.
- [41] Cikim, A., Oflaz, H., Ozbey, N., Cikim, K., Umman, S., Meric, M., et al. (2004). Evaluation of Endothelial Function in Subclinical Hypothyroidism and Subclinical Hyperthyroidism. *Thyroid*, 14(8), 605–609. doi: 10.1089/1050725041692891.
- [42] Völzke, H., Robinson, D., Schminke, U., Lüdemann, J., Rettig, R., Felix, S., et al. (2004). Thyroid Function and Carotid Wall Thickness. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(5), 2145–2149. doi: 10.1210/jc.2003-031028.
- [43] Erbil, Y., Özbey, N., Giriş, M., Salmastlıoğlu, A., Özarmağan, S., & Tezelman, S. (2007). Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy. *British Journal of Surgery*, 94(12), 1485–1490. doi: 10.1002/bjs.5915.
- [44] Taddei, S., Caraccio, N., Virdis, A., Dardano, A., Versari, D., & Ghiadoni, L. (2003). Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3731–3737. doi: 10.1210/jc.2003-030039.
- [45] Razvi, S., Ingoe, L., Keeka, G., Oates, C., McMillan, C., & Weaver, J. (2007). The beneficial effect of thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(5), 1715–1723. doi: 10.1210/jc.2006-1869.
- [46] (2002). National Cholesterol Education Program (USA). *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment panel III) : final report / National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health*. Washington.
- [47] Corretti, M., Anderson, T., Benjamin, E., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M., et al. (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of The American College of Cardiology*, 39(2), 257–265. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
- [48] Klein, I., & Ojamaa, K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 344(7), 501–509. doi: 10.1056/nejm200102153440707.
- [49] Faber, J., Petersen, L., Winberg, N., Schifter, S., & Mehlsen, J. (2002). Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12(4), 319–324. doi: 10.1089/10507250252949450.
- [50] Bauwens, F., Duprez, D., De Buyzere, M., De Backer, T., Kaufman, J., Van Hoecke, J., et al. (1991). Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 68(9), 925–929. doi: 10.1016/0002-9149(91)90410-m.
- [51] Abramova, N. O., & Pashkovska, N. V. (2017). Osobennosti obmena tireoidnykh gormonov v zavisimosti ot S/T polimorfizma gena DIO 1 i PRO197leu polimorfizma gena GPX1 u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Peculiarities of thyroid hormones metabolism depending on the c/t polymorphism in the dio 1 gene and pro197leu polymorphism in the gp1 gene in patients with metabolic syndrome]. *Vrachebnoe delo*, 3–4, 37–42. [in Russian].
- [52] Myasoyedova, S. Ye. (2014). Serdechno-sosudistye narusheniya pri gipotireoze i adipokiny [Cardiovascular disorders with hypothyroidism and adipokines]. *Klinichesk*, 2, 4–6. [in Russian].
- [53] Zdor, V. V. (2017). Vzaimosvyaz' gormonal'noj i citokinovoj regulyacii pri autoimmunom tireoide [Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2, 45–56. [in Russian].
- [54] Rymar, O. D., Maksimov, V. N., Malyshenko, Y. A., Tatarnikova, N. P., Shachtsheider, E. V., Shcherbakova, L. V., & Mustafina, S. V. (2015). Klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty lipidnogo profilya u zhenschin s autoimmunym tireoiditom [Clinical and genetics aspects of the lipid profile in women with autoimmune thyroiditis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 11(4), 21–30. [in Russian]. doi: 10.14341/ ket2015421-30.
- [55] Samitin, V., & Rodionova, T. (2009). Faktory serdechno-sosudistogo riska, svyazannye s funkciej endotelija, pri subklinicheskom gipotireoze [Endothelium-related Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 5(1), 26–29. [in Russian].
- [56] Sviridonova, M. A., Ilyin, A. V., Kolesnikova, G. S., & Fadeyev, V. V. (2009). Vozmozhnye posledstviya snizheniya referensnogo intervala dlya urovnya TTG [Possible Consequences of Changing of the TSH Reference Ranges]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2, 30–33. [in Russian].
- [57] Podzolkov, A. V., & Fadeyev, V. V. (2010). Vysoko- i nizko-normal'nyj uroven' TTG: klinicheskaya kartina, psikhoe'mocional'naya sfera i kachestvo zhizni pacientov s gipotireozom [The TSH dynamics in upper and low normal range in patients with primary hypothyroidism: clinical presentation, well being and quality of life]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 6(4), 58–68. [in Russian].

Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкоемію в ремісії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначення впливу аторвастатину на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоемією в ремісії.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 157 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоемією в частковій або повній ремісії. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($n = 50$) і 40 мг на добу ($n = 18$) призначали хворим у зв'язку з гіперхолестеринемією, дисліпідемією за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця. Плазмовий рівень галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, CD40L, NT-proBNP, інтерлейкіну-6 визначали за допомогою імуносорбентного методу на момент залучення в дослідження та через 1 рік спостереження. Виникнення кардіоваскулярних подій оцінювали протягом 3 років спостереження.

Результати. Зафіксували 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей унаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєво небезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Пацієнтів поділили на групи залежно від приймання аторвастатину. На момент залучення в дослідження значення біологічних маркерів вірогідно не відрізнялись між групами пацієнтів. Через 1 рік спостереження вірогідність у динаміці значень галектину-3 ($8,86 \pm 5,62$ нг/мл і $16,74 \pm 8,52$ нг/мл; $p = 0,035$), VE-кадгерину ($0,76 \pm 0,64$ нг/мл і $2,19 \pm 1,66$ нг/мл; $p = 0,046$) досягнута тільки у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Не встановили вірогідну різницю значень VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP у досліджуваних групах протягом спостереження. Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Кумулятивна вірогідність виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження була меншою при призначенні аторвастатину в дозі 40 мг на добу порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Висновки. Серед пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоемією в ремісії значення галектину-3 і VE-кадгерину асоціюються зі збільшенням ризику виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років спостереження. Аторвастатин запобігає збільшенню вмісту циркулюючих маркерів ангиогенезу та зменшує ризик кардіоваскулярних подій у цій групі пацієнтів.

Ключові слова:

біологічні маркери, хронічна лімфоцитарна лейкоемія, кардіоваскулярні події, аторвастатин.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 21–26

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155793

E-mail:

samura@ukr.net

Влияние терапии аторвастатином на плазменные биологические маркеры и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии

Б. Б. Самура

Цель работы – определение влияния аторвастатина на плазменные биологические маркеры и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в частичной или полной ремиссии. Аторвастатин в дозе 20 мг и 40 мг в сутки назначали больным в связи с гиперхолестеринемией, дислипидемией, при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. Плазменный уровень галектина-3, VE-кадгерина, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP, интерлейкина-6 определяли с помощью иммуносорбентного метода на момент включения в исследование и через 1 год наблюдения. Возникновение кардиоваскулярных событий оценивали на протяжении 3 лет наблюдения.

Результаты. Зафиксировали 170 кардиоваскулярных событий у 68 пациентов (43,3 %): 12 смертей вследствие кардиоваскулярных причин, 17 жизнеопасных аритмий, 36 ишемических событий, 9 инсультов, 38 случаев декомпенсации хронической сердечной недостаточности, 58 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Пациентов поделили на группы в зависимости от приема аторвастатина. На момент включения в исследование значения биологических маркеров достоверно не отличались в группах пациентов. Через 1 год наблюдения достоверность в динамике значений галектина-3 ($8,86 \pm 5,62$ нг/мл и $16,74 \pm 8,52$ нг/мл; $p = 0,035$), VE-кадгерина ($0,76 \pm 0,64$ нг/мл и $2,19 \pm 1,66$ нг/мл; $p = 0,046$) достигнута только в группе пациентов, которые не получали аторвастатин. Не установлена достоверная разница значений VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP в исследуемых группах на протяжении исследования. Назначение аторвастатина ассоциировалось со снижением кумулятивной вероятности возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет с ранним разграничением возникновения событий между двумя группами пациентов (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Кумулятивная вероятность возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении первого года наблюдения была меньше при назначении аторвастатина в дозе 40 мг в сутки в сравнении с аторвастатином в дозе 20 мг в сутки (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Выводы. У пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии ключевые биомаркеры ангиогенеза галектин-3 и VE-кадгерин ассоциируются с увеличением риска возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет наблюдения. Аторвастатин предотвращает увеличение биомаркеров ангиогенеза и уменьшает риск кардиоваскулярных событий в этой группе пациентов.

Ключевые слова:

биологические маркеры, хроническая лимфоцитарная лейкоемия, кардиоваскулярные события, аторвастатин.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 21–26

Key words:
biomarkers,
chronic lymphocytic
leukemia,
cardiovascular
diseases,
atorvastatin.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 21–26

Influence of atorvastatin therapy on biological markers and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B. B. Samura

Purpose – to assess the impact of atorvastatin on plasma biomarkers and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. A total of 157 subjects with chronic lymphocytic leukemia in complete or partial remission were enrolled in the study. Atorvastatin at doses 20 mg/d and 40 mg/d were prescribed for patients with hypercholesterolemia, dyslipidemia and risk factors for coronary artery disease. Blood samples were collected for measurements of biomarkers such as galectin-3, VE-cadherin, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP and interleukin-6 by ELISA method at the time of inclusion into the study and after a 1-year follow-up. Cardiovascular events occurrence was assessed throughout a 3-year follow-up.

Results. There were 170 clinical events occurred in 68 patients (43.3 %) within the follow-up, with the following distribution: 12 cardiovascular deaths, 17 life-threatening arrhythmias, 36 cardiac ischemic events, 9 strokes, 38 cases of chronic heart failure decompensation, and 58 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Patients were divided into two groups depending on the atorvastatin treatment. There were no differences in baseline levels of biomarkers between groups. Significant differences were observed in levels of galectin-3 (8.86 ± 5.62 ng/ml vs 16.74 ± 8.52 ng/ml; $P = 0.035$), VE-cadherin (0.76 ± 0.64 ng/ml vs 2.19 ± 1.66 ng/ml; $P = 0.046$) only in the group without atorvastatin treatment in the 1-year follow-up. Significant differences in levels of VEGF-1, IL-6, sCD40L, NT-proBNP were not revealed between groups during observation time.

Atorvastatin treatment was associated with decreased cumulative cardiovascular event incidence with early differences in their occurrence between groups during the 3-year follow-up (log-rank test, $\chi^2 = 11.775$, $P = 0.001$). Event-free survival were better in patients treated with atorvastatin 40 mg/d in comparison to patients treated with atorvastatin 20 mg/d (log-rank test, $\chi^2 = 6.147$, $P = 0.013$) during the first year of follow-up.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission, the key biomarkers of angiogenesis such as galectin-3 and VE-cadherin are associated with increased risk of cardiovascular events within 3-year follow up. Atorvastatin prevents an increase in angiogenesis biomarkers and reduces risk of cardiovascular events in this group of patients.

Успіхи сучасної терапії хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) за останні десятиріччя сприяли значному подовженню безрецидивного виживання та загального виживання, на тлі чого серед причин смерті та зниження якості життя збільшується значення патологічних станів, які безпосередньо не пов'язані з прогресуванням ХЛЛ [2,6].

Кардіоваскулярні події є обмежувальним фактором у лікуванні онкогематологічних захворювань, зокрема ХЛЛ у зв'язку зі зниженням якості життя, збільшенням ризику кардіоваскулярної смерті в пацієнтів, які вижили після лікування основного захворювання [1]. Відкритим залишається питання щодо чутливих і специфічних маркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій та оцінювання результатів лікування [4,9,14]. Найбільш реальними кандидатами для оцінювання індивідуального ризику виникнення несприятливих подій є галектин-3; VE-кадгерин, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP, інтерлейкін-6.

Галектин-3 є інтерстиціальним комплексним протеїном, який є медіатором кардіального фібриногенезу [11]. Підвищений рівень галектину-3 вказує на гірший прогноз виживання при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію та лімфому [3]. Порівняно з іншими біомаркерами (N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)) галектин-3 має переваги, як-от більшу стабільність і меншу залежність від гемодинамічних показників [5].

До ключових регуляторів росту судин належать кадгерини [7], які є сімейством трансмембранних рецепторів міжклітинної взаємодії. Експресія VE-кадгерину в ендотеліальних клітинах, гладеньком'язових клітинах і періцитах артеріальної стінки збільшується при атеросклерозі та неонатогенезі [10]. Збільшення рівня циркулюючого VE-кадгерину виявлено при онко-

гематологічних захворюваннях, включаючи множинну мієлому та лімфому [9,14].

Судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (VEGF-1) є мультифункціональним цитокином із потужним потенціалом стимуляції ангіогенезу та мітогенним впливом на ендотеліальні клітини. Встановлено, що гладеньком'язові клітини, які локалізовані безпосередньо під атеросклеротичним пошкодженням, завдяки стимулювальній дії ліпідів артеріальної стінки можуть бути джерелом VEGF-1. Крім того, поліморфонуклеарні нейтрофіли, що інфільтрують атеросклеротичні бляшки, здатні виробляти VEGF-1. У доступній фаховій літературі є поодинокі дослідження ролі VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій [15].

Інтерлейкіни можуть мати прогностичні властивості у хворих на ХЛЛ. У пацієнтів із ХЛЛ рівень ІЛ-6 із віком зростає більше, ніж у здорових осіб. ІЛ-6 впливає на функцію серця багатьма шляхами, включаючи апоптоз кардіоміоцитів. Плазмовий рівень ІЛ-6 є маркером, який корелює з прогресією та кардіальною смертю в пацієнтів із ХСН [8]. Значення ІЛ-6 у прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ) не визначено.

Рецептори CD40 і розчинний CD40 ліганд (sCD40L) беруть участь у розвитку атеротромботичних подій, процесах запалення та тромбозу. За наявності ендотеліоцитів асоційований із тромбоцитами sCD40L індукуює експресію молекул адгезії, вивільнення цитокинів запалення, в тому числі ІЛ-6 і генерує розчинні фрагменти sCD40L. Підвищення рівня sCD40L виявили при багатьох захворюваннях судин, включаючи артеріальну гіпертензію, нестабільну стенокардію, діабетичну ангіопатію. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда підвищений рівень sCD40L асоціюється з порушенням

перфузії та пошкодженням міокарда, кардіоваскулярними подіями [13]. sCD40L відіграє важливу роль в атерогенезі та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча прогностична цінність sCD40L доволі суперечлива.

Корекції серцево-судинних порушень у хворих на онкологічні захворювання, які отримують хіміотерапію, присвячено велику кількість досліджень. Однак залишається відкритим питання щодо запобігання та ефективного лікування серцево-судинних подій після досягнення ремісії ЛПЗ.

На підставі великої кількості досліджень для запобігання атеросклерозу та ішемічної хвороби серця широко застосовуються статини [12]. Сприятливі властивості статинів виявляються і в пацієнтів із нормальним рівнем холестерину. *In vitro* статини пригнічують проліферацію гладеньком'язових клітин судин та ендотеліальних клітин. Аторвастатин пригнічує VEGF-1-індуковану стимуляцію АПФ, що може мати додаткові сприятливі ефекти статинів у запобіганні та лікуванні кардіоваскулярних захворювань. Суперечливими є відомості про застосування статинів при онкологічній патології. Недостатньо даних щодо доцільності застосування статинів у хворих на ХЛЛ.

Незважаючи на різноманіття підходів до запобігання та лікування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ, їх перебіг залишається несприятливим.

Мета роботи

Визначення впливу аторвастатину на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоїєю в ремісії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 157 пацієнтів після досягнення повної або часткової відповіді на лікування ХЛЛ, період спостереження становив 3 роки. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання ХЛЛ визначали за клінічними протоколами. За клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами FC (флударабін, циклофосфамід), FC-R (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб), CHOP-R (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон), mini-CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон), COP (циклофосфамід, вінкрисдин, метилпреднізолон), BR (бендамустан, ритуксимаб). У всіх пацієнтів була досягнена часткова або повна відповідь на лікування, що дало змогу припинити активне лікування.

Аторвастатин у дозі 20 мг і 40 мг на добу призначений хворим у зв'язку з гіперхолестеринемією, дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця для зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій із приводу стенокардії. Курс лікування аторвастатином подовжений до всього періоду спостереження за наявності згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, здійснили забір крові. Під час обстеження пацієнтів

дотримувалися всіх вимог, що ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH). На момент залучення в дослідження та через 1 рік спостереження визначали рівень галектину-3, використовуючи набір реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2), рівень sVE-кадгерину – за допомогою наборів реактивів фірми eBioscience (Human sVE-cadherin Platinum ELISA BMS213/2), рівень інтерлейкіну-6 – наборів реактивів фірми eBioscience (Human IL-6 High Sensitivity ELISA BMS213HS), рівень sCD40L – наборів реактивів фірми eBioscience (Human sCD40L Platinum ELISA BMS293), рівень VEGF-1 – наборів реактивів фірми Invitrogen (Human VEGF-1 ELISA LOT1097511A), рівень NT-pro-BNP – набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204).

Протягом 3 років після залучення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть унаслідок кардіоваскулярних причин, смерть унаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними подіями, вперше виявлену хронічну серцеву недостатність. Уперше виявлені інсульти, що підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результати

Зафіксували 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей унаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєво небезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами.

Зі 157 хворих на ХЛЛ, які залучені в дослідження, 50 пацієнтів отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу per os, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу per os. З'ясовано, що група пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю майже не відрізнялася від групи пацієнтів, які не отримували аторвастатин. Статистична розбіжність виявлена тільки серед хворих молодших ніж 45 років між групою пацієнтів без аторвастатину та групою пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, що пов'язано з призначенням аторвастатину тільки в дозі 20 мг у цій віковій групі.

Децю відрізнялися показники ліпідного профілю між групами пацієнтів, які приймали аторвастатин, і хворими, які не лікувалися статинами, але статистично вищі значення досягнуті тільки за рівнем тригліцеридів ($p = 0,027$), що пов'язано з більшою кількістю пацієнтів із гіперліпідемією в групі лікування аторвастатином. Частіше діагностували гіперхолестеринемію у хворих, які отримували аторвастатин, особливо в добовій дозі 40 мг, що пов'язано з частішою необхідністю призначення високих доз аторвастатину хворим на гіперліпідемію. Статистично не відрізнялись групи хворих за наявністю антрациклінів у схемах лікування та їхньою кумулятивною дозою.

Таблиця 1. Біологічні маркери у хворих із ремісією ХЛЛ залежно від приймання аторвастатину

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії статинами (n = 89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n = 68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n = 50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n = 18)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₃₋₄
Галектин-3, нг/мл								
Візит 1	8,86 ± 5,62	7,40 ± 4,80	7,16 ± 5,04	8,08 ± 4,10	0,094	0,079	0,517	0,456
Візит 2	16,74 ± 8,52	7,57 ± 6,19	7,72 ± 5,51	7,34 ± 8,01	0,021	0,028	0,106	0,982
p ₁₋₂	0,035	0,952	0,979	0,866				
VE-кадгерин, нг/мл								
Візит 1	0,76 ± 0,64	0,58 ± 0,57	0,57 ± 0,57	0,58 ± 0,57	0,103	0,126	0,330	0,948
Візит 2	2,19 ± 1,66	0,57 ± 0,27	0,48 ± 0,14	0,69 ± 0,39	0,028	0,023	0,040	0,379
p ₁₋₂	0,046	0,928	0,411	0,693				
VEGF-1, пг/мл								
Візит 1	57,66 ± 54,62	69,83 ± 58,84	70,78 ± 59,12	67,38 ± 59,95	0,237	0,252	0,559	0,848
Візит 2	61,35 ± 38,85	78,05 ± 44,21	74,54 ± 43,65	83,31 ± 51,25	0,407	0,570	0,485	0,789
p ₁₋₂	0,814	0,615	0,856	0,613				
ІЛ-6, пг/мл								
Візит 1	2,14 ± 2,27	1,51 ± 1,16	1,37 ± 1,01	1,89 ± 1,47	0,043	0,015	0,597	0,206
Візит 2	3,44 ± 3,83	1,63 ± 0,92	1,85 ± 0,88	1,31 ± 1,00	0,230	0,289	0,17	0,414
p ₁₋₂	0,375	0,710	0,264	0,379				
sCD40L, нг/мл								
Візит 1	3,52 ± 2,54	3,13 ± 1,85	3,20 ± 1,88	2,95 ± 1,79	0,307	0,435	0,281	0,623
Візит 2	3,44 ± 4,47	3,04 ± 3,57	1,94 ± 2,89	4,70 ± 4,27	0,844	0,463	0,650	0,311
p ₁₋₂	0,961	0,940	0,341	0,476				
NT-proBNP, фмоль/мл								
Візит 1	17,67 ± 16,18	15,17 ± 10,10	15,46 ± 11,13	14,22 ± 6,04	0,349	0,449	0,234	0,638
Візит 2	12,79 ± 13,70	14,44 ± 16,64	15,09 ± 21,64	13,47 ± 6,93	0,826	0,828	0,915	0,870
p ₁₋₂	0,410	0,897	0,968	0,856				

Таблиця 2. Кардіоваскулярні події, які виникли в пацієнтів із ремісією ХЛЛ протягом 3 років спостереження

Кардіоваскулярні події	Хворі на ХЛЛ без терапії статинами (n = 89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n = 68)	Усі хворі на ХЛЛ (n = 157)	p ₁₋₂
Смерть унаслідок кардіоваскулярної причини, n	9	3	12	0,183
Життєво небезпечні аритмії, n	12	5	17	0,221
Гострий коронарний синдром, n	21	15	36	0,820
Інсульти головного мозку, n	7	2	9	0,188
Декомпенсація ХСН, n	29	9	38	0,005
Госпіталізація внаслідок кардіоваскулярних причин, n	36	22	58	0,298
Усього, n	114	56	170	

Таблиця 3. Клінічні та біохімічні побічні ефекти аторвастатину у хворих із ремісією ХЛЛ

Побічні дії	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n = 50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n = 18)	Усього (n = 68)	p ₁₋₂
Міопатія, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Рабдоміоліз, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Креатинкіназа >1 × ВРН, n (%)	0 (0)	1 (5,5 %)	1 (1,5 %)	0,093
Креатинкіназа >5 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
АСТ >1 × ВРН, n (%)	2 (4 %)	2 (11,1 %)	6 (8,8)	0,272
АСТ >3 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
АЛТ >1 × ВРН, n (%)	2 (4 %)	3 (16,7%)	5 (7,4)	0,077
АЛТ >3 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Креатинін > ВРН, n (%)	1 (2 %)	1 (5,6 %)	2 (2,9)	0,444

Значення біологічних маркерів із ремісією ХЛЛ статистично не відрізнялись у групах на момент залучення в дослідження (табл. 1).

Через 1 рік спостереження статистична динаміка середніх значень галектину-3 досягнута тільки у групі хворих, які не отримували лікування статинами (p = 0,035). Порівнюючи рівні галектину-3 у групі хворих, які не отримували статини, виявили статистичну різницю як із групою хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг (p = 0,028), так і загалом із групою пацієнтів, які отримували аторвастатин (p = 0,021), через 1 рік спостереження,

що вказує на вірогідність впливу аторвастатину на рівень галектину-3.

Статистично значуще збільшення середніх значень VE-кадгерину через 1 рік досягнуто тільки у групі хворих, які не отримували лікування статинами (p = 0,046). Під час порівняння рівнів VE-кадгерину групи хворих, які не отримували статини, виявили статистичну різницю з показником пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (p = 0,023), 40 мг (p = 0,040), а також загалом із групою хворих, які отримували аторвастатин (p = 0,028), через 1 рік спостереження.

Через 1 рік спостереження не виявили статистичну різницю середніх значень VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP між групами хворих із ремісією ХЛЛ.

Отже, серед біологічних маркерів статистичні відмінності середніх значень між групами хворих протягом спостереження виявили тільки для галектину-3 і VE-кадгерину.

Виконали аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від приймання аторвастатину (табл. 2). За загальною кількістю випадків групи були зіставні та статистично розрізнялись тільки за кількістю випадків декомпенсації ХСН.

Як показано на рис. 1, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво відрізнявся у групах хворих згідно з кривою Каплана–Мейєра (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів.

Виконали аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у ранжованих дозах аторвастатину 20 мг на добу та 40 мг аторвастатину на добу. Як показано на рис. 2, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся у групах хворих згідно з кривою Каплана–Мейєра (log-rank тест, $\chi^2 < 0,001$, $p = 0,996$) протягом 3 років спостереження. Призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Можливо, у зв'язку з відносно невеликою кількістю хворих, які отримували аторвастатин, не виявили переваги призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років.

Обговорення

Серед біологічних маркерів виявлені статистичні відмінності середніх значень за групами хворих протягом спостереження. Визначили збільшення у плазмі галектину-3 ($p = 0,035$), VE-кадгерину ($p = 0,046$) тільки у групі хворих, які не отримували гіполіпідемічне лікування, що свідчить про стримувальний вплив аторвастатину щодо зростання маркерів екстрацелюлярного матриксу і може бути визначено як плейотропні ефекти статинів. Рівень таких маркерів біомеханічного стресу та запалення, як VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP, суттєво не залежав від призначення аторвастатину, що вказує на відсутність прямого впливу статинів на ці біологічні речовини.

Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Хоча призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся у групах хворих, які

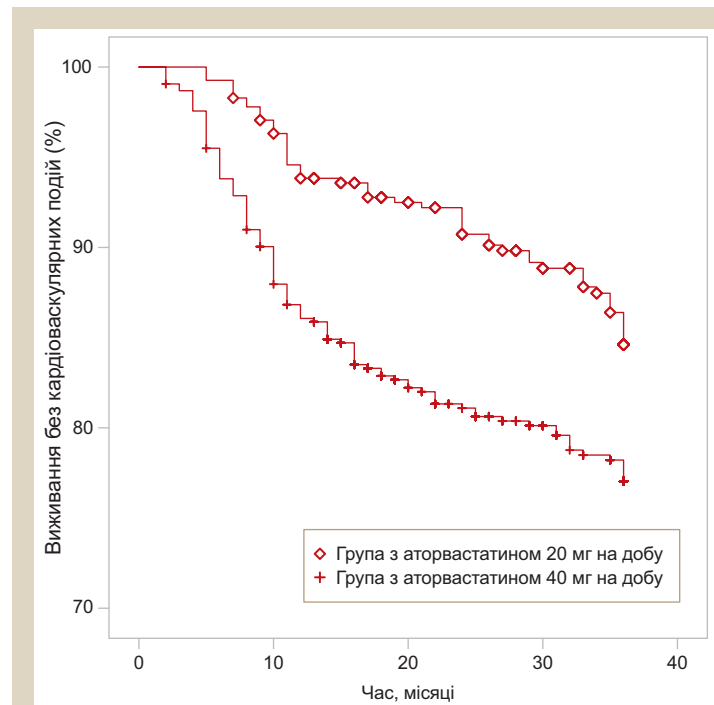


Рис. 1. Крива Каплана–Мейєра виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у групі з аторвастатином і у групі без нього.

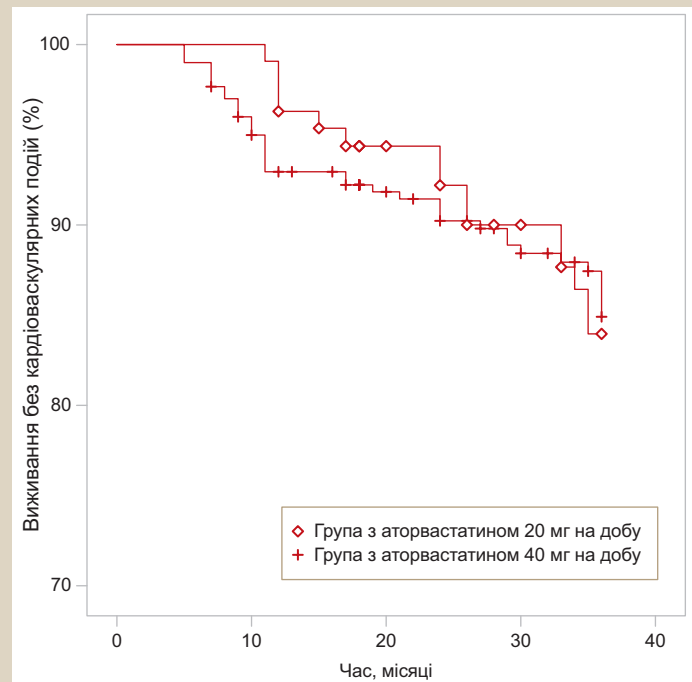


Рис. 2. Крива Каплана–Мейєра виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у групі з аторвастатином 20 мг на добу і у групі з аторвастатином 40 мг на добу.

отримували аторвастатин у ранжованих дозах, протягом 3 років спостереження, що свідчить про збільшення ролі традиційних факторів ризику, безпосередньо не пов'язаних із дією аторвастатину.

Відсутність суттєвих переваг призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій може бути

пов'язана з відносно невеликою кількістю хворих і вказує на необхідність продовження дослідження із залученням більшої когорти пацієнтів.

Висновки

1. Збільшення значень циркулюючих галектину-3 і VE-кадгерину асоціюється з підвищенням ризику кардіо-оваскулярних подій.

2. Аторвастин запобігає підвищенню біомаркерів екстрацелюлярного матриксу та дозозалежно зменшує ризик виникнення кардіооваскулярних подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб № 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней № 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 07.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2018

Список літератури

- [1] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца / Н.Т. Ватутин, Е.В. Скланая, А.Н. Шевелек и др. // Практична ангіологія. – 2017. – №1(76). – С. 52–65.
- [2] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [3] Самура Б.Б. Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии / Б.Б. Самура, Ю.М. Колесник, В.В. Сыволап // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6. – С. 44–47.
- [4] Целуйко В.И. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2018. – №3. – С. 7–20.
- [5] Amin H.Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H.Z. Amin, L.Z. Amin, I.P. Wijaya // Clujul. Med. – 2017. – Vol. 90. – Issue 2. – P. 129–132.
- [6] Cancer treatment and survivorship statistics / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo, et al. // *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. – 2012. – Vol. 62. – Issue 4. – P. 220–241.
- [7] Cavallaro U. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis / U. Cavallaro, S. Liebner, E. Dejana // *Experimental Cell Research*. – 2006. – Vol. 312. – Issue 5. – P. 659–667.
- [8] Chiorazzi N. Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia / N. Chiorazzi, K.R. Rai, M. Ferrarini // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – Issue 8. – P. 804–815.
- [9] Eissa L.A. Relevance of some serum biomarkers (E Cadherin, GAGs & MDA in patients with diffuse large B-cell lymphoma / L.A. Eissa, M.I. Esmaeel // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 21. – Issue 1. – P. 29–35.
- [10] Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis / T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara, et al. // *Circulation Journal*. – 2004. – Vol. 68. – Issue 1. – P. 1–5.
- [11] Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic

review / V.L. Thijssen, R. Heusschen, J. Caers, A.W. Griffioen // *Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*. – 2015. – Vol. 1855. – Issue 2. – P. 235–247.

- [12] Garshick M. The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis / M. Garshick, J.A. Underberg // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2017. – Vol. 19. – Issue 12. – P. 48.
- [13] Hassan G.S. CD40 Ligand: A neo-inflammatory molecule in vascular diseases / G.S. Hassan, Y. Merhi, W. Mourad // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217. – Issue 5. – P. 521–532.
- [14] Samura B.B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma / B.B. Samura // *Biological Markers and Guided Therapy*. – 2016. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 125–132.
- [15] Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Bosca, S. Susman, et al. // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2018. – Vol. 59. – Issue 2. – P. 455–467.

References

- [1] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, M. A., E'I-Khatib, Yu. P., Gricenko, V. S., et al. (2017). Preparaty, vyzyvayushhie ili ukhudshayushchie techenie serdechnoy nedostatochnosti. Obzor rekomendacij Amerikanskoj asociacii serdca [Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association]. *Praktychna anhiolohiya*, 1(76), 52–65. [in Russian].
- [2] Kriachok, I. A. (2013). Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podhody k terapii pervoj linii i ikh e'voljuciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3, 121–129. [in Russian].
- [3] Samura, B. B., Kolesnik, Y. M., & Syvolap, V. V. (2014). Znachimost' cirkuliruyushchego galektina-3 v prognozirovanii kardiovaskulyarnykh sobytij u pacientov s khronicheskoy limfocitarnoj lejkiemiej v remissii [Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 44–47. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35662>.
- [4] Tselujko, V. I., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistye zabollevaniya u onkologicheskikh bol'nykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, 3, 7–20. [in Russian].
- [5] Amin, H. Z., Amin, L. Z., & Wijaya, I. P. (2017). Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul. Med.*, 90(2), 129–132. doi: [10.15386/cjmed-751](https://doi.org/10.15386/cjmed-751).
- [6] Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., et al. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 62(4), 220–241. doi: [10.3322/caac.21149](https://doi.org/10.3322/caac.21149).
- [7] Cavallaro, U., Liebner, S., & Dejana, E. (2006). Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Experimental Cell Research*, 312(5), 659–667. doi: [10.1016/j.yexcr.2005.09.019](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.09.019).
- [8] Chiorazzi, N., Rai, K. R., & Ferrarini, M. (2005). Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 352(8), 804–815. doi: [10.1056/NEJMra041720](https://doi.org/10.1056/NEJMra041720).
- [9] Eissa, L. A., & Esmaeel, M. I. (2008). Relevance of some serum biomarkers (E Cadherin, GAGs & MDA in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 29–35.
- [10] Soeki, T., Tamura, Y., Shinohara, H., Sakabe, K., Onose, Y., & Fukuda, N. (2004). Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation Journal*, 68(1), 1–5. doi: [10.1253/circj.68.1](https://doi.org/10.1253/circj.68.1).
- [11] Thijssen, V. L., Heusschen, R., Caers, J., & Griffioen, A. W. (2015). Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 1855(2), 235–247. doi: [10.1016/j.bbcan.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.003).
- [12] Garshick, M., & Underberg, J. A. (2017). The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(12), 48. doi: [10.1007/s11883-017-0685-7](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0685-7).
- [13] Hassan, G. S., Merhi, Y., & Mourad, W. (2012). CD40 Ligand: A neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*, 217(5), 521–532. doi: [10.1016/j.imbio.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.03.010).
- [14] Samura, B. B. (2016). Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*, 1(3), 125–132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>.
- [15] Melincovici, C. S., Bosca, A. B., Susman, S., Marginean, M., Mihu, C., Istrate, M., et al. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 59(2), 455–467.

Оцінювання впливу інфузійної терапії на динаміку ендотеліну-1 у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

А. І. Семененко*¹, Н. О. Семененко¹, Г. І. Хребтій², С. Л. Малик¹, Р. Я. Боднар³,
О. М. Гінгуляк²

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, ³ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

Недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу інфузійних розчинів на корекцію ендотеліального ушкодження при гострому ішемічному інсульті (ГІІ).

Мета роботи – дослідити динаміку ендотеліну-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) при застосуванні 0,9 % NaCl, ГЕК 130, HAES-LX-5 % і маніту в пацієнтів із ГІІ.

Матеріали та методи. До дослідження залучили 32 пацієнтів із ГІІ. Як досліджувані розчини використовували колоїдно-гіперосмолярний HAES-LX-5 % (Гекотон), колоїдно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130), гіперосмолярний маніт 15 %, ізоосмолярний 0,9 % NaCl.

Контрольна група пацієнтів отримувала тільки 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти з 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Як вазоконстрикторний маркер ЕД використовували рівень ендотеліну-1 (ЕН-1) у відповідні строки (1, 4, 7 доба).

Результати. Інфузійна терапія тільки 0,9 % NaCl негативно впливала на рівень ЕН-1 – на 7 добу спостереження його рівень зріс відносно 4 доби у 3,17 раза ($p < 0,05$). На тлі 7-денного застосування розчину маніту виявили різке наростання (підвищення порівняно з 1 та 4 добою в середньому в 3,73 та 3,48 раза) рівня досліджуваного маркера в сироватці крові ($p < 0,05$). Інфузійна терапія розчинами ГЕК 130 і HAES-LX-5 % чинила помірну депримувальну дію. Так, наприкінці спостереження групи HAES-LX-5 % та ГЕК 130 показали тенденцію ($p > 0,05$) до зниження рівня ЕН-1 порівняно з розчинами маніту та 0,9 % NaCl, що давали парадоксальне підвищення його рівня на 7 добу інфузії.

Висновки. Динаміка рівня ЕН-1 як основного вазоконстрикторного маркера при ЕД у групі пацієнтів з 0,9 % NaCl та манітом була негативною: на 7 добу спостереження його рівень вірогідно зріс відносно 4 доби у 3,17 раза для 0,9 % NaCl та 3,48 раза для маніту ($p < 0,05$). На відміну від груп пацієнтів із HAES-LX-5 % та ГЕК 130, інтенсивна терапія цими розчинами мала кращий депримувальний ефект на зростання ЕН-1.

Ключові слова:

інсульт, розчин, ендотелін, ГЕК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маніт.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 27–32

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155796

*E-mail:

semenenko05@gmail.com

Оценка влияния инфузионной терапии на динамику эндотелина-1 у больных с острым ишемическим инсультом

А. И. Семененко, Н. А. Семененко, Г. И. Хребтій, С. Л. Малик, Р. Я. Боднар, А. Н. Гингуляк

Недостаточно изученным остается вопрос влияния инфузионных растворов на коррекцию эндотелиального повреждения при остром ишемическом инсульте (ОИИ).

Цель работы – исследовать динамику эндотелина-1 как одного из основных вазоконстрикторных маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) при применении 0,9 % NaCl, ГЭК 130, HAES-LX-5 % и маннита у пациентов с ОИИ.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с ОИИ. Как исследуемые растворы использовали коллоидно-гиперосмолярный HAES-LX-5 % (Гекотон), коллоидно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмал 6 % 130/04 (ГЭК 130), гиперосмолярный маннит 15 %, ізоосмолярний 0,9 % NaCl.

Контрольная группа пациентов получала только 0,9 % NaCl, группы сравнения – пациенты с 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, или 0,9 % NaCl + манит. Как вазоконстрикторный маркер ЭД использовали уровень эндотелина-1 (ЭН-1) в соответствующие сроки (1, 4, 7 сутки).

Результаты. Инфузионная терапия лишь 0,9 % NaCl отрицательно влияла на уровень ЭН-1 – на 7 сутки наблюдения его уровень вырос относительно 4 суток в 3,17 раза ($p < 0,05$). На фоне 7-дневного применения раствора маннита установлено резкое нарастание (повышение по сравнению с 1 и 4 днем в среднем в 3,73 и 3,48 раза) уровня исследуемого маркера в сыворотке крови ($p < 0,05$). Инфузионная терапия растворами ГЭК 130 и HAES-LX-5 % оказала умеренное депримирующее действие. Так, в конце наблюдения группы HAES-LX-5 % и ГЭК 130 продемонстрировали тенденцию ($p > 0,05$) к снижению уровня ЭН-1 по сравнению с растворами маннита и 0,9 % NaCl, которые давали парадоксальное повышение его уровня на 7 сутки инфузии.

Выводы. Динамика уровня ЭН-1 как основного вазоконстрикторного маркера при ЭД в группе пациентов с 0,9 % NaCl и маннитом была отрицательной: на 7 сутки наблюдения его уровень достоверно вырос относительно 4 суток в 3,17 раза для 0,9 % NaCl и 3,48 раза для маннита ($p < 0,05$). В отличие от групп пациентов HAES-LX-5 % и ГЭК 130, интенсивная терапия данными растворами оказывала лучшее депримирующее воздействие на рост ЭН-1.

Ключевые слова:

инсульт, раствор, эндотелин, ГЭК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маннит.

Запорозький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 27–32

Key words:

stroke, solutions, endothelins, GEK 130, HAES-LX-5 %, 0.9 % NaCl, mannitol.

Zaporozhye

medical journal

2019; 21 (1), 27–32

Assessment of infusion therapy impact on the dynamics of endothelin-1 in patients with acute ischemic stroke

A. I. Semenenko, N. O. Semenenko, H. I. Khrebtii, S. L. Malyk, R. Ya. Bodnar, O. M. Hinhuliak

The impact of infusion solutions on endothelial damage correction in acute ischemic stroke (AIS) remains an insufficiently studied.

Purpose. To investigate the dynamics of endothelin-1 as one of the main markers of vasoconstriction and endothelial dysfunction (ED) with the use of 0.9 % NaCl, HES 130, HAES-LX-5 % and mannitol in patients with AIS.

Materials and methods. The study included 32 patients with AIS. As the investigated solutions were used: colloid hyperosmolar HAES-LX-5 % (Gecoton), colloid isoosmolar hydroxyethylstarch 6 % 130/04 (HES 130), hyperosmolar mannitol 15 %, isoosmolar 0.9 % NaCl. The control group consisted of patients who received only 0.9 % NaCl, comparison group patients received 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 %, or 0.9 % NaCl + mannitol. The level of endothelin-1 (EN-1) served as a vasoconstriction marker of ED at a fixed time (days 1, 4 and 7).

Results. Infusion therapy with only 0.9 % NaCl negatively affected the level of EN-1, since its level was 3.17 times increased on the 7th day of observation in comparison with the 4th day ($P < 0.05$). In the course of seven-day treatment with mannitol, a sharp increase in EN-1 serum level on average 3.73 and 3.48 times higher on day 7 ($P < 0.05$) compared to days 1 and 4, respectively, was observed. Infusion therapy with HES 130 and HAES-LX-5 % solutions produced a moderate depressing effect. So, the HAES-LX-5 % and HES 130 groups demonstrated a trend towards a decrease in EN-1 level ($P > 0.05$) at the end of observation in comparison with mannitol and 0.9 % NaCl groups, which showed a paradoxical increase in its level at the 7th day of infusion.

Conclusions. The dynamics of EN-1 level as the main vasoconstrictor marker of ED were negative in the group of patients with 0.9 % NaCl and mannitol: its level was 3.17 and 3.48 times increased in the 0.9 % NaCl and mannitol groups ($P < 0.05$), respectively, on day 7 compared to day 4 of observation. Intensive therapy with HAES-LX-5 % and HES 130 had a better depressing effect on an increase in EN-1 level than other solutions.

Інсульт є третьою основною причиною смерті та найпоширенішою причиною інвалідності у світі [1,2]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) відіграє важливу роль у патогенезі гострого ішемічного інсульту (ГІ). [3]. Порушення регіонарного кровообігу та розвиток ішемії можуть призводити до ЕД [4].

За сучасними рекомендаціями та джерелами фахової літератури з ЕД, є велика кількість біологічно активних речовин (ендотелін-1, NO, фактор Вілебранда, інгібітор активатора плазміногену-1, тромбомодулін тощо), зміни кількості яких можуть вказувати на наявність ЕД. Нині не з'ясований «золотий» стандартний маркер чи комбінація, що були б рекомендовані доказовою медициною як діагностичний критерій ЕД. Так, сучасна лабораторна діагностика як лабораторні маркери, що вказують на дисфункцію ендотелію та пошкодження судинних стінок, визначає ендотелін, гомоцистеїн, мікральбумінурію, фактор Вілебранда тощо [5–8].

Одними з найбільш ефективних судинозвужувальних речовин є родина ендотелінів. Найбільшу біологічну вазоконстрикторну активність має саме ендотелін-1 (ЕТ-1). Основні активатори синтезу ЕТ-1 в організмі – гіпоксія, ішемія, гострий стрес [6]. Гіперекспресія ЕТ-1 зумовлює формування патофізіологічних реакцій: підвищення ендотеліальної проникності та порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [4] і, як наслідок, розвиток набряку головного мозку, лейкоцитарної інфільтрації та тромбоутворення [7]. Все це негативно впливає на судинну перфузію нервової тканини, зумовлюючи важливу роль ЕТ-1 у патогенезі ішемічного ушкодження головного мозку [6].

На думку вчених, підвищення плазмової концентрації ЕТ-1 є маркером інсульту [8], і його кількість тісно корелює з об'ємом мозкового інсульту [9].

Основні ефекти ендотелію реалізуються шляхом виділення ряду біологічно активних речовин у відповідь на певні стимули, які й визначають адекватність реакції

судинної стінки. Очевидно, що розбалансування цих регуляторних впливів призводить до змін в органах і тканинах, які є патофізіологічною основою для розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема і набряку головного мозку при ГІ [3,10].

Доказовим сучасним методом лікування гострого ішемічного інсульту є тромболітична терапія та тромбектомія. Відбір хворих на тромболізис потребує жорстких критеріїв, тому цей метод лікування застосовують майже в 10 % хворих із ГІ [11–13].

Беручи до уваги багатогранність патогенезу ішемічного ушкодження головного мозку, фармакологічна корекція інсульту має одночасно включати вплив на основні патогенетичні ланки ішемії (зниження кровотоку, порушення кислотно-лужної рівноваги, дисбаланс в енергетичних процесах, ЕД тощо), що може бути забезпечено завдяки адекватній інфузійній терапії [2,6,14–17]. Інфузійна терапія є фундаментальною складовою інтенсивної терапії хворих на ГІ. Питання про інфузійну терапію в пацієнтів із ГІ досі не вирішені, зокрема щодо оптимального складу, об'єму, вибору та дози препаратів, якісного складу розчинів. Нині є дуже обмежена кількість чітких настанов щодо призначення інфузійної терапії у складі інтенсивної терапії хворих на ГІ [14].

Недостатньо вивченим залишається питання щодо впливу інфузійних розчинів на корекцію вазоконстрикції як одного з основних компонентів ендотеліального ушкодження при гострій церебральній ішемії, тому становило інтерес дослідження впливу інфузійної терапії на динаміку вазоконстрикторного маркера ЕД – ендотеліну-1 при ГІ.

Мета роботи

Дослідити динаміку ендотеліну-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ендотеліальної дисфункції при застосуванні ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гі-

перосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 пацієнти з гострим півкульовим мозковим крововиливом (ГПМК) за ішемічним типом (недиференційованим за патогенетичним підтипом). Рандомізацію виконали за допомогою методу випадкових чисел. Середній вік пацієнтів – 71,84 ± 1,67 року. Серед обстежених 17 чоловіків і 15 жінок. У дослідження залучали пацієнтів, маса тіла яких не перевищує 120 кг. Групи не відрізнялися за віковим складом, тяжкістю захворювання та іншими вихідними показниками, що могли вплинути на результати дослідження.

Діагноз гострий ішемічний інсульт встановлювали на підставі даних комп'ютерної томографії. Основний критерій відбору – наявність у пацієнтів ГПМК за ішемічним типом та порушення свідомості за шкалою коми Глазго 12 балів і нижче, але не менше ніж 4 бали під час надходження (в середньому свідомість була 12 балів для 3 груп, крім групи з HAES-LX-5 %, де показник становив у середньому 10 балів). Досліджувані розчини:

1. Колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 % (зарєєстрований в Україні у 2013 р. під назвою Гекотон), який як колоїдну основу містить полі(0-2-гідроксietил) крохмалю (середня молекулярна маса 130 000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5 %, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8 %, калію хлорид – 0,03 %, кальцію хлорид – 0,02 %, магнію хлорид – 0,01 %. Іонний склад препарату: Na⁺ – 270,7 ммоль/л, K⁺ – 4,0 ммоль/л, Ca²⁺ – 1,8 ммоль/л, Mg²⁺ – 1,1 ммоль/л, Cl⁻ – 146,6 ммоль/л, CH₃CH(OH)COO⁻ – 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату – 890 мосмоль/л.

2. Колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксietилкрохмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130) містить в 1000 мл як колоїдну основу (0-2-гідроксietил) крохмаль (ступінь молярного заміщення – 0,4; середня молекулярна маса – 130 000 Да) 60,0 г, натрію хлорид 9,0 г, допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводнева кислота (для корекції рН), вода для ін'єкцій – до 1000 мл, електроліти: Na⁺ – 154 ммоль/л; Cl⁻ – 154 ммоль/л, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

3. Гіперосмолярний розчин маніту 15 % (манітол) – кристалоїдний гіперосмолярний розчин, містить у 1000 мл розчину маніту 150 г, допоміжні речовини: натрію хлорид – 9 г, вода для ін'єкцій до 1 л, теоретична осмолярність – 1131 мосмоль/л.

4. Ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl в 1 мл як кристалоїдну основу містить натрію хлориду 0,009 г, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

Пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом поділили на 4 групи:

1 група 0,9 % NaCl – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl;

2 група ГЕК 130 – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130;

3 група HAES-LX-5 % – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %;

4 група маніту – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + маніт.

Інфузійні розчини вводили внутрішньовенно (в/в) крапельно в дозі 2,5 мл/кг із частотою 2 рази на добу, старт інфузії – одразу після підтвердження діагнозу, і надалі щодоби через кожні 12 год протягом 7 діб.

Контрольна група – пацієнти, які з інфузійних розчинів отримували тільки 0,9 % NaCl, група порівняння – хворі, які отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Усі групи порівняння одержували не тільки досліджувані розчин у визначеній дозі, але й 0,9 % розчин NaCl, оскільки відмовитись від нього неможливо. Кількість 0,9 % NaCl і добовий об'єм інфузії (в/в) у кожній групі дослідження вірогідно не відрізнявся. Сумарний об'єм в/в інфузії за добу становив у середньому 1000 [800; 1300]. Базисну терапію призначали згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602.

Вміст ендоделіну-1 (EH-1) у сироватці крові на 1, 4, 7 добу інсульту визначали імуноферментним методом (ELISA), використовуючи набір «ENDOTHELIN (1-21)» (Biomedica, Австрія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистично результати опрацювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica v. 6.0. Результати рівнів ендоделіну-1 наведені як M ± m, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Використовували параметричний критерій t Стьюдента для нормального розподілу, непараметричний критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test) за його відсутності, парний критерій Вілкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для визначення значущих змін у динаміці всередині групи. Статистичну значущість різниці між порівнюваними величинами вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати

У групі 0,9 % NaCl на 1 добу терапії рівень маркера EH-1 коливався в діапазоні 3,738 ± 1,440 фмоль/мл, що було невірогідно більше, ніж на тлі застосування всіх інших розчинів, крім ГЕК 130, рівень якого був у 1,37 раза більшим, p > 0,05. На 4 добу у групі 0,9 % NaCl значення EH-1 знизилась до 0,738 ± 0,190 фмоль/мл, що у майже вп'ятеро менше, ніж у попередній строк (p < 0,05). У названий термін інсульту рівень EH-1 був вірогідно меншим, ніж на тлі інфузійної терапії HAES-LX-5 %, ГЕК 130 і манітолом у середньому в 4,69, 7,51 та 2,25 раза. Наприкінці спостереження його рівень знову вірогідно збільшився щодо 4 доби у 3,17 раза (p < 0,05). Отже, продовження терапії хворим 0,9 % NaCl до 7 діб мало негативний вплив на рівень EH-1 (табл. 1).

У групі маніту на тлі 7-денного застосування цього розчину визначили різке наростання (підвищення порівняно з 1 та 4 добою в середньому в 3,73 та 3,48 раза) рівня маркера EH-1 у сироватці крові. Це вказує на те, що тривале 7-денне застосування маніту спричиняє прогресування вазоконстрикторних механізмів ЕД.

Таблиця 1. Динаміка рівня ендотеліну-1 (фмоль/мл) у сироватці крові пацієнтів з ішемічним інсультом на тлі терапії різними інфузійними розчинами (M ± m)

Групи	Тривалість інфузійної терапії (доба)		
	1	4	7
0,9 % NaCl	3,738 ± 1,440	0,738 ± 0,190 ^{***}	2,338 ± 0,170
HAES-LX-5 %	2,513 ± 0,412	3,463 ± 1,029	1,513 ± 0,380
Маніт	1,543 ± 0,310 [#]	1,657 ± 0,160	5,760 ± 1,620 ^{***}
ГЕК 130	5,117 ± 1,700	5,543 ± 2,050	2,014 ± 0,240

*: p < 0,05 щодо фізіологічного розчину NaCl у відповідний строк; #: p < 0,05 щодо ГЕК 130 у відповідний строк; **: p < 0,05 щодо маніту у відповідний строк; ***: p < 0,05 щодо 1 доби у відповідній дослідній групі; **: p < 0,05 щодо 4 доби у відповідній дослідній групі.

Інфузійна терапія розчинами ГЕК 130 і HAES-LX-5 % мала помірний депримуальний ефект на зростання ЕН-1 упродовж перших 4 дб терапії та не мала вірогідних відмінностей порівняно з застосуванням інших розчинів (крім пікової деескалації рівня ЕН-1 на тлі 0,9 % розчину NaCl на 4 добу). Семиденна інфузійна терапія у групах HAES-LX-5 % та ГЕК 130 показала тенденцію (p > 0,05) до зниження рівня маркера ЕН-1 порівняно з розчинами маніту та 0,9 % NaCl, що спричиняли парадоксальне підвищення його рівня на 7 добу інфузії порівняно з 4 добою спостереження.

Обговорення

ЕН-1 – пептид, що має потужні вазоконстрикторні властивості. Він є найсильнішим з усіх ендогенних вазоконстрикторів. Доведено, що підвищення рівня ендотеліну-1 в крові безпосередньо пов'язане зі збільшенням частоти розвитку ішемії [5]. Оцінюючи здатність розчинів, які досліджували, впливати на динаміку основного вазоконстрикторного маркера ЕН-1, зростання якого в умовах гіпоксії та ішемії може свідчити про розвиток ЕД [5–8], встановили, що інфузійні розчини мали неоднозначний вплив на його рівень у крові пацієнтів із ГІІ (табл. 1). При гострій церебральній ішемії всі розчини мали модулювальний ефект на збільшення рівня ЕН-1 як одного з основних вазоконстрикторних маркерів ЕД, однак суттєво розрізнялися за впливом на поетапність її розвитку. Так, у деяких випадках мала місце парадоксальна реакція: позитивна динаміка на початкових етапах терапії діаметрально змінювалася наприкінці спостереження, коли відзначали чергове підвищення рівня ЕН-1.

У фізіологічних концентраціях ЕН-1 діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення чинників релаксації, а в вищих активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію. Отже, за допомогою одного і того самого фактора реалізуються 2 протилежні судинні реакції (скорочення і розслаблення), що викликані різними механізмами [5]. Негативна динаміка досліджуваного маркера у групі 0,9 % NaCl на 7 добу спостереження опосередковано вказує на формування та підтримання вазоконстрикції. Розвиток ЕД тісно пов'язаний з обміном монооксиду азоту, коригувальний вплив на інтенсифікацію якого має експресія різних ізоформ NO-синтаз. Саме гіперекспресія індукцибельної кальційзалежної NO-синтази відіграє провідну роль у розвитку ЕД в умовах інсульту [15]. Тригерним фактором до її надмірного утворення є підвищення рівня іонів кальцію, що супроводжується

гіперактивацією NMDA-рецепторів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності та завершується нейродеструктивними процесами. Попередні дослідження [16,17] показали: на тлі 0,9 % розчину NaCl наявні стабільно високі титри NSE, що вказує на тривалий перебіг глутаматної ексайтотоксичності, а значить і підвищений вміст вільного іонізованого кальцію, який необхідний для розвитку ЕД.

Аналізуючи рівень ЕН-1 у групі маніту, можна відзначити негативний вплив цього розчину на ендотелій судин мікроциркуляторного річища при введенні протягом 7 дб. Підвищення рівня досліджуваного маркера ЕН-1 у сироватці крові на 7 добу можна пов'язати із негативним впливом розчину маніту на ендотелій судин мікроциркуляторного річища при тривалому введенні, інший можливий механізм – підтримання високих концентрацій іонів кальцію в результаті вторинної ішемізації головного мозку.

Терапевтичний ефект HAES-LX-5 % та ГЕК 130 на рівень ЕН-1, що є одним з основних вазоконстрикторних маркерів ЕД, узгоджується з даними, які отримали раніше, щодо впливу на динаміку активності NSE [16,17]. Зменшення нейродеструкції на тлі HAES-LX-5 % та ГЕК 130 свідчить про гальмування глутаматної ексайтотоксичності, а отже вказує на врівноваженість у коливаннях іонізованого кальцію. Це, очевидно, проявляється у пригніченні експресії кальційзалежної NO-синтази, що призвело до гальмування розвитку ЕД, маркером чого є зниження титрів ЕН-1 упродовж усього терміну інтенсивної терапії.

Висновки

1. Динаміка рівня ендотеліну-1 як основного вазоконстрикторного маркера ендотеліальної дисфункції у групі пацієнтів із 0,9 % NaCl і манітом була негативною: на 7 добу спостереження його рівень вірогідно зріс щодо 4 доби у 3,17 раза для 0,9 % NaCl і на 3,48 раза для маніту (p < 0,05).

2. Інтенсивна терапія інфузійними розчинами HAES-LX-5 % та ГЕК 130 мала кращий депримуальний ефект на зростання ендотеліну-1 порівняно з групами 0,9 % NaCl і маніту.

3. Оцінюючи вплив ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом на процеси формування ендотеліального ушкодження за рівнем вазоконстрикторного маркера ендотеліну-1, можна відзначити стабільну протективну дію на ендотелій протягом усього періоду спостереження тільки у групах HAES-LX-5 % і ГЕК 130.

Перспективи подальших досліджень. Терапевтичний ефект, що отриманий від інфузійної терапії досліджуваними розчинами, є підставою для вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому ішемічному інсульті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Хребтій Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Малик С. Л., канд. мед. наук, асистент каф. нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Боднар Р. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», Україна.

Гінгуляк О. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Семененко Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Хребтий Г. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Малык С. Л., канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Боднар Р. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, ВГУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», Украина.

Гингуляк А. Н., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Khrebtii H. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Malyk S. L., MD, PhD, Assistant of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Bodnar R. Ya. MD, PhD, Associated Professor of the Department of Internal Medicine N 2, Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Hinhuliak O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 10.05.2018
Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2018

Список літератури

- [1] Appleton J.P. Blood pressure management in acute stroke / J.P. Appleton, N. Sprigg, P.M. Bath // *Stroke Vasc Neurol.* – 2016. – Vol. 1. – Issue 2. – P. 72–82.
- [2] Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015 / G.A. Eskes, K.L. Lancôt, N. Herrmann, et al. // *Int. J. Stroke.* – 2015. – Vol. 10. – Issue 7. – P. 1130–40.
- [3] Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach / R. Sharma, H. Gowda, S. Chavan, et al. // *J. Proteome Res.* – 2015. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 2466–2479.
- [4] Circulating endothelial progenitor cells and the risk of vascular events after ischemic stroke / J. Martí-Fàbregas, R. Delgado-Mederos, J. Crespo, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – Issue 4. – P. e0124895.
- [5] Катеренчук І.П. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 1: Кардіологія / І.П. Катеренчук. – Полтава: Медкнига, 2015. – 96 с.
- [6] Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М.А. Домашенко, С.В. Орлов, М.В. Костырева, и др. // *Неврологический журнал.* – 2007. – Т. 12. – №6. – С. 10–14.
- [7] Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения / А.Ю. Рябенко, А.М. Долгов, Е.Н. Денисов, Н.Г. Гуманова // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* – 2014. – Т. 46. – №1. – С. 34–37.
- [8] Associations among cerebral microbleeds, cerebral large-artery diseases and endothelial function / Q. Peng, Y. Huang, W. Sun, H. Xing // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127. – Issue 18. – P. 3204–3208.
- [9] Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study / N.G. Gumanova, N.V. Teplova, A.U. Ryabchenko, E.N. Denisov // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 48. – Issue 1–2. – P. 29–32.
- [10] Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke / H.K. Shin, F. Oka, J.H. Kim, et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – Issue 46. – P. 15200–15207.
- [11] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding / A. García-Pastor, F. Díaz-Otero, C. Funes-Molina, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2015. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 347–352.
- [12] How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? / S. Brodehl, A. Günther, O.W. Witte, C.M. Klingner // *Clin. Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 38. – Issue 3. – P. 85–88.
- [13] Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack / G. Tsvigouli, V.K. Sharma, R. Mikulik, et al. // *Int. J. Stroke.* – 2014. – Vol. 9. – Issue 4. – P. 413–418.
- [14] Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations / M. Oddo, D. Poole, R. Helbok, et al. // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – Issue 4. – P. 449–463.
- [15] Куровська В.О. Патогенетичні критерії диференціації ролі NO-залежних механізмів в ішемічних і реперфузійних пошкодженнях головного мозку: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н.: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / В.О. Куровська. – Чернівці, 2012. – 19 с.
- [16] Семененко А.І. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та вмісту білка S 100 у крові щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу та курсового введення 0,9 % розчину NaCl / А.І. Семененко // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2013. – №6(36). – С. 9–13.
- [17] Семененко А.І. Активність нейрон-специфічної енолази у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на фоні корекції інфузійними розчинами / А.І. Семененко // *Біль, знеболення і інтенсивна терапія.* – 2016. – №4(77). – С. 52–58.

References

- [1] Appleton, J. P., Sprigg, N., Bath, P. M. (2016). Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol*, 1(2), 72–82. doi: 10.1136/svn-2016-000020.
- [2] Eskes, G. A., Lancôt, K. L., Herrmann, N., Lindsay, P., Bayley, M., Bouvier, L., et al. (2015). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Practices Guidelines, update 2015. *Int. J. Stroke*, 10(7), 1130–40. doi: 10.1111/ijls.12557.
- [3] Sharma, R., Gowda, H., Chavan, S., Advani, J., Kelkar, D., Kumar, G. S., Bhattacharjee, M., et al. (2015). Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach. *J. Proteome Res*, 14(6), 2466–2479. doi: 10.1021/pr501324n.
- [4] Martí-Fàbregas, J., Delgado-Mederos, R., Crespo, J., Peña, E., Marín, R., Jiménez-Xarrié, E., et al. (2015). Circulating endothelial progenitor cells and the risk of vascular events after ischemic stroke. *PLoS One*, 10(4), e0124895. doi: 10.1371/journal.pone.0124895.

- [5] Katerhenchuk, I. P. (2015). *Klinichna otsinka, diahnostychna ta prohno-stychna znachennia rezultativ laboratornykh doslidzhen. Chastyna 1: Kardiolohiia* [Clinical evaluation, diagnostic and prognostic value of the results of laboratory research. Part 1: Cardiology]. Poltava: Medknyha. [in Ukrainian].
- [6] Domashenko, M. A., Orlov, S. V., Kostyeva, M. V., Tanashyan, M. M., Ionova, V. G., & Suslina, Z. A. (2007). Sostoyanie funktsii e'ndoteliya pri ishemicheskikh narusheniakh mozgovogo krovoobrascheniya [The endothelial functional status in patients with ischemic cerebrovascular disorders]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 12(6), 10–14. [in Russian].
- [7] Ryabchenko, A. Yu., Dolgov, A. M., Denisov, E. N., & Gumanova, N. G. (2014). Rol' oksida azota i e'ndotelina-1 v razvitii ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrascheniya [Role of nitric oxide and endothelin-1 in the development of ischemic disorders of cerebral circulation]. *Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Behтереva*, 46(1), 34–37. [in Russian].
- [8] Peng, Q., Huang, Y., Sun, W., & Xing, H. (2014). Associations among cerebral microbleeds, cerebral large-artery diseases and endothelial function. *Chin. Med. J. (Engl)*, 127(18), 3204–3208.
- [9] Gumanova, N. G., Teplova, N. V., Ryabchenko, A. U., & Denisov, E. N. (2015). Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study. *Clin. Biochem*, 48(1–2), 29–32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.010.
- [10] Shin, H. K., Oka, F., Kim, J. H., Atochin, D., Huang, P. L., & Ayata, C. (2014). Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke. *J. Neurosci*, 34(46), 15200–15207. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1110-14.2014.
- [11] García-Pastor, A., Díaz-Otero, F., Funes-Molina, C., Benito-Conde, B., Grandes-Velasco, S., Sobrino-García, P., et al. (2015). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis*, 40(3), 347–52. doi: 10.1007/s11239-015-1232-4.
- [12] Brodoehl, S., Günther, A., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2015). How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? *Clin. Neuropharmacol*, 38(3), 85–88. doi: 10.1097/WNF.000000000000081.
- [13] Tsvigoulis, G., Sharma, V. K., Mikulik, R., Krogias, C., Haršány, M., Bavarsad Shahripour, R., et al. (2014). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int. J. Stroke*, 9(4), 413–418. doi: 10.1111/ijs.12125.
- [14] Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P., et al. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med*, 44(4), 449–463. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
- [15] Kurovska, V. O. (2012). *Patohenetychni kryterii dyferentsiatsii roli NO-zaleznykh mekhanizmiv v ishemichnykh i reperfuziynikh poshkodzhenniakh holovnoho mozku* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Pathogenetic Criteria for Differentiation of NO-Fallow Mechanisms in the Inhumous and Reperfusion Poses of the Brain] (Extended abstract of candidate's thesis). Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [16] Semenenko, A. I. (2013). Dynamika aktyvnosti neiron-spetsyfichnoi enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovi schuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9% rozchynu NaCl [The dynamics of neuron specific enolase activity and protein S 100 level in rat's blood under of acute disorder of the cerebral circulation and course intravenous injection of 0,9% solution NaCl]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(36), 9–13. [in Ukrainian].
- [17] Semenenko, A. I. (2016). Aktyvnist neiron-spetsyfichnoi enolazy u patsientiv z hostrym ishemichnym insultom na foni korektsii infuziynomy rozchynamy [Act ivity of neuron-specific enolase in patient s with ac ute ischemic stroke on the background of correction of infusion solut ions]. *Bil. znebolennia i intensyvna terapiia*, 4(77), 52–58. [in Ukrainian]. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(77\).2016.94295](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(77).2016.94295).

Analysis of diagnostic informative value of the Full Outline of UnResponsiveness Scale in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The main purpose of the study was to verify the diagnostic informative value of the Full Outline of UnResponsiveness Scale in patients with SSICH based on the comparison with neuroimaging criteria of midline shift severity.

Material and methods. Prospective cohort study of 138 patients in acute period of SSICH was conducted, which included clinical assessment (using the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale and the Glasgow Coma Scale (GCS) scores) and neuroimaging estimation of cerebral injury severity. A comparative analysis of Spearman's rank correlation coefficients (R) and different areas under the receiver operating characteristic curves (derived from the same cases) was conducted with the help of Z statistic.

Results. The Full Outline of UnResponsiveness Scale was verified as a highly informative tool for the presence and severity of midline shift clinical detection ($AUC > 0.80$, $P < 0.0001$) in patients with SSICH, whereas the diagnostic informative value of the FOUR scale within the assessment of severe midline shift clinical signs was higher than that for mild midline shift detection ($AUC = 0.97 \pm 0.02$ versus $AUC = 0.84 \pm 0.05$ for septum pellucidum displacement, $P = 0.0158$; $AUC = 0.99 \pm 0.01$ versus $AUC = 0.92 \pm 0.03$ for pineal gland displacement, $P = 0.0269$). The Full Outline of UnResponsiveness Scale had a higher diagnostic informative value than the GCS as for the presence of midline shift clinical signs detection ($AUC = 0.81 \pm 0.03$ versus $AUC = 0.67 \pm 0.04$, $P = 0.0002$; accuracy 77.5 % versus 63.0 %, $P = 0.0085$), as well as for the clinical assessment of septum pellucidum displacement severity ($AUC = 0.80 \pm 0.04$ versus $AUC = 0.73 \pm 0.05$, $P = 0.0286$) and pineal gland displacement ($AUC = 0.80 \pm 0.05$ versus $AUC = 0.74 \pm 0.05$, $P = 0.0306$) in patients with midline shift < 4 mm due to SSICH.

Conclusions. The Full Outline of UnResponsiveness Scale is characterized by the higher diagnostic informative value in clinical detecting midline shift severity in patients with SSICH.

Key words:

hemorrhage, neurological diagnostic technic.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 33–38

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155799

E-mail: titus3.05@gmail.com

Аналіз діагностичної інформативності шкали Full Outline of UnResponsiveness у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

A. A. Кузнєцов

Мета роботи – аналіз діагностичної інформативності шкали Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом (ССВМК) на підставі зіставлення з нейровізуалізаційними критеріями оцінювання тяжкості латеральної дислокації серединних структур мозку.

Матеріали та методи. Виконали проспективне, когортне дослідження 138 пацієнтів у гострому періоді ССВМК, що включало комплексне клініко-неврологічне дослідження (з використанням шкали FOUR і шкали коми Глазго (ШКГ)), а також нейровізуалізаційне оцінювання тяжкості ушкодження церебральних структур у дебюті захворювання. Порівняльний аналіз коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена та площі під ROC-кривими виконали з використанням Z statistic.

Результати. Встановили, що шкала FOUR є високоінформативним інструментом клінічної детекції наявності та вираженості латеральної дислокації серединних структур мозку ($AUC > 0,80$, $p < 0,0001$) у пацієнтів із ССВМК, діагностична інформативність шкали FOUR в оцінюванні клінічних проявів тяжкої дислокації середніх структур мозку вище за таку для детекції зсуву легкого ступеня ($AUC = 0,97 \pm 0,02$ проти $AUC = 0,84 \pm 0,05$ для зсуву прозорої перетинки, $p = 0,0158$; $AUC = 0,99 \pm 0,01$ проти $AUC = 0,92 \pm 0,03$ для зсуву епіфіза, $p = 0,0269$). Шкала FOUR перевищувала ШКГ за діагностичною інформативністю в детекції наявності клінічних проявів дислокаційного синдрому ($AUC = 0,81 \pm 0,03$ проти $AUC = 0,67 \pm 0,04$, $p = 0,0002$; точність 77,5 % проти 63,0 %, $p = 0,0085$), а також у клінічному оцінюванні вираженості дислокації прозорої перетинки ($AUC = 0,80 \pm 0,04$ проти $AUC = 0,73 \pm 0,05$, $p = 0,0286$) й епіфіза ($AUC = 0,80 \pm 0,05$ проти $AUC = 0,74 \pm 0,05$, $p = 0,0306$) у пацієнтів зі зсувом < 4 мм внаслідок ССВМК.

Висновки. Шкала FOUR характеризується більшою діагностичною інформативністю у клінічній детекції вираженості дислокаційного синдрому в пацієнтів із ССВМК.

Ключові слова:

крововилив, неврологічні діагностичні методи.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 33–38

Анализ диагностической информативности шкалы Full Outline of UnResponsiveness у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием

A. A. Кузнєцов

Цель работы – анализ диагностической информативности шкалы Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием (ССВМК) на основании сопоставления с нейровизуализационными критериями оценки тяжести латеральной дислокации срединных структур мозга.

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование 138 пациентов в остром периоде ССВМК, которое включало комплексное клинично-неврологическое исследование (с использованием шкалы FOUR и шкалы комы

Ключевые слова:

кровоизлияние, неврологические диагностические методы.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 33–38

Глазго (ШКГ)), а также нейровизуализационную оценку тяжести повреждения церебральных структур в дебюте заболевания. Сравнительный анализ коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и площади под ROC-кривыми проводили с использованием Z statistic.

Результаты. Установлено, что шкала FOUR – высокоинформативный инструмент клинической детекции наличия и выраженности латеральной дислокации срединных структур мозга ($AUC > 0,80$, $p < 0,0001$) у пациентов со ССВМК, диагностическая информативность шкалы FOUR в оценке клинических проявлений тяжелой дислокации срединных структур мозга выше таковой для детекции смещения легкой степени ($AUC = 0,97 \pm 0,02$ против $AUC = 0,84 \pm 0,05$ для смещения прозрачной перегородки, $p = 0,0158$; $AUC = 0,99 \pm 0,01$ против $AUC = 0,92 \pm 0,03$ для смещения эпифиза, $p = 0,0269$). Шкала FOUR превосходила ШКГ по диагностической информативности в детекции наличия клинических проявлений дислокационного синдрома ($AUC = 0,81 \pm 0,03$ против $AUC = 0,67 \pm 0,04$, $p = 0,0002$; точность 77,5 % против 63,0 %, $p = 0,0085$), а также в клинической оценке выраженности дислокации прозрачной перегородки ($AUC = 0,80 \pm 0,04$ против $AUC = 0,73 \pm 0,05$, $p = 0,0286$) и эпифиза ($AUC = 0,80 \pm 0,05$ против $AUC = 0,74 \pm 0,05$, $p = 0,0306$) у пациентов со смещением < 4 мм вследствие ССВМК.

Выводы. Шкала FOUR характеризуется более высокой диагностической информативностью в клинической детекции выраженности дислокационного синдрома у пациентов со ССВМК.

Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) is the leading cause of death and disability of young and middle aged people in most countries of the world [3].

The significant role of intracerebral hematoma volume effect along with the perifocal edema in progressive midline shift development and precondition for unfavorable course and outcome of SSICH acute period has been convincingly proved [12].

The Glasgow Coma Scale (GCS) and the National Institutes of Health Stroke Scale are the most common to quantify the severity of cerebral and focal syndromes [2]. In spite of the fact that the Glasgow Coma Scale is the gold standard for assessing the level of consciousness in clinical angioneurology, its significance for the determination of midline shift severity in patients with cerebral hemorrhagic supratentorial stroke has recently been challenged. The presence of aphasic disorders in patients with dominant hemisphere damage reduces the informative and prognostic value of the Glasgow Coma Scale in the acute period of the disease. In addition, the Glasgow Coma Scale does not include some important signs of the brainstem functional activity evaluation, namely: respiratory pattern, pupillary reactions, as well as corneal, conjunctival and pharyngeal reflexes [15]. All of the above justifies the expediency of more informative clinical scales research for the objectification of midline shift severity and the further determination of vital and functional outcome prognosis in the acute period of the disease.

Taking all of this into account, we pay our particular attention to the Full Outline of UnResponsiveness Scale, which includes the assessment of eye movements, respiratory pattern, motor reactions, brainstem reflexes and motor reactions. The evaluation of each function consists of 5 gradations (0–4) [1, 16]. This scale does not take into consideration verbal reactions, which excludes the lateralization of lesion influence on the total score [2]. The abovementioned suggests the prospective viability of the Full Outline of UnResponsiveness Scale use in patients with SSICH, however, the information as for the diagnostic informative value of this scale in the acute period of the disease are absent, which justifies the viability of the further studies in this area.

The aim

The aim of the study was the analysis of the diagnostic informative value of the Full Outline of UnResponsiveness Scale in patients with SSICH based on the comparison with neuroimaging criteria of midline shift severity.

Materials and methods

In order to achieve this goal, a comparative study was conducted on 138 patients (79 men and 59 women, mean age 63.6 ± 1.0 years), who underwent a therapy in the Brain Circulation Disorders Department of the Municipal Institution “Zaporizhzhia City Clinical Hospital # 6”.

Inclusion criteria:

- 1) men and women with SSICH confirmed by the results of clinical and neuroimaging study;
- 2) admission to the hospital within the first 24 hours of the disease onset;
- 3) informed consent signed by the patient for study participation.

Exclusion criteria:

- 1) ≥ 2 lesions;
- 2) combined stroke;
- 3) acute brain circulation disorders in the past medical history;
- 4) decompensated somatic pathology;
- 5) oncopathology.

The diagnosis of SSICH was confirmed based on the results of neuroimaging study, which was conducted on admission to hospital using a computed tomography scanner “Siemens Somatom Spirit” (Germany). Lesion size and midline shift severity were considered.

Clinical and neurological study included the assessment of neurological deficit severity on the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). The Glasgow Coma Scale (GCS) and the Full Outline of UnResponsiveness Scale (FOUR) were used in order to assess the severity of dislocation syndrome clinical signs.

Statistical analysis of the obtained data was carried out with the help of Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARC10-J) and MedCalc (version 16.4). The distribution normality of the studied traits was assessed by Shapiro-Wilk criterion. Since the majority of indicators distribution did not comply with the laws of normality, descriptive statistics were presented in the form of the median (Me) and interquartile range ($Q_{25} - Q_{75}$). Spearman's rank correlation coefficient (R) was used for the interrelation between quantitative characteristics assessment. The diagnostic criteria were determined by the ROC analysis. The optimal cut-off values were estimated with the help of Youden index method. A comparative analysis of correlation coefficients and different areas under the receiver operating curves (derived from the same cases) was conducted

with the help of Z statistic. Chi-squared test was used for the intergroup differences of diagnostic criteria accuracy assessment. $P < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Baseline NIHSS score in the cohort was 12 (7; 18), FOUR score and GCS score – 16 (14; 16) and 14 (11; 15), respectively.

Midline shift was verified in 78 (56.5 %) cases using neuroimaging studies. The results of the septum pellucidum and pineal gland displacement severity assessment in patients are presented in *Table 1*.

Mild septum pellucidum displacement (1–5 mm) was detected in 50 (36.3 %) patients, moderate (6–10 mm) and severe (>10 mm) – in 18 (13.0) and 10 (7.2%) patients, respectively. Mild pineal gland displacement (1–5 mm) was detected in 44 (42.4 %) patients, moderate (6–10 mm) and severe (>10 mm) – in 11 (8.0 %) and 7 (5.1 %) cases, respectively.

The analysis results of the informative value of the FOUR Scale within the clinical assessment of septum pellucidum displacement severity in comparison with the GCS are presented in *Table 2*.

As the data shows, the AUC value when using the FOUR Scale as the tool for the verification of clinical signs of severe septum pellucidum displacement (>10 mm) constituted 0.97 ± 0.02 ($P < 0.0001$), which exceeded the values of FOUR Scale for the clinical detection of mild septum pellucidum displacement (1–5 mm) ($AUC = 0.84 \pm 0.05$, $P = 0.0158$). AUC values were also high when FOUR Scale was used for the verification of the clinical signs of severe pineal gland displacement as well as those of mild pineal gland displacement. They constituted 0.99 ± 0.01 ($P < 0.0001$) and 0.92 ± 0.03 ($P < 0.0001$) respectively (*Table 3*).

It was determined that the FOUR Scale was statistically more significant than the GCS as for the diagnostic informative value when used as a tool for the clinical detection of midline shift ($AUC = 0.81 \pm 0.03$ versus $AUC = 0.67 \pm 0.04$, $P = 0.0002$), as well as for the severity assessment of the septum pellucidum displacement <4 mm ($AUC = 0.80 \pm 0.04$ versus $AUC = 0.73 \pm 0.05$, $P = 0.0286$) and pineal gland displacement <4 mm ($AUC = 0.80 \pm 0.05$ versus $AUC = 0.74 \pm 0.05$, $P = 0.0306$). However, the aforementioned scales were compared on the basis of the discriminate potential of the midline shift >5 mm and >10 mm clinical signs detection.

Table 1. The structure of the dislocation syndrome severity in patients

Midline shift	Septum pellucidum displacement, n (%)	Pineal gland displacement, n (%)
absent	60 (43.5)	60 (43.5)
1 mm	7 (5.1)	7 (5.1)
2 mm	13 (9.4)	18 (13.0)
3 mm	15 (10.9)	19 (13.8)
4 mm	8 (5.8)	12 (8.7)
5 mm	7 (5.1)	4 (2.9)
6-10 mm	18 (13.0)	11 (8.0)
>10 mm	10 (7.2)	7 (5.1)

Table 2. Comparative analysis of the informative value of the Full Outline of UnResponsiveness Scale and Glasgow Coma Scale within the clinical assessment of septum pellucidum displacement severity in patients with SSICH

Septum pellucidum displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale		Glasgow Coma Scale		Z statistic	P
	AUC \pm SE	P	AUC \pm SE	P		
>0 mm	0.81 ± 0.03	<0.0001	0.67 ± 0.04	0.0001	3.68	0.0002
>1 mm	0.80 ± 0.03	<0.0001	0.66 ± 0.04	0.0003	3.92	0.0001
>2 mm	0.76 ± 0.04	<0.0001	0.67 ± 0.05	0.0003	2.50	0.0125
>3 mm	0.80 ± 0.04	<0.0001	0.73 ± 0.05	<0.0001	2.20	0.0286
>4 mm	0.85 ± 0.04	<0.0001	0.80 ± 0.04	<0.0001	1.36	0.1730
>5 mm	0.84 ± 0.05	<0.0001	0.82 ± 0.05	<0.0001	0.61	0.5419
>10 mm	0.97 ± 0.02	<0.0001	0.96 ± 0.02	<0.0001	0.90	0.3669

Table 3. Comparative analysis of the informative value of Full Outline of UnResponsiveness Scale and Glasgow Coma Scale within the assessment of pineal gland displacement severity in patients with SSICH

Pineal gland displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale		Glasgow Coma Scale		z statistic	P
	AUC \pm SE	P	AUC \pm SE	P		
>0 mm	0.81 ± 0.03	<0.0001	0.67 ± 0.04	<0.0001	3.68	0.0002
>1 mm	0.80 ± 0.04	<0.0001	0.71 ± 0.04	<0.0001	2.59	0.0096
>2 mm	0.78 ± 0.04	<0.0001	0.74 ± 0.04	<0.0001	1.26	0.2069
>3 mm	0.80 ± 0.05	<0.0001	0.74 ± 0.05	<0.0001	2.16	0.0306
>4 mm	0.90 ± 0.04	<0.0001	0.88 ± 0.04	<0.0001	1.10	0.2709
>5 mm	0.92 ± 0.03	<0.0001	0.91 ± 0.04	<0.0001	0.64	0.5251
>10 mm	0.99 ± 0.01	<0.0001	0.97 ± 0.01	<0.0001	0.33	0.7383

Table 4. Optimal cut-off values of the FOUR score and GCS score for the clinical assessment of the septum pellucidum displacement severity

Septum pellucidum displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale score			Glasgow Coma Scale score		
	Cut-off value	Se	Sp	Cut-off value	Se	Sp
>0 mm	≤15	73.1 %	83.3 %	≤14	71.8 %	51.7 %
>1 mm	≤15	74.6 %	79.1 %	≤14	71.8 %	49.3 %
>2 mm	≤15	72.4 %	68.8 %	≤14	72.4 %	46.3 %
>3 mm	≤15	81.4 %	66.3 %	≤12	58.1 %	73.7 %
>4 mm	≤14	71.4 %	82.5 %	≤11	65.7 %	77.7 %
>5 mm	≤14	78.6 %	80.9 %	≤11	71.4 %	76.4 %
>10 mm	≤12	90.0 %	90.2 %	≤10	90.0 %	86.7 %

Table 5. Optimal cut-off values of the FOUR score and GCS score for the clinical assessment of the pineal gland displacement severity

Pineal gland displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale score			Glasgow Coma Scale score		
	Cut-off value	Se	Sp	Cut-off value	Se	Sp
>0 mm	≤15	73.1 %	83.3 %	≤14	71.8 %	51.7 %
>1 mm	≤15	74.6 %	79.1 %	≤14	77.5 %	55.2 %
>2 mm	≤15	77.4 %	64.9 %	≤14	83.0 %	51.8 %
>3 mm	≤14	67.6 %	80.8 %	≤12	61.8 %	72.1 %
>4 mm	≤13	68.2 %	93.1 %	≤12	86.4 %	73.3 %
>5 mm	≤13	72.2 %	91.7 %	≤11	88.9 %	75.0 %
>10 mm	≤10	100.0 %	96.2 %	≤8	100.0 %	93.1 %

Table 6. Comparative analysis of the diagnostic accuracy of the Full Outline of UnResponsiveness Scale score and Glasgow Coma Scale score when used as the criteria for the clinical assessment of the septum pellucidum displacement severity

Septum pellucidum displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale	Glasgow Coma Scale	Chi-squared	P
>0 mm	77.5 %	63.0 %	6.92	0.0085
>1 mm	76.8 %	60.9 %	8.85	0.0029
>2 mm	70.3 %	58.0 %	4.54	0.0332
>3 mm	76.8 %	68.8 %	2.21	0.1374
>4 mm	82.6 %	81.2 %	0.10	0.7550
>5 mm	86.7 %	79.7 %	2.60	0.1069
>10 mm	95.7 %	95.7 %	0.00	1.0000

Table 7. Comparative analysis of the diagnostic accuracy of the Full Outline of UnResponsiveness Scale score and Glasgow Coma Scale score when used as the criteria for the clinical assessment of the pineal gland displacement severity

Pineal gland displacement	Full Outline of UnResponsiveness Scale	Glasgow Coma Scale	Chi-squared	P
>0 mm	77.5 %	63.0 %	6.92	0.0085
>1 mm	76.8 %	64.5 %	5.03	0.0249
>2 mm	74.6 %	68.8 %	1.14	0.2857
>3 mm	76.8 %	75.4 %	0.78	0.3762
>4 mm	91.3 %	90.0 %	0.17	0.6808
>5 mm	94.2 %	91.3 %	0.86	0.3539
>10 mm	96.4 %	94.9 %	0.08	0.7767

Optimal cut-off values of the FOUR score and GCS score were determined based on a ROC analysis. They serve as clinical criteria of the midline shift presence, as well as criteria for the clinical assessment of septum pellucidum and pineal gland displacement severity (Tables 4 and 5).

Thus, FOUR score >14 is a clinical diagnostic criterion for mild septum pellucidum displacement (<6 mm) or the absence of displacement (Se = 80.9 %; Sp = 78.6 %); FOUR score >13 is associated with mild pineal gland displacement (<6 mm) or the absence of displacement (Se = 91.7 %; Sp = 72.2 %); FOUR score <12 is a clinical diagnostic criterion for severe septum pellucidum displacement (>10 mm) (Se = 90.0 %; Sp = 90.2 %); FOUR score <10 is asso-

ciated with severe pineal gland displacement (>10 mm) (Se = 100.0 %; Sp = 96.2 %).

The analysis results of the diagnostic accuracy of the FOUR Scale score when used as the criteria for the clinical assessment of midline shift severity are presented in Tables 6 and 7.

As the presented data show, the FOUR Scale has a high accuracy when used as the assessment tool for the severity of septum pellucidum (86.7–95.7 %) and pineal gland displacement (94.2–96.4 %) clinical signs. The FOUR Scale was as accurate as the GCS when used for the clinical signs of moderate and severe midline shift assessment. However, the FOUR Scale was more accurate than the Glasgow Coma Scale as for the clinical signs of midline shift detection

(77.5 % versus 63.0 %, Chi-squared = 6.92, $P = 0.0085$), as well as for the accurate clinical assessment of the severity of septum pellucidum displacement up to 3 mm (70.3 % versus 58.0 %, Chi-squared = 4.54, $P = 0.0332$) and pineal gland displacement up to 2 mm (76.8 % versus 64.5 %, Chi-squared = 5.03, $P = 0.0249$).

Based on a correlation analysis along with the calculation of Spearman's rank correlation coefficients (R) it was determined that the FOUR score was statistically more associated with septum pellucidum displacement (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.74), $P < 0.0001$ versus -0.42 (-0.27; -0.54), $P < 0.0001$ for GCS score, Z statistic = -2.69, $P = 0.0071$) and pineal gland displacement (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.71), $P < 0.0001$ versus -0.45 (-0.31; -0.57), $P < 0.0001$ for the GCS score, Z statistic = -2.39, $P = 0.017$).

Discussion

It was determined that AUC values for the FOUR Scale corresponded to "very high" and "excellent" gradations in accordance with the International Expert Scale of binary classification quality assessment M. H. Zweig, G. Campbell (1993) [17]. The obtained results showed a high diagnostic informative value of the FOUR Scale for the clinical signs of midline shift detection in patients with SSICH in the acute period, furthermore the AUC value was the highest when the FOUR Scale was used as a tool for the verification of clinical signs of severe septum pellucidum displacement (0.97 ± 0.02 versus 0.84 ± 0.05 , $P = 0.0158$) and severe pineal gland displacement (0.99 ± 0.01 versus 0.92 ± 0.03 , $P = 0.0269$). Based on the ROC analysis optimal cut-off values of the FOUR Scale score were determined for the clinical assessment of midline shift severity.

The FOUR Scale has a statistically higher diagnostic informative value than the GCS when used as a tool for the clinical detection of midline shift (AUC = 0.81 ± 0.03 versus AUC = 0.67 ± 0.04 , $P = 0.0002$; accuracy 77.5 % versus 63.0 %, Chi-squared = 6.92, $P = 0.0085$), as well as for the severity assessment of the septum pellucidum displacement <4 mm (AUC = 0.80 ± 0.04 versus AUC = 0.73 ± 0.05 , $P = 0.0286$) and pineal gland displacement <4 mm (AUC = 0.80 ± 0.05 versus AUC = 0.74 ± 0.05 , $P = 0.0306$).

The obtained data are consistent with the results of other studies, which showed, that the FOUR Scale was superior to the GCS in detecting risk of lethal outcome in critically ill patients [14] with acute ischemic stroke [9] and traumatic brain injury [8, 11].

The FOUR Scale showed a higher diagnostic informative value than the GCS within the results of the comparative analysis of the correlation coefficient between the values of these scales and the midline shift severity (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.74) versus -0.42 (-0.27; -0.54) for the pairs of indexes of the "FOUR Scale score – septum pellucidum displacement" and the "GCS score – septum pellucidum displacement", respectively, $P = 0.0071$) and pineal gland displacement (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.71) versus -0.45 (-0.31; -0.57) for the pairs of indexes of the "FOUR Scale score – pineal gland displacement" and the "GCS score – pineal gland displacement", respectively, $P = 0.017$).

In our opinion, a higher diagnostic informative value of the FOUR Scale in comparison with the GCS was due, on the one hand, to the fact that the verbal reaction assessment in the structure of the FOUR Scale was absent, and the latter was influenced by the lateralization of the lesion in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. On the other hand, the spectrum of the assessed indexes had some additional criteria for the clinical assessment of the supratentorial structures functional state (respiratory pattern, brainstem reflexes). The study of Y. Hu et al. (2017) showed, that motor response and brainstem responses were verified as independent predictors of conscious awareness recovery in patients with acute ischemic stroke [7]. By the results of M. A. Gorji et al. (2015), the FOUR score was more accurate and practical in intubated patients regarding a lack of verbal response factor in early prediction of mortality in the GCS [6].

All of the above together with numerous studies convincingly proving a high inter-rater agreement of the FOUR Scale using [4,5,10,13,16] makes this scale more useful and preferable than the GCS for the assessment of midline shift clinical signs severity in patients in the acute period of SSICH.

Conclusions

1. The FOUR Scale is a highly informative tool for the clinical detection of midline shift presence and severity (AUC > 0.80, $P < 0.0001$) in patients with SSICH, whereas the diagnostic informative value of this scale within the assessment of severe midline shift clinical signs is higher than for the detection of mild midline shift (AUC = 0.97 ± 0.02 versus AUC = 0.84 ± 0.05 for septum pellucidum displacement, $P = 0.0158$; AUC = 0.99 ± 0.01 versus AUC = 0.92 ± 0.03 for pineal gland displacement, $P = 0.0269$).

2. The FOUR Scale has a higher diagnostic informative value than the GCS as for the detection of midline shift clinical signs presence (AUC = 0.81 ± 0.03 versus AUC = 0.67 ± 0.04 , $P = 0.0002$; accuracy 77.5 % versus 63.0 %, Chi-squared test $P = 0.0085$), as well as for the clinical assessment of septum pellucidum displacement (AUC = 0.80 ± 0.04 versus AUC = 0.73 ± 0.05 , $P = 0.0286$) and pineal gland displacement severity (AUC = 0.80 ± 0.05 versus AUC = 0.74 ± 0.05 , $P = 0.0306$) in patients with midline shift <4 mm due to SSICH.

3. The FOUR score is statistically more associated with septum pellucidum displacement (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.74), $P < 0.0001$ versus -0.42 (-0.27; -0.54), $P < 0.0001$ for the GCS score, $P = 0.0071$) and pineal gland displacement (R 95 % CI = -0.65 (-0.54; -0.71), $P < 0.0001$ versus -0.45 (-0.31; -0.57), $P < 0.0001$ for the GCS score, $P = 0.017$).

The perspective for the further scientific research is the assessment of the FOUR score prognostic value in patients with SSICH.

Funding

The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University "Optimization of the diagnostic, treatment and rehabilitation approaches in patients with acute and chronic cerebral bloodflow violations", number of state registration 0113U000798 (2013–2017).

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

Information about author:

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

Відомості про автора:

Кузнецов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

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

Надійшла до редакції / Received: 26.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.10.2018

References

- [1] Baratloo, A., Shokravi, M., Safari, S., & Aziz, A. K. (2016). Predictive Value of Glasgow Coma Score and Full Outline of Unresponsiveness Score on the Outcome of Multiple Trauma Patients. *Arch Iran Med*, 19(3), 215–220. doi: 0161903/AIM.0011.
- [2] Bordini, A. L., Luiz, T. F., Fernandes, M., Arruda, W. O., & Teive, H. A. (2010). Coma scales: a historical review. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(6), 930–937. doi: 10.1590/S0004-282X2010000600019.
- [3] Braksick, S. A., Hemphill, J. C., Mandrekar, J., Wijidicks, E. F. M., & Fugate, J. E. (2018). Application of the FOUR Score in Intracerebral Hemorrhage Risk Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27(6), 1565–1569. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.008.
- [4] Bruno, M. A., Ledoux, D., Lambermont, B., Damas, F., Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., et al. (2011). Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness and Glasgow Liege Scale/Glasgow Coma Scale in an intensive care unit population. *Neurocrit Care*, 15(3), 447–453. doi: 10.1007/s12028-011-9547-2.
- [5] Fischer, M., Rüegg, S., Czaplinski, A., Strohmeier, M., Lehmann, A., Tschan, F., et al. (2010). Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*, 14(2), R64. doi: 10.1186/cc8963.
- [6] Gorji, M. A., Gorji, A. M., & Hosseini, S. H. (2015). Which score should be used in intubated patients' Glasgow coma scale or full outline of unresponsiveness? *Int J Appl Basic Med Res*, 5(2), 92–95. doi: 10.4103/2229-516X.157152.
- [7] Hu, Y., Wang, C., Yan, X., Fu, H., & Wang, K. (2017). Prediction of conscious awareness recovery after severe acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 383, 128–134. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.034.
- [8] Jalali, R., & Rezaei, M. (2014). A comparison of the glasgow coma scale score with full outline of unresponsiveness scale to predict patients' traumatic brain injury outcomes in intensive care units. *Crit Care Res Pract*, 2014, 289803. doi: 10.1155/2014/289803.
- [9] Kocak, Y., Ozturk, S., Ege, F., & Ekmekci, H. (2012). A useful new coma scale in acute stroke patients: FOUR score. *Anaesth Intensive Care*, 40(1), 131–136.
- [10] Kramer, A. A., Wijidicks, E. F., Snively, V. L., Dunivan, J. R., Naranjo, L. L., Bible, S., et al. (2012). A multicenter prospective study of interobserver agreement using the Full Outline of Unresponsiveness score coma scale in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 40(9), 2671–2676. doi: 10.1097/CCM.0b013e318258fd88.
- [11] Okasha, A. S., Fayed, A. M., & Saleh, A. S. (2014). The FOUR score predicts mortality, endotracheal intubation and ICU length of stay after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 21(3), 496–504. doi: 10.1007/s12028-014-9995-6.
- [12] Spina, S., Marzorati, C., Vargiolu, A., Magni, F., Riva, M., Rota, M., et al. (2017). Intracerebral hemorrhage in intensive care unit: early prognostication fallacies. A single center retrospective study. *Minerva Anesthesiol.*, 84(5), 572–581. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12225-X.
- [13] Temiz, N. C., Kose, G., Tehli, O., Acikel, C., & Hatipoglu, S. (2018). A Comparison Between the Effectiveness of Full Outline of Unresponsiveness and Glasgow Coma Score at Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *Turk Neurosurg*, 28(2), 248–250. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19504-16.0.
- [14] Wijidicks, E. F., Kramer, A. A., Rohs, T. Jr., Hanna, S., Sadaka, F., O'Brien, J., et al. (2015). Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 43(2), 439–444. doi: 10.1097/CCM.0000000000000707.
- [15] Wijidicks, E. F. (2006). Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev Neurol Dis.*, 3(3), 109–117.
- [16] Wijidicks, E. F., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M., & McClelland, R. L. (2005). Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*, 58(4), 585–593. doi: 10.1002/ana.20611.
- [17] Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39(4), 561–577.

Фізіологічні та потенційно патологічні зміни на ЕКГ у представників плавання різних спортивних кваліфікацій

Є. Л. Михалюк*¹, В. В. Сиволап¹, Л. М. Гунина², Р. В. Головащенко³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна,

³Національний університет державної податкової служби України, м. Ірпінь

Мета роботи – вивчити показники біоелектричної активності міокарда у представників плавання на дистанції від 100 до 400 метрів різних спортивних кваліфікацій у підготовчому періоді тренувального процесу.

Матеріали та методи. На початку підготовчого періоду обстежили 257 спортсменів віком від 11 до 29 років (середній вік – 15,40 ± 0,18 року), які займаються плаванням, мають кваліфікацію від III розряду до ЗМС, змагальна дистанція – 100–400 метрів. Біоелектричну активність міокарда вивчали на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+». Для диференційної діагностики спортсменам з правопередсердним ритмом, міграцією водія ритму (МВР) та змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу (ЗКЧШК) виконали пробу з фізичним навантаженням на велоергометрі – субмаксимальний тест PWC₁₇₀, а спортсменам із синдромом CLC і блокадою передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (БПВГЛНПГ) – ехокардіографію на апараті My Lab Seven (Італія).

Результати. Серед плавців рівня МС–ЗМС порівняно зі спортсменами кваліфікації КМС–1 розряд менше осіб із правопередсердним ритмом і СРРШ; порівняно з плавцями кваліфікації II–III розряд, у них частіше діагностували брадикардію, підвищений вольтаж ЕКГ і ЗКЧШК, рідше – синдром CLC. У плавців кваліфікації КМС–1 розряд порівняно зі спортсменами II–III розряду частіше виявляють підвищений вольтаж ЕКГ, СРРШ, але серед них менше осіб із синдромом CLC та T-infantile.

Висновки. Після фізичного навантаження, а саме субмаксимального тесту PWC₁₇₀ у спортсменів із правопередсердним ритмом і МВР відбувалося відновлення синусового ритму, у спортсменів із ЗКЧШК – нормалізація ЕКГ. У спортсменів із синдромом CLC і БПВГЛНПГ, за даними ехокардіографії, не встановлена дилатація та гіпертрофія серця, а наявність НБПНПГ і СРРШ варто розглядати як особливості ЕКГ.

Ключові слова:

плавці рівня від III розряду до ЗМС, ЕКГ, НБПНПГ, СРРШ, синдром CLC, T-infantile, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 39–43

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155800

*E-mail:

evg.mikhalyuk@gmail.com

Физиологические и потенциально патологические изменения на ЭКГ у представителей плавания различных спортивных квалификаций

Е. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, Л. М. Гунина, Р. В. Головащенко

Цель работы – изучить показатели биоэлектрической активности миокарда у представителей плавания на дистанции от 100 до 400 метров различных спортивных квалификаций в подготовительном периоде тренировочного процесса.

Материалы и методы. В начале подготовительного периода обследовали 257 спортсменов в возрасте от 11 до 29 лет (средний возраст – 15,40 ± 0,18 года), занимающихся плаванием, имеют квалификацию от III разряда до ЗМС, соревновательная дистанция – от 100 до 400 метров. Биоэлектрическую активность миокарда изучали на диагностическом автоматизированном комплексе «Кардио+». Для дифференциальной диагностики спортсменам с правопередсердным ритмом, миграцией водителя ритма (МВР) и изменениями конечной части желудочкового комплекса (ИКЧЖК) проводили пробу с физической нагрузкой на велоэргометре в виде субмаксимального теста PWC₁₇₀, а спортсменам с синдромом CLC и блокадой передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ) – эхокардиографию на аппарате My Lab Seven (Италия).

Результаты. Среди пловцов уровня МС–ЗМС по сравнению с пловцами квалификации КМС–1 разряд меньше лиц с правопередсердным ритмом и СРРЖ; по сравнению с пловцами квалификации II–III разряд, у них чаще диагностируют брадикардию, повышенный вольтаж ЭКГ и ИКЧЖК, реже – синдром CLC. У пловцов квалификации КМС–1 разряд по сравнению со спортсменами II–III разряда чаще выявляют повышенный вольтаж ЭКГ, СРРЖ, однако среди них меньше лиц с синдромом CLC и T-infantile.

Выводы. После физической нагрузки в виде субмаксимального теста PWC₁₇₀ у спортсменов с правопередсердным ритмом и МВР происходило восстановление синусового ритма, у спортсменов с ИКЧЖК – нормализация ЭКГ. У спортсменов с синдромом CLC и БПВЛНПГ по данным эхокардиографии не установлена дилатация и гипертрофия сердца, а наличие НБПНПГ и СРРЖ следует рассматривать как особенности ЭКГ.

Ключевые слова:

пловцы уровня от III разряда до ЗМС, ЭКГ, НБПНПГ, СРРШ, синдром CLC, T-infantile, изменения конечной части желудочкового комплекса.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 39–43

Physiological and potentially pathological ECG changes in swimmers of different sports qualifications

Ye. L. Mykhaliuk, V. V. Syvolap, L. M. Hunina, R. V. Holovashchenko

The purpose of the work. To study the indicators of bioelectric myocardial activity in swimmers for a distance from 100 to 400 meters of different sports qualifications in the preparatory period of the training process.

Materials and methods. At the beginning of the preparatory period, 257 sportsmen aged from 11 to 29 years old (average age 15.4 ± 0.18 years) who were engaged in swimming and their competition distance was from 100 to 400 meters with qualification from category III to MMS were examined. The bioelectric activity of the myocardium was studied using diagnostic automated complex "Cardio+". For differential diagnostics, sportsmen with right atrial ectopic rhythm, wandering pacemaker (WP) and changes

Key words:

swimmers, ECG, IRBBB, SEVR, CLC syndrome, T-infantile, changes in the end part of the ventricular complex.

Zaporozhye medical journal

2019; 21 (1), 39–43

in the end part of the ventricular complex were subjected to an exercise tolerance test on a bicycle ergometer using the method of submaximal exercise PWC₁₇₀ test and sportsmen with CLC syndrome and left anterior fascicular block – to echocardiography using a device My Lab 7 (Italy).

Results. The MS-MMS swimmers differ from the CMS-1 qualification swimmers by less number of individuals with right atrial ectopic rhythm and early repolarization syndrome (ERS); they are more likely to be diagnosed with bradycardia, high ECG voltage and changes in the end part of the ventricular complex, but CLC syndrome is less frequently, compared with the swimmers of II–III qualification category. Swimmers of CMS I qualification are more often diagnosed with high ECG voltage, ERS, but the number of persons with CLC syndrome and T-infantile is less among them in comparison with the sportsmen of II–III category.

Conclusions. After physical activity in the form of a submaximal exercise PWC₁₇₀ test, sportsmen with right atrial ectopic rhythm and WP demonstrated sinus rhythm restoration, and sportsmen with changes in the end part of the ECG ventricular complex showed ECG normalization. Echocardiography revealed neither heart dilatation no hypertrophy in the sportsmen with CLC syndrome and left anterior fascicular block, and the presence of incomplete right bundle branch block and ERS should be considered as the ECG features in this category of sportsmen.

Триває дискусія щодо доцільності виконання ЕКГ спортсменам для скринінгу. American Heart Association не рекомендує робити ЕКГ у стані спокою всім спортсменам через низьку чутливість і специфічність методу, фіксуючи велику кількість хибнопозитивних результатів, що збільшують кінцеву вартість діагностики потенційно життєвозагрозливих захворювань [9]. Незважаючи на це, спортивні лікарі більшості країн Європи вважають ЕКГ важливим методом діагностики порушення ритму серця та провідності. Зокрема, European Society of Cardiology спільно з Міжнародним олімпійським комітетом [8] рекомендують алгоритм кардіологічного скринінгу спортсменів, обов'язковою частиною якого є ЕКГ. Група іспанських дослідників вважає «важливим і необхідним реєстрацію ЕКГ усім спортсменам для виявлення проблем, що призводять до раптової серцевої смерті, і вартість обстеження ЕКГ не повинна бути перешкодою для попереднього скринінгу перед змаганнями, оскільки відсутність порушень на ЕКГ є не тільки додатковою гарантією високого функціонального стану спортсмена, але і в ряді випадків – врятованого життя» [7]. Переконані, що ЕКГ-контроль необхідний не тільки перед змаганнями, але й обов'язково на початковому етапі відбору у спорт та на всіх етапах навчально-тренувального процесу.

У 2010 р. група вчених на чолі з D. Corrado [5] запропонувала рекомендації, в яких розрізняють фізіологічні, потенційно патологічні зміни на ЕКГ спортсмена, що пов'язані та не пов'язані із заняттями спортом. Фізіологічними змінами у спортсменів за відсутності додаткових клініко-анамнестичних даних автори вважали синусову брадикардію, синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ), неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ), АВ-блокаду 1 ступеня та ізольовані вольтажні критерії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Опубліковано роботу [6], в якій автори додають 5 пунктів змін ЕКГ у спортсменів, які не потребують додаткового обстеження: ювенільний тип ЕКГ, специфічні зміни електричної активності осіб із темним кольором шкіри, синусову аритмію, ектопічний передсердний ритм або ритм АВ-з'єднання, АВ-блокаду II ступеня типу Mobitz I.

Крім того, у критерії ЕКГ спортсмена внесено низку змін, уточнень, що враховують особливості електрофізіологічного ремоделювання міокарда спортсмена. Зокрема, ювенільною вважають інверсію зубця Т у відведеннях V1–V3 у спортсменів віком до 16 років включно;

синусову брадикардію вважають звичною, якщо ЧСС не менше ніж 30 уд/хв, критерії НБПНПГ допускають розширення комплексу QRS до 0,14 мс включно, а АВ-блок 1 ступеня вважають звичним, коли тривалість інтервалу PQ не перевищує 0,40 с [2].

Слід відзначити: робіт, що присвячені вивченню ЕКГ-показників у плавців, незважаючи на багаторічні дослідження, здавалося б, рутинної, але доволі чутливої методики, якою є електрокардіографія, в доступній нам науковій спортивно-медичній літературі не виявили, що й обґрунтовує актуальність дослідження.

Мета роботи

Вивчити показники біоелектричної активності міокарда у представників плавання на дистанції від 100 до 400 метрів різної спортивної кваліфікації в підготовчому періоді тренувального процесу.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні на початку підготовчого періоду обстежили 257 спортсменів віком від 11 до 29 років (середній вік – 15,40 ± 0,18 року), які займаються плаванням, мають кваліфікацію від III розряду до заслуженого майстра спорту (ЗМС), змагальна дистанція – від 100 до 400 метрів.

Біоелектричну активність міокарда вивчали на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+». Для диференційної діагностики спортсменам із правопередсердним ритмом, МВР і ЗКЧШК виконали пробу з фізичним навантаженням на велоергометрі – субмаксимальний тест PWC₁₇₀, а спортсменам із синдромом CLC і БПВГЛНПГ – ехокардіографію на апараті My Lab Seven (Італія). Результати статистично опрацювали з використанням програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), застосовуючи параметричні методи. Величини наведені у вигляді середнього значення (M) ± стандартна помилка середнього (m). Статистично значущими прийнято відмінності показників за величиною рівня вірогідності p, що не перевищує 0,05.

Результати

Із загальної кількості обстежених у 225 (87,5 %) зафіксували правильний синусовий ритм, у 30 (11,7 %) – правопередсердний ритм, у 2 (0,8 %) – МВР. Синусову

циклічну (дихальну) аритмію виявили у 27 (10,5 %) плавців. Достатній вольтаж ЕКГ встановили у 239 (93,0 %) спортсменів, у 18 (7,0 %) – підвищений. Найбільша кількість плавців була з вертикальною позицією електричної осі серця – 84 (32,7 %), нормальне положення – у 81 (31,5 %), напіввертикальна позиція – у 67 (26,1 %), відхилена вісь серця праворуч – у 13 (5,1 %), напівгоризонтальна – у 7 (2,7 %), у 5 – (1,9 %) – горизонтальне положення осі серця. Синусова брадикардія діагностована у 118 (45,9 %) спортсменів, у 124 (48,3 %) – ЧСС у межах 61–79 уд/хв, у 15 (5,8 %) – ЧСС дорівнювала 80 уд/хв і більше.

Зміни на ЕКГ були у 257 (100,0 %) плавців, у 66 (25,7 %) – більше однієї. Відповідно, плавців, які мають по 3 зміни на ЕКГ, було 7 (2,7 %), 2 (0,8 %) осіб із НБПНПГ + СРРШ + синдром CLC, по 1 (по 0,4 %) спортсмену зі ЗКЧШК + МВР + СРРШ, ЗКЧШК + СРРШ + правопередсердний ритм, ЗКЧШК + СРРШ + синдром CLC, СРРШ + правопередсердний ритм + T-infantile та СРРШ + правопередсердний ритм + НБПНПГ. По 2 феномени ЕКГ було у 59 плавців: СРРШ + НБПНПГ (n = 19), СРРШ + правопередсердний ритм (n = 15), СРРШ + синдром CLC (n = 7), ЗКЧШК + НБПНПГ (n = 6), ЗКЧШК + СРРШ (n = 4), правопередсердний ритм + НБПНПГ (n = 2), правопередсердний ритм + ЗКЧШК (n = 2), СРРШ + МВР (n = 1), СРРШ + T-infantile (n = 1), НБПНПГ + синдром CLC (n = 1) та НБПНПГ + T-infantile (n = 1).

Найбільша кількість змін на ЕКГ була у спортсменів із СРРШ – 164 (63,8 %), НБПНПГ – 45 (17,5 %), правопередсердним ритмом – 30 (11,7 %) плавців, ЗКЧШК – 21 (8,2 %), синдромом CLC – 15 (5,8 %), T-infantile – в 9 (3,5 %), МВР – у 2 (0,8 %), БПВГЛНПГ – в 1 (0,4 %).

Для з'ясування багаторічних тренувальних і змагальних навантажень на показники ЕКГ плавців поділили на групи. У першу групу включили 71 спортсмена рівня майстер спорту (МС)–ЗМС, у другу – 109 плавців кваліфікації кандидат у майстри спорту (КМС)–I розряд, у третю – 77 спортсменів кваліфікації II–III розряд.

Серед представників I групи (середній вік – $18,35 \pm 0,32$ року) правильний ритм серця виявили у 67 (94,4 %), правопередсердний ритм – у 3 (4,2 %) і в одного (1,4 %) плавця була МВР. Синусову циклічну (дихальну) аритмію виявили у 4 (5,6 %) спортсменів. Достатній вольтаж зафіксували у 65 (91,5 %) представників плавання, у 6 (8,5 %) вольтаж був збільшений. З нормальним і вертикальним положенням осі серця були по 24 (по 33,8 %) спортсмени, 18 (25,4 %) мали напіввертикальну позицію серця, 3 (4,2 %) – горизонтальну, у 2 (2,8 %) осіб електрична вісь серця відхилена праворуч. Синусову брадикардію зафіксували у 41 (57,8 %) плавця, ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 28 (39,4 %), ЧСС становила 80 уд/хв і більше у 2 (2,8 %) спортсменів.

ЕКГ зі змінами виявлена в усіх плавців рівня МС–ЗМС (n = 71), в 1 із них – із двома змінами. Найчастіше у плавців першої групи діагностували СРРШ – у 41 (57,8 %), НБПНПГ – у 16 (22,5 %), осіб зі змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу було 9 (12,7 %), з правопередсердним ритмом – 3 (4,2 %), синдром CLC виявили у 2 (2,8 %), в 1 (1,4 %) плавця – МВР.

Серед представників плавання кваліфікації КМС–I розряд (середній вік – $15,34 \pm 0,14$ року) правильний

синусовий ритм виявили у 92 (84,4 %), правопередсердний ритм – у 16 (14,7 %), МВР – в 1 (0,9 %) спортсмена. Синусову циклічну (дихальну) аритмію діагностували у 15 (13,8 %) плавців. Достатній вольтаж зафіксували в 98 (90,0 %), підвищений – в 11 (10,0 %) спортсменів. У більшості плавців була вертикальна позиція осі серця – 39 (35,8 %), у 37 (33,9 %) – нормальне положення осі серця, 26 (23,9 %) спортсменів із напіввертикальним положенням, у 4 (3,7 %) електрична вісь серця відхилена праворуч, у 3 (2,7 %) плавців виявили напівгоризонтальне положення осі серця. Синусову брадикардію зафіксували у 49 (45,0 %) осіб, ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 54 (49,5 %), ЧСС, що становила 80 уд/хв і більше, у 6 (5,5 %) спортсменів.

ЕКГ зі змінами виявлена в усіх плавців кваліфікації КМС–I розряд, у деяких із них було по декілька змін, тому їхня загальна кількість становила 133. Найбільша кількість плавців із феноменом СРРШ – 84 (77,1 %), осіб із НБПНПГ було 19 (17,4 %), з правопередсердним ритмом – 16 (14,7 %), ЗКЧШК – 9 (8,3 %) спортсменів, із синдромом CLC – 3 (2,7 %), по одному плавцю (по 0,9 %) були з T-infantile та МВР.

Серед представників плавання третьої групи (середній вік – $12,72 \pm 0,20$ року) правильний синусовий ритм виявили в 66 (85,7 %), правопередсердний ритм – 11 (14,3 %) спортсменів. Синусова циклічна (дихальна) аритмія виявлена у 8 (10,4 %) плавців. Достатній вольтаж ЕКГ встановили у 76 (98,7 %), збільшений – в 1 (1,7 %) плавця. У плавців цієї групи частіше діагностували напіввертикальну позицію серця – 23 (29,9 %), вертикальна позиція визначена у 21 (27,3 %), нормальне положення електричної осі серця – у 20 (25,9 %), електрична вісь серця, що відхилена праворуч, – у 7 (9,1 %), напівгоризонтальна позиція – у 4 (5,2 %), горизонтальна – у 2 (2,6 %) спортсменів. Синусова брадикардія виявлена у 28 (36,4 %), ЧСС у межах 61–79 уд/хв – у 42 (54,5 %), ЧСС, що становила 80 уд/хв і більше, у 7 (9,1 %) плавців.

Зміни на ЕКГ були в усіх плавців, а в деяких спортсменів таких змін було кілька. Найбільша кількість спортсменів мала СРРШ – 39 (50,6 %), правопередсердний ритм – 11 (14,3 %), по 10 (по 13,0 %) осіб були з синдромом CLC та НБПНПГ, у 8 (10,4 %) зареєстровано T-infantile, у 3 (3,9 %) – ЗКЧШК, в 1 (1,3 %) – БПВГЛНПГ.

Обговорення

Отже, правильний синусовий ритм вірогідно частіше виявляли у плавців рівня МС–ЗМС порівняно з плавцями кваліфікації КМС–I розряд ($p = 0,041$), але відмінності між групами МС–ЗМС і КМС–I розряд зі спортсменами II–III розряду були невірогідні: $p = 0,079$ та $p = 0,807$ відповідно. Правопередсердний ритм вірогідно частіше зафіксований у спортсменів кваліфікації КМС–I розряд порівняно з плавцями групи МС–ЗМС ($p = 0,025$) та кваліфікації II–III розряд ($p = 0,035$). Плавців з МВР було по 1 (1,4 %) рівня МС–ЗМС та кваліфікації КМС–I розряд (0,9 %, $p = 0,753$). За даними А. А. Усманходжаєвої та співавт. [4], серед 25 плавців віком 7–16 років із невідомою кваліфікацією осіб з міграцією водія ритму було 4,0 %. Кількість плавців із синусовою циклічною (дихальною) аритмією в першій групі становила 4

(5,6 %), другий – 15 (13,8 %), в третій – 8 (10,4 %), була зівставна. Нормальний вольтаж ЕКГ вірогідно частіше визначали у плавців кваліфікації II–III розряд порівняно зі спортсменами рівня МС–ЗМС ($p = 0,039$) та КМС–1 розряд ($p = 0,017$), але серед перших було менше осіб із підвищеним вольтажем ЕКГ порівняно з групою МС–ЗМС ($p = 0,039$) та КМС–1 розряд ($p = 0,017$). Серед плавців рівня МС–ЗМС і КМС–1 розряд не було статистичної різниці за кількістю осіб із нормальним і підвищеним вольтажем ЕКГ – $p = 0,736$ та $p = 0,736$ відповідно. Плавців зі знизеним вольтажем ЕКГ у групах дослідження не було. Процентне співвідношення плавців із нормальним, напіввертикальним, вертикальним положенням електричної осі серця та відхиленням осі серця праворуч у групах статистично не відрізнялося. Кількість плавців із горизонтальною позицією осі серця у групі МС–ЗМС і II–III розряд, а також з напівгоризонтальною позицією у групі КМС–1 розряд і II–III розряд була майже зівставна – $p = 0,589$ та $p = 0,375$ відповідно. Плавців, у яких електрична вісь серця була відхилена ліворуч, не було.

Синусову брадикардію частіше виявляли у плавців рівня МС–ЗМС порівняно з групою плавців кваліфікації II–III розряд ($p = 0,009$), але відмінності між групами МС–ЗМС і КМС–1 розряд, а також КМС–1 розряд і II–III розряд були невірогідні – $p = 0,093$ та $p = 0,241$ відповідно. Порівняння плавців, які мають ЧСС у межах 61–79 уд/хв та 80 уд/хв і більше, показало відсутність вірогідних відмінностей між групами.

На ЕКГ плавців виявляли відхилення: НБПНПГ, синдром CLC, СРРШ, ЗКЧШК і T-infantile. Найбільша кількість спортсменів із НБПНПГ була серед плавців рівня МС–ЗМС – 16 (22,5 %), але вона вірогідно не відрізнялася від спортсменів кваліфікації КМС–1 розряд і II–III розряд. Плавців із синдромом CLC статистично більше було у групі II–III розряду порівняно зі спортсменами рівня МС–ЗМС ($p = 0,023$) та КМС–1 розряд ($p = 0,006$). Серед плавців кваліфікації КМС–1 розряд була найбільша кількість із СРРШ порівняно з групою рівня МС–ЗМС ($p = 0,005$) та II–III розряд ($p = 0,0002$); між групами МС–ЗМС та II–III розряд відмінностей не було ($p = 0,386$).

Для порівняння отриманих даних наводимо результати, що одержали А. А. Усманходжаєва та співавт. [4]: у 25 плавців віком 7–16 років із невідомою кваліфікацією СРРШ діагностовано у 20 %. Дослідження даних ЕКГ, виконане О. Н. Котцовою та І. Н. Крайновою [1] серед плавців чоловічої статі рівня від 1 розряду до МС, показало: синусову брадикардію виявляють у 37,3 %, НБПНПГ – у 3,6 %, синдром CLC – у 4,8 % випадків.

У плавців рівня МС–ЗМС порівняно зі спортсменами кваліфікації II–III розряд частіше діагностували ЗКЧШК ($p = 0,05$), відмінності серед плавців рівня МС–ЗМС і КМС–1 розряд, а також між КМС–1 розряд і II–III розряд мали невірогідний характер: $p = 0,337$ та $p = 0,229$ відповідно.

Відомо, що T-infantile частіше виявляють у дітей і підлітків віком до 14 років у вигляді негативних, двофазних і двогорбих зубців Т у правих грудних відведеннях. Ці зміни в юних спортсменів є варіантом норми і не мають нічого спільного з ЕКГ-проявами кардіоміопатії внаслідок хронічного фізичного перенапруження [3].

Серед наших плавців осіб із феноменом T-infantile було більше у групі II–III розряд порівняно з плавцями КМС–1 розряд ($p = 0,003$), закономірно, що серед плавців рівня МС–ЗМС таких осіб не було.

Висновки

1. Вважаємо доцільним аналіз ЕКГ-показників у спортсменів проводити, враховуючи вид спорту, спеціалізацію, період тренувального процесу, спортивну кваліфікацію, вік і стать.

2. У групі плавців рівня МС–ЗМС порівняно зі спортсменами кваліфікації КМС–1 розряд частіше діагностували синусовий ритм ЕКГ ($p = 0,041$), рідше – правопередсердний ритм ($p = 0,025$) та СРРШ ($p = 0,005$); порівняно з плавцями кваліфікації II–III розряд у них частіше виявляли брадикардію ($p = 0,009$), підвищений вольтаж ЕКГ ($p = 0,039$) та ЗКЧШК ($p = 0,05$), рідше – нормальний вольтаж ЕКГ ($p = 0,039$) і синдром CLC ($p = 0,023$).

3. У плавців кваліфікації КМС–1 розряд порівняно зі спортсменами II–III розряду частіше виявляють підвищений вольтаж ЕКГ ($p = 0,017$), СРРШ ($p = 0,0002$), але серед них менше осіб із нормальним вольтажем ЕКГ ($p = 0,017$), синдромом CLC ($p = 0,006$) і T-infantile ($p = 0,003$).

4. Після фізичного навантаження – субмаксимального тесту PWC_{170} – у спортсменів із правопередсердним ритмом і МВР відбувалося відновлення синусового ритму, у спортсменів зі ЗКЧШК – нормалізація ЕКГ. У спортсменів з синдромом CLC і БПВГЛНПГ за даними ехокардіографії не встановлена дилатація і гіпертрофія серця, а наявність НБПНПГ і СРРШ слід розглядати як особливості ЕКГ.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити дослідження, що стосуються вивчення особливостей електрокардіографічних показників у представників інших видів спорту, враховуючи стать, спортивну кваліфікацію, вік.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Михалюк Є. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3607-7619

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гуніна А. М., д-р біол. наук, професор, зав. каф. біології людини і тварин, Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна.

Головащенко Р. В., канд. наук із фізичного виховання і спорту, доцент каф. фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Національний університет державної податкової служби України, м. Ірпінь.

Сведения об авторах:

Михалюк Е. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гунина Л. М., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. биологии человека и животных, Сумский государственный педагогический университет имени А. С. Макаренко, Украина.

Головащенко Р. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физического воспитания, спорта и здоровья человека, Национальный университет государственной налоговой службы Украины.

Information about authors:

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hunina L. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human and Animals Biology, Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko, Ukraine.

Holovashchenko R. V., PhD in Physical Education and Sport, Associate Professor of the Department of Physical Education, Sport and Human Health, National University of the State Tax Service of Ukraine, Irpin.

- [3] Skuratova, N. A. (2016). Sindrom rannej repolarizacii zheludochkov u detej i podrostkov: diagnosticheskiy algoritm pri dopuske k fizicheskim nagruzkam [Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 4(50), 96–100. [in Russian].
- [4] Usmankhodzhaeva, A. A., Taraleva, T. A., & Bagirova, A. K. (2017). Narusheniya serdechnogo ritma u sportsmenov [Heart rhythm disorders in athletes]. "SportMed-2017". Proceedings of the 12th International Scientific Conference. (P. 144–145). Moscow. [in Russian].
- [5] Corrado, D., Pelliccia, A., Heidbuchel, H., Sharma, S., Link, M., Basso, C., et al. (2010). Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.*, 31(2), 243–259. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473.
- [6] Drezner, J. A., Sharma, S., Baggish, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M., et al. (2017). International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.*, 51(9), 704–731. doi: 10.1136/bjsports-2016-097331.
- [7] Hevia, A. C., Fernández, M. M., Palacio, J. M., Martín, E. H., Castro, M. G., & Reguero, J. J. (2011). ECG as a part of the preparticipation screening programme: an old and still present international dilemma. *Br. J. Sports Med.*, 45(10), 776–779. doi: 10.1136/bjism.2009.063958.
- [8] Ljungqvist, A., Jenoure, P. J., Engebretsen, L., Alonso, J. M., Bahr, R., Clough, A. F., et al. (2009). The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. *Clin. J. Sport Med.*, 19(5), 347–365. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181b7332c.
- [9] Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M., & Mueller, F. O. (2009). Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*, 119(8), 1085–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.

Надійшла до редакції / Received: 26.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2018

Список літератури

- [1] Котцова О.Н. Нарушения ритма сердца в спорте / О.Н. Котцова, И.Н. Крайнова // Потенциал современной науки. – 2017. – №2(28). – С. 43–45.
- [2] Привычные изменения ЭКГ спортсмена – современный подход / В.И. Павлов, А.В. Пачина, Д.Н. Коледова и др. // Медицинский алфавит – 2017. – Т. 1. – №14(351). – С. 21–26.
- [3] Скуратова Н.А. Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и подростков: диагностический алгоритм при допуске к физическим нагрузкам / Н.А. Скуратова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №4(50). – С. 96–100.
- [4] Усманходжаева А.А. Нарушения сердечного ритма у спортсменов / А.А. Усманходжаева, Т.А. Таралева, А.К. Багирова // Спорт-Мед-2017: Сборник материалов XII Международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений (Москва, 7–8 декабря 2017 г.). – М., 2017. – С. 144–145.
- [5] Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete / D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel, et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 243–259.
- [6] International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes / J.A. Drezner, S. Sharma, A. Baggish, et al. // *Br. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 1. – Issue 9. – P. 704–731.
- [7] ECG as a part of the preparticipation screening programme: an old and still present international dilemma / A.C. Hevia, M.M. Fernandez, J.M. Palacio, et al. // *Br. J. Sports Med.* – 2011. – Vol. 45. – Issue 10. – P. 776–779.
- [8] The International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Periodic Health Evaluation of Elite Athletes / A. Ljungqvist, P.J. Jenoure, L. Engebretsen, et al. // *Clin. J. Sport Med.* – 2009. – Vol. 19. – Issue 5. – P. 347–365.
- [9] Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006 / B.J. Maron, J.J. Doerer, T.S. Haas, et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – Issue 8. – P. 1085–1092.

References

- [1] Kottsova, O. N., & Krainova, I. N. (2017). Narusheniya ritma serdca v sporte [Heart rhythm disturbances in sports]. *Potencial sovremennoj nauki*, 2(28), 43–45. [in Russian].
- [2] Pavlov, V. I., Pachina, A. V., Koledova, D. N., Ivanova, Yu. M., Gvinianidze, M. V., Rezepov, A. S., et al. (2017). Privychnye izmeneniya E'KG sportsmena – sovremenniy podhod [The usual changes in the ECG of the athlete – a modern approach]. *Medicinskij alfavit*, 1, 14(351), 21–26. [in Russian].

Зміни вмісту інгібітора активатора плазміногена 1 типу у плазмі крові у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від маси тіла та генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1

О. О. Потапов¹, О. П. Кмыта*¹, О. О. Циндренко², М. П. Хавро¹, Т. В. Березний¹,
І. О. Карпеко¹

¹Медичний інститут Сумського державного університету, Україна, ²КУ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», Україна

Ключові слова:

ЧМТ, PAI-1, генетичний поліморфізм, ожиріння.

Запорізький

медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 44–48

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155802

*E-mail:

alex_kmyta@ukr.net

Мета роботи – вивчення зв'язку між вмістом інгібітора активатора плазміногена 1 типу (PAI-1) плазми крові у хворих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і масою тіла та генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у динаміці лікування.

Матеріали та методи. Проаналізували стан системи гемостазу у 200 пацієнтів із ЧМТ шляхом вивчення зв'язку між концентрацією PAI-1 плазми крові та масою тіла й -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Для статистичного опрацювання результатів дослідження використовували ліцензійну версію програми SPSS Statistics 17. Також використали кластерний аналіз, метод к-середніх, мірою відстані була Евклідова відстань.

Результати. Здійснили кластеризацію хворих залежно від вмісту PAI-1 у плазмі крові на 1, 7 та 14 добу від часу травми. Усіх пацієнтів поділили на 3 кластери відповідно до динаміки змін концентрації PAI-1 плазми крові. До першого кластера належали пацієнти, в яких середня концентрація PAI-1 протягом дослідження залишалася в межах норми. До другого кластера ввійшли пацієнти, в яких на момент отримання травми концентрація PAI-1 була суттєво підвищена, але мала тенденцію до швидкого зниження і на 14 добу майже нормалізувалася. До третього кластера належали пацієнти, в яких концентрація PAI-1 у плазмі крові після отримання травми була суттєво підвищена та залишалася на високих рівнях протягом 14 діб. Шляхом статистичного аналізу результатів дослідження встановили зв'язок між підвищенням вмісту PAI-1 і наявністю генотипів 4G/4G, 4G/5G і надлишкової маси тіла або ожиріння. Виявили збереження підвищеної концентрації PAI-1 у динаміці лікування хворих із генотипами 4G/4G і 4G/5G і надлишковою масою тіла або ожирінням.

Висновки. Доведений зв'язок надмірної маси тіла й генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 із вмістом PAI-1 плазми крові у хворих із черепно-мозковою травмою.

Ключевые слова:

ЧМТ, PAI-1, генетический полиморфизм, ожирение.

Запорожский

медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 44–48

Изменения содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови у больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от массы тела и генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1

А. А. Потапов, А. П. Кмыта, А. А. Циндренко, М. П. Хавро, Т. В. Березний, И. А. Карпеко

Цель работы – изучение связи между уровнем ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) в плазме крови у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и массой тела и генотипом по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 в динамике лечения.

Материалы и методы. Проанализировали состояние системы гемостаза у 200 пациентов с ЧМТ путем изучения связи между уровнем PAI-1 в плазме крови, массой тела и -675 4G/5G полиморфизмом гена PAI-1. Для статистической обработки результатов исследования использовали лицензионную версию программы SPSS Statistics 17. Также использовали кластерный анализ, метод к-средних, мерой расстояния служило Евклидово расстояние.

Результаты. Проведена кластеризация больных в зависимости от содержания PAI-1 в плазме крови на 1, 7 и 14 сутки с момента травмы. Всех пациентов поделили на 3 кластера. К первому кластеру отнесены пациенты, у которых средняя концентрация PAI-1 в ходе исследования оставалась в пределах нормы. Во второй кластер вошли пациенты, у которых на момент получения травмы концентрация PAI-1 была значительно повышена, однако имела тенденцию к быстрому снижению и на 14 сутки почти нормализовалась. К третьему кластеру относятся пациенты, у которых концентрация PAI-1 в плазме крови после получения травмы была значительно повышена и оставалась на высоких уровнях в течение 14 суток. Благодаря статистической обработке полученных результатов исследования установлена связь между повышением уровня PAI-1 и наличием генотипов 4G/4G, 4G/5G и избыточной массы тела или ожирения у пациентов. Обнаружено сохранение повышенного уровня PAI-1 в динамике лечения больных с генотипами 4G/4G и 4G/5G и избыточной массой тела или ожирением.

Выводы. Доказана связь избыточной массы тела и -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 с уровнем ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови у больных с черепно-мозговой травмой.

Key words:

CCT, PAI-1, the -675 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene, obesity.

Zaporozhye

medical journal 2019; 21 (1), 44–48

Changes in the plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with craniocerebral trauma depending on body weight and PAI-1 -675 4G/5G gene polymorphism

O. O. Potapov, O. P. Kmyta, O. O. Tsyndrenko, M. P. Khavro, T. V. Bereznyi, I. O. Karpeko

Purpose. To study the association between the plasma level of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and both body weight and PAI-1 -675 4G/5G gene polymorphism in patients with craniocerebral trauma (CCT) over the treatment course.

Materials and methods. The hemostasis system state was analyzed in 200 patients with CCT by studying the association between the plasma level of PAI-1 and both body weight and -675 4G/5G polymorphism of the PAI-1 gene. For statistical processing of the obtained study results, a licensed version of the SPSS Statistica 17 program was used. K-means cluster analysis was also performed; the Euclidean distance was used as the distance measure.

Results. Clustering of patients was performed depending on the plasma PAI-1 content on days 1, 7 and 14 after trauma. All patients were distributed into 3 clusters. Thus, the first cluster included patients with the average PAI-1 concentration within the normal range during the study. The second cluster included patients who presented significantly increased PAI-1 concentration at the time of an injury, which tended to decrease rapidly and almost normalized by day 14. The third cluster consisted of patients with significantly increased plasma concentration of PAI-1 following an injury with the tendency to remain at a high level for 14 days. Due to statistical processing of the study results, an association between an increase in PAI-1 level and both the 4G/4G, 4G/5G genotypes and overweight or obesity in patients was found. Increased levels of PAI-1 were observed in overweight or obese patients with the 4G/4G and 4G/5G genotypes over the course of treatment.

Conclusions. The association between both overweight and -675 4G/5G polymorphism of the PAI-1 gene and plasma level of plasminogen activator inhibitor type-1 in patients with traumatic brain injury has been proven.

Травматичні ушкодження головного мозку (ГМ) становлять майже 30–40 % від загальної структури травм і посідають перше місце за показниками летальності та інвалідизації пацієнтів працездатного віку [1]. Щороку кількість випадків черепно-мозкової травми (ЧМТ) становить 2–7 на 1000 осіб. За тяжкістю ушкоджень ЧМТ легкого ступеня мають 85–90 % травмованих, середнього ступеня тяжкості – 5–10 %, пацієнти з тяжкою ЧМТ – майже 5 % [2,5]. Щороку в Україні внаслідок ЧМТ гине майже 11 тисяч осіб, що становить у середньому 2,4 особи на 10 тисяч населення, із них майже 55 % помирають на догоспітальному етапі, 41 % – на госпітальному [3,4]. Одним із факторів ризику, що відіграють роль у загибелі пацієнтів, є порушення системи гемостазу [6]. За даними гістологічних досліджень, найчастіше виявляють розлади кровопостачання ГМ за ішемічним типом [10]. Однією з основних ланок патогенезу ішемії мозкової тканини є підвищене тромбоутворення в судинах ГМ, що зумовлено розладами фібринолітичної системи [8,10]. Доведено [7], що при ЧМТ у плазмі крові потерпілих виявляють підвищений вміст інгібітора активатора плазміногена 1 типу (plasminogen activator inhibitor – PAI-1), який є одним з основних компонентів фібринолітичної системи крові. Відомо, що більша частина PAI-1, який циркулює у крові, виробляється жировою тканиною [9]. Рівень PAI-1 підвищений у людей з ожирінням, доведена пряма кореляція між його концентрацією та показниками індексу маси тіла (ІМТ), що не залежить від статі, віку [9]. Зміни рівня PAI-1 у плазмі можуть бути зумовлені генетичними змінами, як-от -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Доволі детально проаналізовано поширеність поліморфних варіантів генів, що кодують компоненти системи згортання, фібринолізу, ендотеліальної функції та запалення та пов'язані з ішемічними ускладненнями перебігу травматичних ушкоджень, інсульт [7].

Мета роботи

Вивчення зв'язку між вмістом PAI-1 плазми крові у хворих із ЧМТ і масою тіла та генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у динаміці лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 200 пацієнтів із ЧМТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в нейрохірургічному відділенні

КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» у 2010–2014 роках. Усі хворі підписали інформовані згоди на участь у дослідженні. Чоловіків було 159 (79,5 %), жінок – 41 (20,5 %). Більшість – 157 (78,5 %) хворих були молодого та зрілого віку (від 21 до 44 років), 43 (21,5 %) – середнього віку (від 45 до 59 років). Усі пацієнти отримали лікування, що стандартизоване за протоколами й рекомендаціями [2–4]. Залежно від тяжкості стану хворих поділили на 2 категорії: пацієнти з легкою черепно-мозковою травмою (ЛЧМТ) – 81 (40,5 %), з тяжкою (ТЧМТ) – 119 (59,5 %). Під час антропометричного обстеження визначали масу тіла та зріст з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), кг/м², за формулою Кетле: маса тіла (кг)/зріст² (м²). Значення ІМТ від 18 кг/м² до 24,9 кг/м² вважали нормальною масою тіла, ІМТ від 25 кг/м² до 29,9 кг/м² – як надлишкову, ІМТ понад 30 кг/м², – як ожиріння. Загальну кількість хворих за показниками ІМТ поділили на 3 групи: з нормальною масою тіла – 130 (65 %), з підвищеною – 32 (16 %), з ожирінням – 38 (19 %). Маса тіла вимірювали під час госпіталізації. Залежно від генотипу пацієнтів також поділили на 3 групи: перший (4G/4G) генотип мали 51 (25,5 %) особа, другий (4G/5G) і третій (5G/5G) генотипи – 88 (44,0 %) та 61 (30,5 %) відповідно. За даними дослідження вибірки пацієнтів, розподіл алелів і генотипів у групах порівняння не мав статистично значущих відхилень від очікуваних за генетико-популяційним законом величин ($\chi^2 = 2,32$, $p = 0,13$, що показують відхилення у групі від рівноваги Харді–Вайнберга).

Інгібітор активатора плазміногена 1 типу (PAI-1) визначали на 1, 7 та 14 добу в умовах сертифікованої клініко-діагностичної лабораторії ПП «Флорис-С» (м. Суми), яка акредитована відповідно до вимог ДСТУ ISO/IEC 001415:2009. Для визначення кількості PAI-1 використовували імуноферментний набір «PAI-1 Antigen ELISA Kit» (Technoclon, Austria), № TC 12075, методика 06/2010) та аналізатор-фотометр імуноферментний «Immunochem-2100».

Визначення -675 4G/5G (rs 1799768) алельного поліморфізму промотора гена PAI-1 виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом фрагментів ДНК, що одержали за допомогою відповідних рестриктаз у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету. ПЛР виконали в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems, USA).

Для змінних інтервальної (кількісної) шкали, що підпорядковувалися нормальному розподілу величин, визначали середню арифметичну варіаційного ряду (M), а також розраховували середню похибку середньої арифметичної (m). Для порівняння незалежних вибірок за окремими змінними (номінальні та порядкові) з невеликою кількістю категорій використовували таблиці спряженості та розраховували χ^2 Пірсона. Для дослідження значущості відмінностей між середніми значеннями декількох груп даних (групи з різними генотипами) використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA – analysis of variance) з критерієм Фішера (F). Відмінність вважали вірогідною, якщо значущість випадкової різниці не перевищувала 0,05 ($p < 0,05$).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою ліцензійної версії програми SPSS Statistics 17. Також використовували кластерний аналіз, методом k -середніх, мірою відстані слугувала Евклідова відстань.

Результати

Кластеризацію хворих виконали залежно від вмісту PAI-1 у плазмі крові на 1, 7 та 14 добу від моменту травми. Поділили всіх пацієнтів на 3 кластери, оскільки при такій кількості кластери максимально відрізняються. Під час формування кластерів не включили 17 пацієнтів із ТЧМТ, які загинули протягом перших 14 днів. Розподіл кластерів залежно від вмісту PAI-1 плазми крові в пацієнтів із ЧМТ у динаміці дослідження наведені на *рис. 1*.

Отже, до першого кластера належать пацієнти, в яких середня концентрація PAI-1 протягом дослідження залишалася в нормі.

Загальна кількість хворих цього кластера – 44 (24 % від загальної кількості пацієнтів). Серед них усі пацієнти мали ЛЧМТ. За ІМТ пацієнтів поділили так: 34 (77,27 % від кількості осіб, що ввійшли до цього кластера) мали

нормальну масу тіла, 9 (20,46 %) – підвищену масу тіла, 1 (2,27 %) – ожиріння. Середня концентрація PAI-1 залежно від ІМТ і доби після отримання ЧМТ показана в *таблиці 1*.

За генотипом групи з нормальною масою тіла поділили так: генотип 4G/4G – 11 (25,00 %) осіб цього кластера, генотип 4G/5G – у 13 (29,55 %), генотип 5G/5G – в 10 (22,70 %) осіб. Серед пацієнтів із підвищеною масою тіла генотип 4G/4G мали 4 (9,10 %), генотип 4G/5G – 2 (4,55 %), генотип 5G/5G – 3 (6,80 %) пацієнти. Генотип 5G/5G мав 1 пацієнт (2,30 %) з ожирінням.

До другого кластера належать пацієнти, в яких на момент отримання травми концентрація PAI-1 була суттєво підвищена, але мала тенденцію до швидкого зниження і на 14 добу майже нормалізувалась.

Загальна кількість хворих другого кластера – 85 (46,5 % від загальної кількості). Серед них 23 (27,1 %) мали ЛЧМТ, а 62 (72,9 %) – ТЧМТ. Серед хворих із ЛЧМТ нормальна маса тіла в 10 (11,76 %), підвищена маса тіла – в 6 (7,06 %), ожиріння – в 7 (8,24 %). У хворих із ТЧМТ нормальна маса тіла була в 47 (55,29 %) осіб, підвищена маса тіла – в 9 (10,59 %), ожиріння – 6 (7,06 %). У *таблиці 2* наведено поділ пацієнтів другого кластера за концентрацією PAI-1 у плазмі крові в різних групах за показником ІМТ на 1, 7 та 14 добу.

Серед 10 пацієнтів із ЛЧМТ і нормальною масою тіла генотип 4G/4G встановили в 1 (1,2 % пацієнтів цього кластера), генотип 4G/5G – у 4 (4,7 %), генотип 5G/5G – у 5 хворих (5,9 %). Серед пацієнтів із підвищеною масою тіла генотип 4G/4G мали 2 (2,35 %), генотип 4G/5G – 2 (2,35 %), генотип 5G/5G – 2 особи (2,35 %). Із 7 пацієнтів з ожирінням генотип 4G/4G визначили у 3 (3,5 %), генотип 4G/5G – у 1 (1,2 %), генотип 5G/5G – у 3 (3,5 %).

Пацієнти із ТЧМТ ($n = 47$), які мали нормальну масу тіла, за генотипами мали такий поділ: генотип 4G/4G – 14 (16,5 %), генотип 4G/5G – 11 (12,9 %), генотип 5G/5G – 22 (25,9 %). Серед пацієнтів із підвищеною масою тіла генотип 4G/4G встановили у 3 (3,5 %), генотип 4G/5G – в 1 (1,2 %), генотип 5G/5G – у 5 (5,9 %) хворих. Із 6 пацієнтів з ожирінням генотип 4G/4G мали 3 (3,50 %), генотип 4G/5G – 1 (1,20 %), генотип 5G/5G – 2 (2,35 %) хворих.

До третього кластера належать пацієнти, в яких концентрація PAI-1 у плазмі крові після отримання травми була суттєво підвищена та залишалася на високих рівнях протягом 14 діб.

Кількість пацієнтів третього кластера – 54 (29,5 %). Серед них ЛЧМТ встановлена в 14 пацієнтів (25,9 %), ТЧМТ – у 40 (74,1 %). У хворих із ЛЧМТ нормальна маса тіла встановлена в 4 (7,41 %), підвищена маса тіла – у 2 (3,70 %), ожиріння – у 8 (14,81 %). Пацієнти з ТЧМТ і нормальною масою тіла – 25 (46,30 %), із підвищеною масою тіла – 4 (7,41 %), з ожирінням – 11 (20,37 %). У *таблиці 3* наведені дані щодо концентрації PAI-1 у плазмі крові відповідно до ІМТ пацієнтів на 1, 7 та 14 добу.

Генотип 4G/5G мали 4 (7,4 %) пацієнти з ЛЧМТ і нормальною масою тіла. Генотип 4G/4G мали 2 (3,7 %) пацієнти з підвищеною масою тіла. Пацієнти ($n = 8$) із ЛЧМТ з ожирінням за генотипом розподілились так: 4G/4G – 1 (1,85 %), 4G/5G – 5 (9,30 %), 5G/5G – 2 (3,70 %).

У 25 хворих із ТЧМТ і нормальною масою тіла генотип 4G/5G встановили у 24 пацієнтів (44,4 %), 5G/5G – у

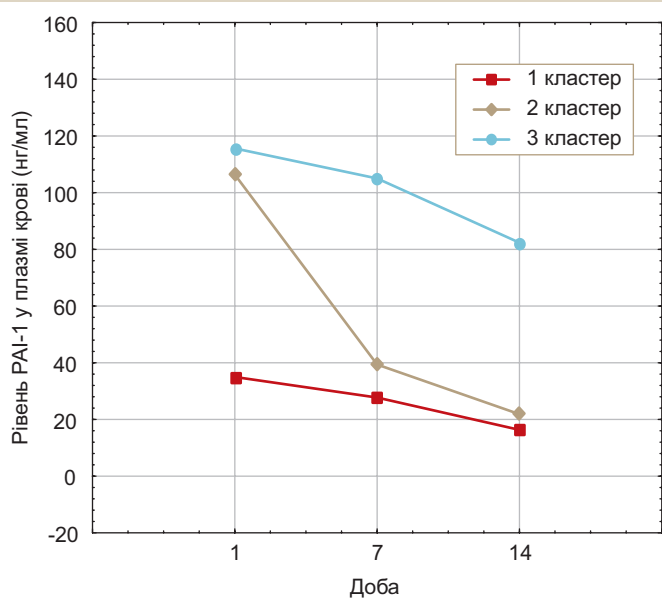


Рис. 1. Розподіл кластерів залежно від вмісту PAI-1 плазми крові в пацієнтів із ЧМТ.

Таблиця 1. Вміст PAI-1 (нг/мл) у плазмі крові потерпілих першого кластера (ЛЧМТ) залежно від ІМТ у динаміці лікування, $M \pm m$

Маса тіла, кількість хворих	Доба після ЧМТ		
	1 доба	7 доба	14 доба
Нормальна маса тіла, n = 39	44,10 ± 4,15	27,93 ± 2,54	17,23 ± 1,38
Підвищена маса тіла, n = 9	37,86 ± 9,07	22,15 ± 5,23	16,07 ± 3,20
Ожиріння, n = 1	12,41	7,92	7,09

Таблиця 2. Вміст PAI-1 (нг/мл) у плазмі крові потерпілих другого кластера залежно від ІМТ у динаміці лікування, $M \pm m$

Маса тіла, кількість хворих	Доба після ЧМТ		
	1 доба	7 доба	14 доба
ЛЧМТ			
Нормальна маса тіла, n = 10	103,42 ± 5,72	44,46 ± 6,36	23,95 ± 2,91
Підвищена маса тіла, n = 6	105,69 ± 8,36	45,36 ± 10,17	21,80 ± 2,94
Ожиріння, n = 7	111,66 ± 9,47	49,09 ± 7,80	29,06 ± 6,68
ТЧМТ			
Нормальна маса тіла, n = 47	106,89 ± 1,79	38,67 ± 2,82	21,59 ± 1,31
Підвищена маса тіла, n = 9	106,10 ± 3,66	37,20 ± 7,41	18,78 ± 3,46
Ожиріння, n = 6	108,11 ± 5,60	52,04 ± 10,52	28,81 ± 5,85

Таблиця 3. Вміст PAI-1 (нг/мл) у плазмі крові в потерпілих третього кластера залежно від ІМТ у динаміці лікування, $M \pm m$

Маса тіла, кількість хворих	Доба після ЧМТ		
	1 доба	7 доба	14 доба
ЛЧМТ			
Нормальна маса тіла, n = 4	116,57 ± 11,79	109,57 ± 5,23	51,24 ± 9,25
Підвищена маса тіла, n = 2	86,87 ± 14,64	110,39 ± 10,92	60,21 ± 21,49
Ожиріння, n = 8	117,41 ± 3,50	102,62 ± 4,20	86,87 ± 12,53
ТЧМТ			
Нормальна маса тіла, n = 25	114,78 ± 2,20	103,94 ± 1,97	80,74 ± 6,33
Підвищена маса тіла, n = 4	117,22 ± 8,23	110,99 ± 7,57	106,11 ± 7,72
Ожиріння, n = 11	118,29 ± 3,71	105,60 ± 4,21	93,22 ± 5,69

у 1 (1,85 %). Генотип 4G/4G мали 4 пацієнти (7,4 %) з підвищеною масою тіла. Серед пацієнтів із ТЧМТ та ожирінням генотип 4G/4G – у 2 (3,7 %), 4G/5G – 9 (16,7 %) осіб.

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують наявність вірогідного зв'язку змін вмісту PAI-1 у плазмі крові в потерпілих при ЧМТ із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і підкреслюють патологічну роль 4G алеля в порушеннях процесу фібринолізу, що відповідає результатам G. F. Genét, P. I. Johansson та A. Ozolina, E. Strike.

Висновки

1. Встановили зв'язок підвищення вмісту PAI-1 у плазмі крові у хворих із ТЧМТ і наявності надлишкової маси тіла та ожиріння.

2. Визначили зв'язок між підвищенням концентрації PAI-1 і наявністю генотипів 4G/4G, 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ($F = 8,5$, $p = 0,004$).

3. Виявили збереження підвищеного вмісту PAI-1 у динаміці лікування хворих із генотипами 4G/4G і 4G/5G і надлишковою масою тіла або ожирінням ($\chi^2 = 9,724$, $p = 0,045$).

Для прогнозування клінічного перебігу та ранньої профілактики розвитку вторинних ішемічних ускладнень у хворих із ЧМТ, особливо з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням і ТЧМТ, доцільно визначати генотипи за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і вміст PAI-1 плазми крові, оскільки постраждали з ТЧМТ, ожирінням та носії 4G/4G і 4G/5G генотипів мають вищі показники PAI-1 плазми крові, ніж хворі з ЛЧМТ і постраждали з 5G/5G генотипом, що може призводити до порушень у фібринолітичній системі крові з виникненням вторинних ішемічних уражень ГМ.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробити, впровадити алгоритм прогнозування клінічного перебігу та ранньої профілактики розвитку вторинних ішемічних ускладнень у хворих із ЧМТ, особливо з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням, залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і вмісту PAI-1 плазми крові.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Потапов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.

Кмыта О. П., канд. мед. наук, ассистент каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.
 Циндренко О. О., лікар-інтерн, КУ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», Україна.
 Хавро М. П., студентка V курсу медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.
 Березний Т. В., студент V курсу медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.
 Карпеко І. О., студентка V курсу медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Потапов А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумской государственной университета, Украина.
 Кмыта О. П., канд. мед. наук, ассистент каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумской государственной университета, Украина.
 Циндренко О. О., врач-интерн, КУ СОС «Сумская областная клиническая больница», Украина.
 Хавро М. П., студентка V курса медицинского института, Сумской государственной университета, Украина.
 Березный Т. В., студент V курса медицинского института, Сумской государственной университета, Украина.
 Карпеко И. А., студентка V курса медицинского института, Сумской государственной университета, Украина.

Information about authors:

Potapov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute of Sumy State University, Ukraine.
 Kmyta O. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute of Sumy State University, Ukraine.
 Tsyndrenko O. O., MD, Intern, Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy, Ukraine.
 Khavro M. P., 5th-year student, Medical Institute of Sumy State University, Ukraine.
 Bereznyi T. V., 5th-year student, Medical Institute of Sumy State University, Ukraine.
 Karpeko I. O., 5th-year student, Medical Institute of Sumy State University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2018
 Після доопрацювання / Revised: 11.05.2018
 Прийнято до друку / Accepted: 11.06.2018

Список литературы

- [1] Corrigan J.D. Traumatic brain injury as a chronic health condition / J.D. Corrigan, F.M. Hammond // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2013. – Vol. 94. – Issue 6. – P. 1199–1201.
- [2] Интенсивная терапия поврежденных мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата / Л.А. Дзяк, Ю.Ю. Кобеляцкий, И.А. Йовенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №8. – С. 57–65.
- [3] Дубров С.О. Організація надання невідкладної медичної допомоги постраждалим в дорожньо-транспортних пригодах та шляхи її оптимізації в Україні / С.О. Дубров // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія: матеріали VI Національного конгресу анестезіологів України (Львів, 18–21 вересня, 2013 р.). – 2013. – №2-Д. – С. 150–155.
- [4] Зозуля І.С. Невідкладна допомога при черепно-мозковій травмі відповідно до міжнародних стандартів / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2014. – №5(49). – С. 6–7.
- [5] Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні / А.П. Гук // Матеріали V з'їзду нейрохірургів України (Ужгород, 25–28 черв. 2013 р.). – Ужгород, 2013. – С. 30.
- [6] Trauma induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury / G.F. Genét, P.I. Johansson, M.A. Meyer, et al. // J. Neurotrauma. – 2013. – Vol. 30. – Issue 4. – P. 301–306.
- [7] Influence of PAI-1 gene promoter-675 (4G/5G) polymorphism on fibrinolytic activity after cardiac surgery employing cardiopulmonary by pass / A. Ozolina, E. Strike, I. Jaunalksne // Medicina (Kaunas). – 2012. – Vol. 48. – Issue 10. – P. 515–520.

- [8] Trauma induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarker of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury / G.F. Genét, P.I. Johansson, M.A. Meyer, et al. // J. Neurotrauma. – 2013. – Vol. 30. – Issue 4. – P. 301–306.
- [9] Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Противосвертывающая система. Система фибринолиза / А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Н.Д. Качалова и др. – М.: Принт, 2013. – 25 с.
- [10] Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. Избранные лекции для семейных врачей / С.А. Васильев, В.Л. Виноградов, А.Н. Смирнов, и др. // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2013. – №17. – С. 896–902.

References

- [1] Corrigan, J. D., & Hammond, F. M. (2013) Hammond Traumatic brain injuries a chronic health condition. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 94(6), 1199–201. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.023.
- [2] Dziak, L. A., Kobeliatskiy, Yu. Yu., Yovenko, I. O., & Tsariov, O. V (2015). Intensivnaya terapiya povrezhdenij mozga i rannaya nejroreabilitaciya pri politravme s prevailirovaniem tyazhelej cherepno-mozgovoј travmy. Opyt primeneniya original'nogo amantadina sul'fata [Intensive care of brain injuries and early neurorehabilitation in polytrauma with the prevalence of severe traumatic brain injury. Experience of using original amantadine sulphate]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*, 8, 57–65. [in Russian].
- [3] Dubrov, S. O. (2013). Orhanizatsiia nadannya nevidkladnoi medychnoi dopomohy postrazhdalym v dorozhno-transportnykh pryhodakh ta shliakhy yii optimizatsii v Ukraini [Organization of provision of emergency medical aid to victims of road accidents and ways of its optimization in Ukraine]. *Bil, znebolivuvannia i intensyvna terapiia*. Proceedings of the 4th National Congress of Anesthetists of Ukraine, 2-Д, 150–155. [in Ukrainian].
- [4] Zozulia, I. S., & Zozulia, A. I. (2014). Nevidkladna dopomoha pry cherepno-mozkovii travmi vidpovidno do mizhnarodnykh standartiv [Emergency care for craniocerebral trauma according to international standards]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*, 5(49), 6–7. [in Ukrainian].
- [5] Huk, A. P. (2013). Epidemiolohiia cherepno-mozkovoј travmy v Ukraini [Epidemiology of Cranio-cerebral Injury in Ukraine]. *Proceedings of the 5th Congress of Neurosurgeons of Ukraine*, (P. 30). Uzhhorod. [in Ukrainian].
- [6] Genét, G. F., Johansson, P. I., Meyer, M. A., Sølbek, S., Sørensen, A. M., Larsen, C. F., et al. (2013). Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 30(4), 301–6. doi: 10.1089/neu.2012.2612.
- [7] Ozolina, A., Strike, E., Jaunalksne, I., Serova, J., Romanova, T., Zake, L. N., et al. (2012). Influence of PAI-1 gene promoter-675 (4G/5G) polymorphism on fibrinolytic activity after cardiac surgery employing cardio-pulmonary by pass. *Medicina (Kaunas)*, 48(10), 515–20. doi: 10.3390/medicina48100075.
- [8] Genét, G. F., Johansson, P. I., Meyer, M. A., Sølbek, S., Sørensen, A. M., Larsen, C. F., et al. (2013). Trauma induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarker of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 30(4), 301–6. doi: 10.1089/neu.2012.2612.
- [9] Kozlov, A. A., Berkovskij, A. L., Kachalova, N. D., et al. (2013) *Posobie dlya vrachej-laborantov po metodam issledovaniya plazmennogo gemostaza. Protivosvertvyvayushchaya sistema. Sistema fibrinoliza [A manual for laboratory technicians on methods of studying plasma hemostasis. Anti-convulsion system. The system of fibrinolysis]*. Moscow: Print. [in Russian].
- [10] Vasil'ev, S. A., Vinogradov, V. L., Smirnov, A. N., Pogorel'skaya, E. P., & Markova, M. L. (2013). Trombozy i trombofilii: klassifikaciya, diagnostika, lechenie, profilaktika. Izbrannye lekci dlya semejnnykh vrachej [Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. Selected lectures for family doctors]. *Rossijskij medicinskij zhurnal «Medicinskoe obozrenie»*. 17: P. 896 – 902 [in Russian].

Можливості вдосконалення дистальних автологічних реконструкцій у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок

О. І. Гудз

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити діагностичні можливості спіральної комп'ютерної томографічної ангиографії (СКТА) при плануванні автовенозної дистальної артеріальної реконструкції (ДАР) і розробити інтраопераційні способи для зменшення негативного впливу травматичності процесів виділення та обробки великої підшкірної вени в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок (ХКІНК).

Матеріали та методи. У 176 пацієнтів із проявами ХКІНК здійснені ДАР. Перед операцією в 48 хворих виконали СКТА з використанням додаткової венозної фази для вивчення морфологічних змін і розмірів великої підшкірної вени (ВПВ) як матеріалу для шунтування. Під час ДАР дослідили ефективність власного підходу до виділення та наступного приготування (фармакологічна дилатація) ВПВ як венозного трансплантата.

Результати. Виконання СКТА у двофазному режимі дало змогу виявити морфологічні зміни (гіпоплазія, варикозна трансформація) та визначити з високою вірогідністю діаметри ВПВ на 3 рівнях стегна. Дані корелювали (найнижчий показник – $r = 0,58$) з результатами ультразвукового обстеження щодо розмірів вени на стегні. Діагностична цінність СКТА щодо планування автовенозного шунтування становила $89,8 \pm 2,9\%$. Для малотравматичного виділення ВПВ з її ложа використали кільцевий дезоблітератор Vollmar, враховуючи анатомічне розміщення ВПВ. Це дало змогу зменшити кількість і розміри розрізів шкіри, запобігти пошкодженню лімфатичних колекторів і шкірних нервів, а також зробити менш травматичним для м'яких тканин стегна процес взяття автовенозного трансплантата. Застосуванням суміші судинорозширювальних препаратів під час підготовки ВПВ для ДАР вдалося уникнути руйнівного впливу гідравлічної вазодилатації на функціональний стан венозного ендотелію. Запропоновано формулу для прогнозування збільшення просвіту венозного трансплантата при виконанні фармакологічної вазодилатації.

Висновки. Під час планування ДАР у хворих із ХКІНК виконання СКТА в особливому режимі (артеріальна та венозна фази) дає змогу з високою ймовірністю оцінити придатність ВПВ для автологічного шунтування. Знизити травматичність процесів виділення й підготовки ВПВ для ДАР можна шляхом використання кільцевого дезоблітератора для обережного препарування вени та виконання розширення просвіту венозного шунта не звичайним механічним, а фармакологічним способом.

Возможности усовершенствования дистальных автологических реконструкций у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей

А. И. Гудз

Цель работы – исследовать диагностические возможности спиральной компьютерной томографической ангиографии (СКТА) при планировании автовенозной дистальной артериальной реконструкции (ДАР) и разработать интраоперативные приемы по уменьшению негативного влияния травматических процессов выделения и обработки большой подкожной вены у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей (ХКІНК).

Материалы и методы. У 176 пациентов с проявлениями ХКІНК проведены ДАР. Перед операцией 48 больным выполнена СКТА с использованием дополнительной венозной фазы для изучения морфологических изменений и размеров большой подкожной вены (БПВ) в качестве материала для шунтирования. В процессе выполнения ДАР изучена эффективность собственного подхода к выделению и последующему приготовлению (фармакологическая дилатация) БПВ в качестве венозного трансплантата.

Результаты. Проведение СКТА в двухфазном режиме позволило установить морфологические изменения (гипоплазия, варикозная трансформация) и определить с высокой достоверностью диаметры БПВ на трех уровнях бедра. Полученные данные коррелировали (самый низкий показатель – $r = 0,58$) с результатами ультразвукового обследования размеров вены на бедре. Диагностическая ценность СКТА по планированию автовенозного шунтирования составила $89,8 \pm 2,9\%$. Для малотравматичного выделения БПВ с ее ложа использован кольцевой дезоблітератор Vollmar с учетом анатомического размещения БПВ. Это позволило уменьшить количество и размеры разрезов кожи, предупредить повреждение лимфатических коллекторов и кожных нервов и сделать менее травматичным для мягких тканей бедра процесс забора автовенозного трансплантата. Применением раствора сосудорасширяющих препаратов в процессе подготовки БПВ для ДАР удалось избежать разрушительного воздействия гидравлической вазодилатации на функциональное состояние венозного эндотелия. Предложена формула для прогнозирования увеличения просвета венозного трансплантата при выполнении фармакологической вазодилатации.

Выводы. При планировании ДАР у больных с ХКІНК проведение СКТА в особом режиме (артериальная и венозная фазы) позволяет с высокой достоверностью оценить пригодность БПВ для автологических шунтирований. Снизить травматичность процессов выделения и подготовки БПВ для ДАР можно с использованием кольцевого дезоблітератора для бережного препарирования, а также проведением расширения просвета венозного шунта не привычным механическим, а фармакологическим способом.

Ключові слова:

артеріальна оклюзійна хвороба, нижня кінцівка, реконструктивна хірургія.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 49–54

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155809

E-mail:

oleksiygudz@gmail.com

Ключевые слова:

артериальная окклюзионная болезнь, нижняя конечность, реконструктивная хирургия.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 49–54

Key words:
arterial occlusive
disease, lower
limb, reconstructive
surgery.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 49–54

Opportunities for improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical limb ischemia

O. I. Gudz

Study objective: to evaluate the diagnostic capabilities of spiral CT-angiography (CTA) for planning of autovenous distal arterial reconstruction (DAR) and to develop intraoperative techniques aimed at reducing the negative effect of traumatic processes of harvesting and preparation of the great saphenous vein in patients with chronic critical limb ischemia (CCLI).

Materials and methods. DARs were performed in 176 patients with manifestations of CCLI. Before the surgery, 48 patients underwent CTA with an additional venous phase to study the morphological changes and size of the great saphenous vein (GSV) as a bypass material. During DAR procedures, we evaluated the effectiveness of our own approach to the harvesting and subsequent preparation (pharmacological dilation) of GSV as a vein graft.

Results. CTA performing using 2-phase mode served to detect morphological changes (hypoplasia, varicose transformation) and determine the diameters of GSV at three levels of the thigh with high accuracy. The obtained data were correlated (the lowest index $-r = 0.58$) with the results of ultrasound examination of the vein size on the thigh. The diagnostic value of CTA in the planning of autovenous shunting was 89.8 ± 2.9 %. Taking into account the GSV anatomical location, the Vollmar ring dissector was used for less traumatic GSV harvesting. This allowed reducing the number and size of skin incisions, preventing lymphatic basins and cutaneous nerves damage and making the GSV harvesting less traumatic for thigh soft tissues. The use of a vasodilators solution in the process of GSV preparation for DAR managed to avoid the destructive effect of hydraulic vasodilation on the venous endothelium functional state. A formula was proposed to predict an increase in lumen of vein graft during pharmacological vasodilation performing.

Conclusions. CTA performing using a special mode (arterial and venous phases) in DAR planning for patients with CCLI, allows a high reliability of GSV suitability evaluation for autologous bypass surgery. It is possible to reduce the surgical injury during GSV for DAR harvesting and preparation procedures by using a ring dissector for careful preparation as well as by dilating the vein graft lumen not by the usual mechanical method but by a pharmacological one.

Хронічна критична ішемія нижніх кінцівок (ХКІНК) – найважчий прояв атеросклеротичних уражень нижніх кінцівок і важлива медико-соціальна проблема. Результати загальнонаціональної програми PARTNERS (США) показали, що у пацієнтів віком 50–70 років за наявності облітерувального атеросклерозу та таких факторів ризику, як паління або цукровий діабет імовірність розвитку ХКІНК становила 29 %. У країнах Євросоюзу витрати на стаціонарне лікування такого пацієнта становлять понад 20 000 євро щороку, смертність упродовж 6 міс. – майже 20 % [1]. Враховуючи глобальне збільшення частки населення зрілого та похилого віку, а також поширення метаболічного синдрому, клінічний і соціально-економічні аспекти ХКІНК у найближчому майбутньому стануть ще вагомими [2,3].

Попри стандартизацію дистальних реконструктивних втручань і стрімкий розвиток ендovasкулярної хірургії досі відсутні рекомендації доказової медицини щодо оптимальної стратегії лікування пацієнтів із проявами ХКІНК [4]. Порівняльні багатоцентрові дослідження ефективності шунтувальних операцій проти ендovasкулярних методик у пацієнтів із ХКІНК – BASIL-2 (Велика Британія) та BEST-CLI (США) – дадуть змогу отримати рекомендації з позицій доказової медицини, але очікуються вони не раніше кінця 2018 року [5,6]. Варто також констатувати: при поширеному ураженні артерій стегново-підколінного сегмента з розвитком ХКІНК єдиним ефективним способом уникнення ампутації кінцівки є автологічна (автовенозна) реконструкція, що за сприятливих умов ураження забезпечує тривалі показники прохідності [7]. Можливості вдосконалити планування артеріальної реконструкції та окремі технічні аспекти її виконання нині розроблені недостатньо.

Мета роботи

Дослідити діагностичні можливості спіральної комп'ютерної томографічної ангиографії при плануванні

автовенозної дистальної артеріальної реконструкції та розробити інтраопераційні способи для зменшення негативного впливу травматичності процесів виділення та обробки великої підшкірної вени в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження

У 2012–2017 рр. на базі обласної клінічної лікарні (м. Івано-Франківськ) у 178 пацієнтів із ХКІНК виконали дистальні автологічні реконструкції (ДАР). У 116 випадках дистальний анастомоз локалізувався на підколінній артерії (нижче колінного суглоба), у 62 хворих – на артеріях гомілки (до нижньої третини).

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, а також про те, що вони не заперечують проти використання результатів їх обстеження та лікування для підготовки публікацій у науково-медичних виданнях.

Діагностику поширеності атеросклеротичного ураження артерій кінцівки виконали за допомогою спіральної комп'ютерної томографічної ангиографії (СКТА). Оскільки під час планування ДАР для констатації придатності великої підшкірної вени (ВПВ) для автологічного шунтування кольорове дуплексне обстеження (КДО) є обов'язковим, у 48 пацієнтів вивчили можливості виконання СКТА в особливому режимі для одночасного дослідження артерій і підшкірних вен кінцівки для перевірки можливості оцінювання придатності ВПВ для майбутньої ДАР (тоді не буде потреби проводити КДО підшкірних вен). Результати визначення морфології ВПВ та її діаметрів оцінювали спільно з двома досвідченими радіологами. Визначали морфологічні зміни ВПВ і вимірювали її діаметри на 3 рівнях: 2 см дистальніше сафено-стегнового з'єднання, на рівні середини стегна, на рівні щілини колінного суглоба. Розміри ВПВ на гомілці не визначали, оскільки вважали,

що довжини ВПВ на стегні достатньо для виконання автовенозного або комбінованого шунтування артерій нижче колінного суглоба. За наявності варикозних змін ВПВ не вимірювали її діаметр. Результати порівняли з даними КДО (General Electric Logiq E з лінійним датчиком частотою 8–12 МГц), яке також виконали одночасно два спеціалісти з ультразвукової діагностики (вони не знали результати СКТА).

У процесі ДАР вивчили можливість застосувати власний малотравматичний спосіб виділення ВПВ (патент України на корисну модель № 93095), оскільки численні публікації останніх років вказують на суттєвий вплив травматичних маніпуляцій із венозним трансплантатом на функцію його ендотелію [8–10]. Для цього застосували фармакологічну вазодилататорну підготовленого венозного шунта з використанням розчину, що рекомендований дослідниками у наведених публікаціях: гліцерил тринітрат (нітрогліцерин) – 2,5 мг, верапамілу гідрохлорид – 5 мг, бікарбонат натрію – 4,2 % розчин 0,4 мл, гепарин – 5000 ОД, фізіологічний розчин хлориду натрію – 300 мл. Для оцінювання ефективності методу порівнювали об'єми фізіологічного та розчину суміші вазоактивних речовин, які заповнювали ВПВ без тиску. Після використання цієї суміші просвіт ВПВ добре промивали гепаринізованим розчином натрію хлориду для запобігання наслідкам можливого системного впливу залишків гліцерил тринітрату та верапамілу гідрохлориду після запуску кровотоку у венозному протезі.

Для статистичного опрацювання результатів використали програму Statistica 10. Для оцінювання діагностичної цінності СКТА порівняно з КДО визначали такі показники, як чутливість і специфічність. Оцінювання якості діагностичного тесту СКТА виконали через визначення залежності кількості правильно діагностованих позитивних випадків від кількості неправильно діагностованих негативних випадків шляхом побудови ROC-кривої за допомогою статистичної програми MedCalc. Для визначення напрямку, сили та вірогідності взаємозв'язку між результатами також використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена та його стандартну похибку.

Результати

Під час виконання СКТА середній об'єм використаного контрасту Iohexol (Омпіраке 350, Bayer Vital GmbH, BRD) становив $124,4 \pm 8,4$ мл (для кожного пацієнта виконали індивідуальний розрахунок), вміст креатиніну в обстежених хворих дорівнював у середньому $100,2 \pm 14,0$ мкмоль/л. Після завершення артеріальної фази обстеження через 3 хв виконували венозну фазу, яка тривала 20–25 с (враховуючи індивідуальні особливості системи кровообігу). Середнє променеве навантаження становило $5,50 \pm 0,77$ мSv (незважаючи на 2 фази обстеження, навантаження було зіставним із таким під час діагностики патології хребта чи внутрішніх органів).

Результати вивчення стану поверхневої венозної системи кінцівки у венозну фазу дали змогу верифікувати ВПВ за допомогою 3D-реконструкції, переваги якої очевидні: можна простежити вену на всій її довжині з такими особливостями, як наявність ділянок гіпоплазії (рис. 1) чи варикозні зміни (рис. 2). Оцінюючи остаточні

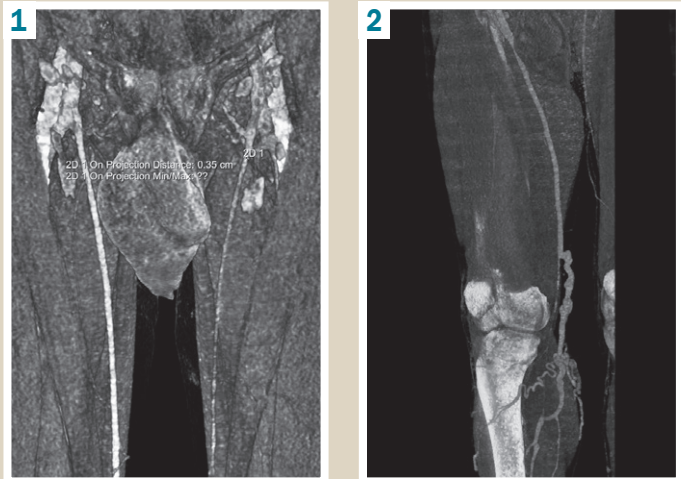


Рис. 1. ВПВ на лівому стегні з явищами гіпоплазії, праворуч – нормальних розмірів.

Рис. 2. ВПВ з ознаками варикозної трансформації в ділянці колінного суглоба.

результати, виявили: майже у третини хворих через комбінацію різних змін на обох ногах не було придатної для шунтування ВПВ. За допомогою програмного забезпечення ВПВ у всіх випадках були візуалізовані в 3D із можливістю визначити їхні розміри на різних рівнях стегна. Вимірюючи діаметри ВПВ на трьох рівнях за допомогою СКТА та КДО, констатували чітку кореляцію між результатами обох методів обстеження на всіх 3 рівнях визначення діаметрів вени (проксимальний сегмент ВПВ – $r = 0,58$, середній сегмент – $r = 0,74$, дистальний на стегні – $r = 0,77$).

Результати вивчення чутливості та специфічності СКТА щодо вимірювання діаметра ВПВ наведені в таблиці 1. У процесі дослідження встановили, що для виявлення ВПВ діаметром понад 3 мм (саме такий діаметр вени вважають придатним для виконання шунтувальної операції) чутливість СКТА для верхньої та середньої третини стегна становила 100 %, а для нижньої третини – 92,6 % (у середньому на стегні – 97,8 %). Специфічність дорівнювала 40 % (унаслідок зворотної залежності від чутливості). Прогностична цінність позитивного результату становила в середньому 91 % (найвищий показник характерний для ділянки сафено-стегнового з'єднання), а прогностична цінність негативного результату – 75 %. Загалом діагностична цінність КТ-ангіографії (частота істинних значень серед усіх вимірювань) в обстежених становила $89,8 \pm 2,9$ %.

Використання ROC-аналізу дало змогу побудувати відповідну криву. Ґрунтуючись на даних ROC-кривої, діаметр ВПВ 3,7 мм обрали як поріг відсікання щодо адекватності застосування автовенозного шунта для артеріальної реконструкції. При цьому $AUC [95\% CI] = 0,805 [0,717–0,875]$ ($p < 0,001$).

Наступний крок для оптимізації виконання ДАР – упровадження власного малотравматичного способу взяття ВПВ, із якої потім готували протез для шунтування [11]. Особливість способу полягала у використанні кільцевого дезоблітератора Vollmar: після виділення, перев'язки ВПВ та її бокових гілок у зоні сафено-стегнового з'єднання, вену пересікали та препарували в

Таблиця 1. Результати встановлення діагностичної цінності СКТА для визначення діаметрів підшкірних вен при плануванні артеріальної реконструкції

Локалізація вени	Se		Sp		PPV		NPV		ДЦ	
	%	±m	%	±m	%	±m	%	±m	%	±m
Сафено-стегнове з'єднання	100,0	0,0	–	–	100,0	0,0	–	–	100,0	0,0
Середня третина стегна	100,0	0,0	–	–	83,3	6,2	–	–	83,3	6,2
Нижня третина стегна	92,6	4,4	66,7	7,9	89,3	5,2	75,0	7,2	86,1	5,8
Разом	97,8	1,4	40,0	4,7	91,0	2,8	75,0	4,2	89,8	2,9

Se (Sensitivity): чутливість тесту (імовірність позитивного результату серед хворих); **Sp (Specificity):** специфічність тесту (імовірність негативного результату серед здорових); **PPV (Positive Predictive Value):** прогностична цінність позитивного результату (частота хворих серед тих, у кого тест показав позитивний результат); **NPV (Negative Predictive Value):** прогностична цінність негативного результату (частота здорових серед тих, у кого тест показав негативний результат); **ДЦ:** діагностична цінність тесту (частота істинних значень серед усіх вимірювань).

дистальному напрямі на довжині до 5 см. Надалі ВПВ проводили через отвір дезоблітератора (при цьому діаметр кільця був наближений до розміру ВПВ), легкими поштовхоподібними рухами в дистальному напрямі препарували вени до першої перешкоди, якою є її бокова гілка. Пальпуючи по шкірі локалізацію дезоблітератора, в цьому місці виконували розріз шкіри завдовжки 2 см, бокову гілку перев'язували, дезоблітератор і ВПВ видаляли з тунелю й аналогічно продовжували процес виділення в дистальному напрямі. Протягом дослідження встановили, що успішне виділення ВПВ за допомогою кільцевого дезоблітератора залежить від анатомічної особливості розміщення цієї вени на стегні: у 108 (61,4 %) випадках виявили так званий «і-тип» (вена на всій довжині стегна знаходиться у фасціальному футлярі), у 51 (29 %) – «h-тип» (вена виходить із фасціального футляра в середній або нижній третині стегна), у 17 (9,6 %) – «s-тип» (ВПВ знаходиться здебільшого поза футляром). Впровадженням методики використання кільцевого дезоблітератора для взяття ВПВ також встановили, що в разі виходу вени з фасціального футляра та розміщення її близько до шкіри процес виділення ВПВ за допомогою власного способу ставав утрудненим, і через ризик відриву бокових гілок надалі слід виконувати традиційне препарування вени через окремі розрізи. Констатували, що малі гілки ВПВ пошкоджуються, як і при традиційній процедурі взяття вени, а за умови обережного застосування дезоблітератора великі гілки неможливо пошкодити. Запропонована методика показала такі результати: після операції не було жодного випадку крайового некрозу та лімфореї, гематоми були клінічно незначущими, не виявили порушення шкірної чутливості на стегні. Ця методика взяття ВПВ засвідчила свою перевагу також меншою кількістю розрівів шкіри, крім цього їхні розміри були меншими, ніж при класичному взятті.

Після виділення ВПВ належної довжини (різна залежно від локалізації проксимального та дистального анастомозів), виконали її звичайну обробку для забезпечення герметичності й збереження в гепаринізованому розчині. Для зменшення негативного впливу механічної дилатації ВПВ на венозний ендотелій (зниження ймовірності ранніх тромбозів і запобігання стимуляції проліферації клітин субінтимального простору венозної стінки з наступним стенозуванням просвіту вени) перевірили можливість виконати дилатацію ВПВ без створення тиску у вені шприцом, а розчином вазоактивних препаратів (склад суміші наведено в матеріалах і методах дослідження). Одержали

такі результати: при середньому початковому об'ємі заповнення венозного трансплантата $6,07 \pm 2,21$ мл після дії вазодилаторів він збільшився до $8,29 \pm 2,11$ мл ($p < 0,001$). Отримані під час статистичного опрацювання результати дали змогу запропонувати формулу для прогнозування збільшення об'єму ВПВ після її обробки розчином вазодилаторів: об'єм вени після впливу вазодилаторів = $2,1756 + 0,98456 \times$ первинний об'єм вени (введення без тиску ізотонічного розчину хлориду натрію). Отже, шляхом використання судинорозширювальних препаратів створили умови для поліпшеної функції ВПВ, використаної як шунт для виконання ДАР. Запропонований підхід до фармакологічної дилатації венозного трансплантата слід вважати доцільним при ДАР, оскільки публікацій останніх років також вказують на важливість врахування інтраопераційних факторів, що несуть загрозу для функції венозного ендотелію [12].

Обговорення

Успішність виконання ДАР залежить від багатьох факторів, окремі з них не залежать від виконавця втручання (морфологічний варіант ураження артерій гомілки та стопи, стан стовбурів підшкірних вен як матеріалу для шунтування, глибина ішемічних розладів тощо), а інші визначаються людським фактором (повнота діагностичного етапу, мінімальна травматизація тканин у процесі оперативного втручання, техніка виконання анастомозів, адекватність «поведінки» із шунтувальним матеріалом тощо). Наведені власні підходи щодо можливості максимально врахувати роль останніх факторів, а отже очікувати їхній позитивний вплив на віддалені результати ДАР.

Отримані результати щодо забезпечення максимуму інформації від СКТА дають змогу стверджувати, що на діагностичному етапі планування ДАР радіологам це обстеження варто виконувати у 2 фази – після виявлення особливостей оклюзійно-стенотичного ураження артерій кінцівки, необхідно дослідити й венозну фазу, внаслідок чого можна отримати інформацію про морфологічний стан поверхневої венозної системи (а за потреби й глибокої, оскільки хворі з ХКІНК нерідко мають тромботичне ураження глибоких вен кінцівки). Крім констатації морфологічних характеристик великої (малої) підшкірних вен, СКТА дає змогу також визначити їхній діаметр на різних рівнях: порівняння даних СКТА та КДО показало чітку кореляцію між результатами обох методів обстеження ($r = 0,58-0,77$ залежно від рівня вимірювання). Отже,

констатували діагностичну цінність СКТА показником у $89,8 \pm 2,9$ % щодо оцінювання придатності великої підшкірної вени для ДАР. Тобто якісно виконана у 2 фази СКТА дає змогу відмовитися від необхідності здійснення додаткового ультразвукового обстеження (часові затрати) і надає хірургу, який оперує, повну інформацію для визначення можливості використати ВПВ як шунтувального матеріалу в конкретному випадку.

Щодо можливості вдосконалення технічних аспектів ДАР відзначимо: методики виконання шунтувань артерій гомілки та стопи вже стандартизовані протягом 20 останніх років, і можемо тільки акцентувати увагу на окремих особливостях виконання того чи іншого етапу. Так, за даними фахової літератури [10], травматичність взяття ВПВ і маніпуляції з нею мають суттєвий вплив на функціональний стан венозного ендотелію, а отже виникає ризик ранньої оклюзії після шунтування (посилення процесів гіперплазії неоінтими в зоні анастомозу, порушення антитромботичних властивостей пошкодженого ендотелію). Кожен хірург має індивідуальний «почерк» виділення ВПВ та її обробки для формування венозного протеза: різні форми доступу до ВПВ (від багатьох мінімальних шкірних розрізів до одного суцільного), грубе утримування вени пінцетом, травматичність маніпуляцій із підшкірною клітковиною (пошкодження лімфатичних колекторів і шкірних нервів, дрібних вен і гематоми), величина тиску рідини для розширення спазмованого просвіту ВПВ тощо. Для часткового зниження травматичності процесу виділення ВПВ запропонували спосіб використання кільцевого дезоблітератора, що дало змогу мінімізувати кількість шкірних розрізів (топічно в місці відходження бокових гілок від ВПВ), не пошкодити лімфатичні протоки (кільце дезоблітератора ковзало по вені) та бережно поводитися з підшкірною клітковиною. Запропонований підхід до виділення ВПВ можливий залежно від анатомічного розташування цієї вени (після виходу ВПВ із фасціального футляра слід перейти до традиційного її препарування). Наступне розширення просвіту ВПВ за допомогою гідравлічної дилатації має також суттєві ризики впливу такої травми на функцію ендотелію, що доведено в низці досліджень [8,9]. Тому використали спосіб фармакологічної дилатації ВПВ розчином вазоактивних препаратів: без створення високого тиску у просвіті венозного трансплантата середній об'єм його заповнення збільшився від $6,07 \pm 2,21$ мл до $8,29 \pm 2,11$ мл ($p < 0,001$). Це засвідчило доцільність виконання описаного етапу під час підготовки венозного трансплантата до ДАР.

Висновки

1. Під час планування дистальної реконструкції у хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок проведення багатозрізової спіральної комп'ютерної ангіографії в особливому режимі (артеріальна і венозна фази) дає змогу оцінити придатність великої підшкірної вени для автологічного шунтування (діагностична цінність – $89,8 \pm 2,9$ %). При цьому немає потреби в додатковому ультразвуковому обстеженні для визначення морфології та розмірів підшкірних вен кінцівки.

2. Знизити травматичність процесів виділення, підготовки великої підшкірної вени для дистальної

реконструкції можна шляхом використання кільцевого дезоблітератора для обережного препарування вени та виконанням розширення просвіту венозного шунта не звичним механічним, а фармакологічним способом.

Перспективи подальших досліджень у галузі реконструктивної хірургії артерій нижньої кінцівки полягають у виявленні та корекції впливу низки інтраопераційних факторів на показники прохідності автологічних протезів. Особлива увага має приділятися способам запобігання гіперплазії неоінтими.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Гудз О. І., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії ННПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Гудз А. И., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии ННПО, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Gudz O. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Study, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 10.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2018

Список літератури

- [1] Bisdas T. Current practice of first-line treatment strategies in patients with critical limb ischemia / T. Bisdas, M. Borowski, G. Torsello // *Journal of vascular surgery*. – 2015. – Vol. 62. – Issue 4. – P. 965–973.
- [2] Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis / N. Malyar, T. Fürstenberg, J. Wellmann, et al. // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – Issue 34. – P. 2706–2714.
- [3] Aging and Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia / S. Skonetzki, F. Lüders, C. Engelbertz, et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2016. – Vol. 17. – Issue 10. – P. 927–932.
- [4] Jaff M.R. How to Treat Critical Limb Ischemia: The Critical Need for High-Grade Evidence / M.R. Jaff, I. Weinberg // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 9. – Issue 24. – P. 2566–2567.
- [5] Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg – 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial / M. Poplewell, H. Davies, H. Jarrett, et al. // *Trials*. – 2016. – Vol. 17. – P. 11.
- [6] Farber A. The BEST-CLI Trial: A Multidisciplinary Effort to Assess Which Therapy is best for Patients with Critical Limb Ischemia / A. Farber, K. Rosenfield, M. Menard // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 17. – Issue 3. – P. 221–224.
- [7] Lower extremity arterial reconstruction for critical limb ischemia in diabetes / E. Ballotta, A. Toniato, G. Piatto, et al. // *J Vasc Surg*. – 2014. – Vol. 59. – Issue 3. – P. 708–719.
- [8] Vein graft preservation solutions, patency, and outcomes after coronary artery bypass graft surgery: follow-up from the PREVENT IV randomized clinical trial / R.E. Harskamp, J.H. Alexander, P.J. Schulte, et al. // *JAMA Surg*. – 2014. – Vol. 149. – Issue 8. – P. 798–805.
- [9] Pressure control during preparation of saphenous veins / F.D. Li, S. Eagle, C. Brophy, et al. // *JAMA Surg*. – 2014. – Vol. 149. – Issue 7. – P. 655–662.
- [10] Surgical vein graft preparation promotes cellular dysfunction, oxidative stress, and intimal hyperplasia in human saphenous vein / M.J. Osgood, K.M. Hocking, I.V. Voskresensky, F.D. Li // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60. – Issue 1. – P. 202–211.
- [11] Гудз О.І. Застосування великої підшкірної вени як матеріалу для дистальної шунтування за критичної ішемії тканин нижньої кінцівки / О.І. Гудз, О.Л. Ткачук // *Клінічна хірургія*. – 2015. – №4. – С. 44–46.

- [12] Graft preservation solutions in cardiovascular surgery / B. Winkler, D. Reineke, P.P. Heinisch, et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 23. – Issue 2. – P. 300–309.

References

- [1] Bisdas, T., Borowski, M., Torsello, G. (2015). Current practice of first-line treatment strategies in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, 62(4), 965–973.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.04.441.
- [2] Malyar, N., Fürstenberg, T., Wellmann, J., Meyborg, M., Lüders, F., Gebauer, K., et al. (2013). Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *European Heart Journal*, 34(34), 2706–14. doi: 10.1093/eurheartj/eh2288.
- [3] Skonetzki, S., Lüders, F., Engelbertz, C., Malyar, N., Freisinger, E., Meyborg, M., & Reinecke, H. (2016). Aging and Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(10), 927–32. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.004.
- [4] Jaff, M., & Weinberg, I. (2016). How to Treat Critical Limb Ischemia. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9(24), 2566–2567. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.005.
- [5] Popplewell, M., Davies, H., Jarrett, H., Bate, G., Grant, M., Patel, S., et al. (2016). Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg – 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17, 11. doi: 10.1186/s13063-015-1114-2.
- [6] Farber, A., Rosenfield, K., & Menard, M. (2014). The BEST-CLI Trial: A Multidisciplinary Effort to Assess Which Therapy is Best for Patients With Critical Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 17(3), 221–224. doi: 10.1053/j.tvir.2014.08.012.
- [7] Ballotta, E., Toniato, A., Piatto, G., Mazzalai, F., & Da Giau, G. (2014). Lower extremity arterial reconstruction for critical limb ischemia in diabetes. *Journal of Vascular Surgery*, 59(3), 708–19. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.103.
- [8] Harskamp, R. E., Alexander, J. H., Schulte, P. J., Brophy, C. M., Mack, M. J., Peterson, E. D., et al. (2014). Vein graft preservation solutions, patency, and outcomes after coronary artery bypass graft surgery: follow-up from the PREVENT IV randomized clinical trial. *JAMA Surg.*, 149(8), 798–805. doi: 10.1001/jamasurg.2014.87.
- [9] Li, F. D., Eagle, S., Brophy, C., Hocking, K. M., Osgood, M., Komalavilas, P., & Cheung-Flynn, J. (2014). Pressure Control During Preparation of Saphenous Veins. *JAMA Surgery*, 149(7), 655–62. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5067.
- [10] Osgood, M., Hocking, K., Voskresensky, I., Li, F., Komalavilas, P., Cheung-Flynn, J., & Brophy, C. (2014). Surgical vein graft preparation promotes cellular dysfunction, oxidative stress, and intimal hyperplasia in human saphenous vein. *Journal of Vascular Surgery*, 60(1), 202–211. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.004.
- [11] Hudz, O. I., & Tkachuk, O. L. (2015). Zastosuvannya velykoi pidshkirmoi veny yak materialu dlia dystalnoho shuntuvannya za krytychnoi ishemii tkanyn nyzhnoi kintsivky [Application of Large subcutaneous vein as a material for distal shunting in critical ischemia of the lower extremity tissues]. *Klinichna khirurgia*, 4, 44–46. [in Ukrainian].
- [12] Winkler, B., Reineke, D., Heinisch, P. P., Schönhoff, F., Huber, C., Kadner, A., et al. (2016). Graft preservation solutions in cardiovascular surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23(2), 300–309. doi: 10.1093/icvts/iww056.

Поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики в оцінюванні неoad'ювантного хіміопроменевого лікування раку прямої кишки

Л. М. Васько*, Т. О. Жукова, В. Ф. Почерняєва, О. В. Корнеєв

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Мета роботи – вивчити можливості застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики для оцінювання ефективності неoad'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцевопоширений рак прямої кишки для розширення можливостей виконання сфінктерозберігальних оперативних втручань.

Матеріали та методи. За допомогою спіральної комп'ютерної томографії та трансректальної ультразвукової діагностики обстежили 85 хворих на місцевопоширений рак прямої кишки до та після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії.

Результати. Зміни, що отримані в результаті обстеження в динаміці, вивчили якісно та кількісно. Майже всі обстежені мали достатньо виражені позитивні зміни (зменшення розміру пухлини, а також інфільтрації пухлинним процесом кишкової стінки та параректальної клітковини зі зменшенням її щільності).

Встановили, що спіральна комп'ютерна томографія має переваги в можливості діагностувати пухлини, локалізовані в усіх відділах прямої кишки, але цей метод дослідження не дає змогу візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий, що є визначальним у диференціальній діагностиці локалізованого та місцевопоширеного раку прямої кишки. Це диктує необхідність доповнення методу спіральної комп'ютерної томографії методом трансректальної ультразвукової діагностики для контролю ефективності лікування. Додаткове застосування трансректальної ультразвукової діагностики при місцевопоширеному раку прямої кишки T₃ стадії на статистично значущому рівні ($p = 0,0021$) підвищує діагностичну інформативність у 1,4 раза. Надалі всім хворим виконали операції в радикальному обсязі.

Висновки. Поєднане застосування спіральної комп'ютерної томографії та трансректального ультразвукового дослідження при місцевопоширеному раку прямої кишки після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії дає змогу об'єктивізувати відповідь пухлини на лікування, зокрема хіміопроменево як за розміром, так і за глибиною інвазії у стінці кишки. Це дало змогу визначити метод, обсяг оперативних втручань на доопераційному етапі та сприяло підвищенню резектабельності, збільшенню відсотка сфінктерозберігальних оперативних втручань на 12,7 %.

Ключові слова:

рак прямої кишки, неoad'ювантна терапія, спіральна комп'ютерна томографія, трансректальна ультразвукова діагностика.

Запорізький

медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 55–59

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155810

*E-mail:

vasko.larysa@gmail.com

Сочетанное применение спиральной компьютерной томографии и трансректальной ультразвуковой диагностики в оценке неoad'ювантного химиолучевого лечения рака прямой кишки

Л. Н. Васько, Т. А. Жукова, В. Ф. Почерняева, А. В. Корнеев

Цель работы – изучение возможности применения спиральной компьютерной томографии и трансректальной ультразвуковой диагностики для оценки эффективности неoad'ювантной химиолучевой терапии у больных с местно-распространенным раком прямой кишки для расширения возможностей выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств.

Материалы и методы. С помощью спиральной компьютерной томографии и трансректальной ультразвуковой диагностики обследовали 85 больных с местно-распространенным раком прямой кишки до и после неoad'ювантной химиолучевой терапии.

Результаты. Изменения, полученные в результате обследования в динамике, изучены качественно и количественно. Практически все исследуемые пациенты имеют достаточно выраженные положительные изменения (уменьшение размера опухоли, а также инфильтрации опухолевым процессом кишечной стенки и параректальной клетчатки с уменьшением ее плотности).

Установлено, что спиральная компьютерная томография имеет преимущества в возможности диагностировать опухоли, локализованные во всех отделах прямой кишки, но этот метод исследования не позволяет визуализировать прорастание опухоли в отдельные слои кишечной стенки, в частности в мышечный слой, являющийся определяющим в дифференциальной диагностике локализованного и местно-распространенного рака прямой кишки. Это диктует необходимость дополнения метода спиральной компьютерной томографии методом трансректальной ультразвуковой диагностики для контроля эффективности проводимого лечения. Дополнительное применение трансректальной ультразвуковой диагностики при местно-распространенном раке прямой кишки T₃ стадии на статистически значимом уровне ($p = 0,0021$) повышает диагностическую информативность в 1,4 раза. В дальнейшем всем больным выполнены операции в радикальном объеме.

Выводы. Сочетанное применение спиральной компьютерной томографии и трансректального ультразвукового исследования при местно-распространенном раке прямой кишки после неoad'ювантной химиолучевой терапии дает возможность объективизировать ответ опухоли на лечение, в частности химиолучевое как по размерам, так и по глубине инвазии в стенке кишки. Это позволило определить метод и объем оперативных вмешательств на дооперационном этапе и способствовало повышению резектабельности и увеличению процента сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств на 12,7 %.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, неoad'ювантная терапия, спиральная компьютерная томография, трансректальная ультразвуковая диагностика.

Запорожский

медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 55–59

Key words:
rectal cancer,
neoadjuvant
therapy, spiral
computed
tomography,
transrectal
ultrasound
diagnosis.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 55–59

Combined application of spiral computed tomography and transrectal ultrasound in the evaluation of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer

L. M. Vasko, T. O. Zhukova, V. F. Pocherniaieva, O. V. Kornieiev

Aim. To study the possibilities of spiral computed tomography and transrectal ultrasound using for the evaluation of neoadjuvant chemoradiotherapy effectiveness in patients with locally advanced rectal cancer in order to expand opportunities for sphincter-preserving surgery.

Materials and methods. 85 patients with locally advanced rectal cancer were examined with the help of computer tomography and transrectal ultrasound before and after neoadjuvant chemoradiotherapy.

Results. The changes received as a result of dynamic examination were studied qualitatively and quantitatively. Almost all examined patients had sufficiently pronounced positive changes (reduction in tumor volume as well as malignant invasion through intestinal wall and perirectal fat with a decrease in its density).

It has been established that spiral computed tomography has advantages of the possibility to diagnose tumors localized in all parts of the rectum, but this method of examination does not allow for visualization of tumor invasion into different layers of the intestinal wall, in particular into the muscular layer that is a determining factor in differential diagnosis of localized and locally advanced rectal cancer. All of this makes it necessary to supplement the method of spiral computer tomography with the transrectal ultrasound to control the treatment effectiveness. Moreover, the additional use of transrectal ultrasound in locally advanced T3 rectal cancer statistically significantly increases diagnostic informativeness by 1.4 times ($P = 0.0021$). In the time following, all patients were subjected to radical operations.

Conclusions. Thus, the combined application of spiral computed tomography and transrectal ultrasound examination in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy makes it possible to objectivize a tumor response to treatment, in particular, chemoradiotherapy, both by size and depth of bowel wall involvement. It allowed to determine the method and volume of surgical interventions at the preoperative stage and contributed to an increase in resectability and percentage of sphincter-preserving surgery by 12.7 %.

Рак прямої кишки (РПК) – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань, що має тенденцію до збільшення. У структурі онкологічної захворюваності України ця патологія посідає п'яте місце. За даними Українського національного канцер-реєстру, у 29 % пацієнтів при первинному зверненні діагностують занедбані випадки захворювання, що унеможливує використання хірургічних втручань на першому етапі лікування [1,2].

Застосування неoad'ювантної, зокрема хіміопроменевої терапії дає можливість підвищити резектабельність пухлини шляхом зменшення її розмірів і зв'язку з навколишніми органами, що полегшує надалі виконання оперативного лікування [3,9].

Отже, надзвичайно актуальним є визначення можливостей променевих методів візуалізації в оцінюванні регресії раку прямої кишки, що вирішило б проблеми моніторингу відповіді пухлини на хіміопроменеве лікування та дало змогу визначити її операбельність [4–6].

Мета роботи

Вивчити можливості поєданого застосування спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) і трансректальної ультразвукової діагностики (ТРУЗД) для оцінювання первинного стану та ступеня регресії пухлинного процесу у хворих на місцевопоширений рак прямої кишки (МППК) після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ).

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 85 хворих на МППК, що перебували на лікуванні в Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері. Хворих залучали в дослідження після одержання інформованої згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, що передбачені протоколом.

До та після лікування хворих обстежили, поділили на 2 групи. У першу групу ввійшли 45 хворих, яким до початку лікування та після його завершення в комплексі діагностичних заходів виконували СКТ. У другу групу – 40 хворих, у яких до та після лікування до схеми обстеження включали СКТ і ТРУЗД.

Серед 48 чоловіків і 37 жінок віком від 34 до 85 років, середній вік – $64,9 \pm 1,1$ року. За міжнародною класифікаційною системою хвороб (7 перегляд), пацієнти мали $T_{3-4}N_0M_0$, $T_{3-4}N_1M_0$ і $T_{3-4}N_2M_0$ стадії. Гістологічно це аденокарциноми різного ступеня диференціювання. Щодо локалізацій МППК, то в 53,6 % хворих відзначали ураження середньоампулярного відділу прямої кишки, у 40,5 % – нижньоампулярного відділу, в 5,9 % – верхньоампулярного.

Спіральну комп'ютерну томографію виконали на апараті CT/e Dual фірми GE (США) у звичайному режимі за стандартними методиками. Ультразвукове дослідження виконали тільки хворим 2 групи на апараті Acuson фірми Siemens з трансректального доступу із застосуванням відповідного датчика з частотою 5,0 МГц. За рекомендаціями, ТРУЗД виконували тільки після пальцевого обстеження прямої кишки та ректороманоскопії.

Після встановлення та верифікації діагнозу всі пацієнти отримували передопераційне хіміопроменеве лікування. Ця методика включає застосування променевої терапії в разовій осередковій дозі 1,8–2,0 Гр до сумарної осередкової дози 46,0–50,4 Гр. Під час опромінення хворим внутрішньовенно вводили флуороурацил 400 мг/м² і кальцію фолінат 200 мг/м² у 1–5 день протягом усього курсу променевої терапії. Дистанційну гамма-терапію виконували за допомогою дистанційного гама-апарата TERAGAM K-01.

Кількісні показники опрацювали методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень

(m) у групах обстежених осіб. Вірогідність відмінностей результатів для різних груп визначали за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Імовірність помилки оцінювали за таблицями Стьюдента, враховуючи обсяг експериментальних груп. Вірогідність відмінностей між показниками до та в різні терміни лікування визначали, застосовуючи метод Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значущим у разі ймовірності помилки $p < 0,05$. Для визначення взаємозв'язків напівкількісних і якісних показників та їхніх зв'язків із кількісними показниками розраховували непараметричний критерій кореляції τ Кендала.

Результати

Для визначення можливостей променевої терапії дослідження в діагностиці та стадіюванні місцевопоширеного РПК проаналізували результати комплексного дослідження 57 хворих на МПРПК із поширеністю процесу T_3 і 28 хворих із поширеністю процесу T_4 .

У результаті аналізу встановили, що у хворих із поширеністю T_3 СКТ дала змогу оцінити поширення пухлини по обводу та довжині кишки, ступінь стенозу, проростання пухлини в параректальну клітковину та суміжні органи, візуалізувати збільшені лімфатичні вузли. Так, протяжність пухлинного ураження незалежно від виразності стенозу просвіту кишки діагностували в усіх хворих. Потовщення стінки в зоні ураження до 15–20 мм, за даними СКТ, виявили у 35,8 % хворих, потовщення понад 20 мм констатували у 64,2 %. На СКТ було правильно встановлено тип росту пухлини: у 19,4 % хворих – ендоефітний, у 21,0 % – екзофітний, в інших випадках – змішаний тип росту. Збільшені регіональні лімфовузли при СКТ визначили в 42,1 % випадків. Проростання пухлинного утворення в суміжні органи у хворих із поширеністю T_3 не виявляли.

Стан параректальної клітковини оцінювали за симптомом тяжистості на зовнішньому контурі кишки в зоні пухлинного ураження. Проростання параректальної клітковини пухлинним процесом має велике значення в аспекті вибору тактики лікування та обсягу оперативного втручання, оскільки ця променева ознака є основною у визначенні поширеності процесу T_3 [4,5].

За даними СКТ, у всіх хворих із поширеністю T_4 (незалежно від ступеня стенозування) виявили проростання пухлини в параректальну клітковину та суміжні органи, що є патогномонічною променевою ознакою РПК T_4 . Так, проростання пухлини в матку виявили у 21,4 % хворих, у сечовий міхур – у 35,8 %, у передміхурову залозу – у 32,1 %, в кістки тазу – у 10,7 % випадків.

Відзначимо, що залучення до патологічного процесу навколишніх органів і, як результат, формування пухлинного конгломерату, який містить саму пухлину й судинні органи, ускладнює радикальні хірургічні втручання [6–8].

Отже, СКТ має переваги в можливості діагностувати пухлини, локалізовані в усіх відділах прямої кишки,

але цей метод дослідження не дає змогу візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий, що є визначальним у диференціальній діагностиці локалізованого та МПРПК. Це диктує необхідність доповнення СКТ методом ТРУЗД прямої кишки для стадіювання пухлинного процесу та контролю ефективності лікування.

Для визначення особливостей ультразвукової картини РПК T_3 і T_4 проаналізували частоту виявлення кожної променевої ознаки залежно від стадії. У 26 хворих на РПК T_3 стадії, за даними ТРУЗД, у проекції стінки кишки виявляли пухлинне утворення неоднорідної ехогенності без диференціації шарів стінки на всю глибину. Часткову диференціацію шарів стінки визначили тільки в 11,5 % випадків. У 42,3 % осіб пухлина локалізувалася у стінці кишки локально. Збільшення параректальних лімфатичних вузлів виявили у 38,5 % пацієнтів.

При стадії пухлинного процесу T_4 у всіх хворих візуалізувалося циркулярне потовщення стінки кишки з порушенням диференціації її шарів та інфільтрацією параректальної клітковини. Зовнішні контури кишкової стінки в цих хворих не візуалізувались.

Патогномонічною ультразвуковою ознакою поширеності процесу T_4 є проростання пухлини в суміжні органи (півху, матку, передміхурову залозу, сечовий міхур тощо), що визначили в усіх випадках як відсутність зображення параректальної клітковини між прямою кишкою та названими органами.

Отже, при стадії РПК T_3 , за даними ТРУЗД, звуження просвіту кишки, частіше циркулярне (57,7 %), шляхом потовщення стінки кишки з порушенням диференціювання її шарів на всю глибину виявили у 88,5 % випадків. При проростанні пухлини в параректальну клітковину зовнішній контур її був нечіткий, нерівний у 53,8 % випадків. Проростання пухлинним процесом м'язового шару стінки визначали як поширеність T_3 . Інфільтрація саме цього шару дає змогу диференціювати стадію T_2 і T_3 . Відзначимо, що диференціювання шарів стінки прямої кишки дає змогу візуалізувати тільки ТРУЗД.

Вихід пухлинного процесу за межі кишкової стінки та проростання пухлини в суміжні органи діагностували як стадію T_4 . За даними ТРУЗД, поширеність РПК T_4 визначили як виражене звуження просвіту кишки внаслідок новоутворення з нечітким, нерівним зовнішнім контуром, відсутністю диференціації шарів кишкової стінки та поширеністю в суміжні органи в усіх випадках.

Обговорення

Встановили діагностичну інформативність методів досліджень залежно від стадії РПК. Так, при МПРПК T_3 стадії чутливість СКТ і ТРУЗД становила 86,3 % і 94,8 % відповідно, специфічність – 66,7 % і 85,8 %, точність – 84,2 % і 92,3 %. При стадії МПРПК T_4 чутливість СКТ і ТРУЗД дорівнювала 91,3 % і 83,3 %, специфічність – 60,0 % і 50,0 %, точність – 85,8 % і 78,6 %. Отже, за показниками чутливості, специфічності та точності при МПРПК T_4 статистично значущі відмінності не виявили ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники діагностичної інформативності кожного з методів, виявили: чутливість СКТ дещо вища у хворих на МПРПК T_4 стадії та становить 91,3 %

проти 86,3 % при стадії T_3 ($p > 0,05$). Однак специфічність цього методу низька (66,7 % при T_3 та 60,0 % при T_4), що обґрунтовує необхідність доповнення його методом ТРУЗД для точнішої діагностики та збільшення ефективності стадіювання МПРПК. Точність методу – 84,2 % та 85,8 % залежно від поширеності процесу ($p > 0,05$).

За даними ТРУЗД, чутливість методу при стадії T_3 становила 94,8 %, при T_4 – 83,3 % ($p > 0,05$). Специфічність ТРУЗД при T_3 становила 85,8 % проти 50,0 % при T_4 , що демонструє статистично значущі відмінності ($p < 0,05$). Нижчі показники діагностичної інформативності ТРУЗД при T_4 пов'язані з інвазією пухлинним процесом усіх шарів кишкової стінки та проростанням за її межі, а також, певною мірою, з технічними труднощами виконання дослідження в разі значного стенозування просвіту прямої кишки. Точність методу при T_3 також вища, ніж при T_4 – 92,3 % та 78,6 % відповідно.

Відзначимо, що, за даними СКТ, цей показник при поширеності T_4 був суттєво вищим (91,3 %). Отже, актуальним є питання щодо необхідності обстеження хворих на МПРПК з одночасним застосуванням методів СКТ і ТРУЗД, оскільки додаткове застосування ТРУЗД при МПРПК T_3 стадії на статистично значущому рівні ($p = 0,0021$) підвищує діагностичну інформативність у 1,4 раза.

Після обстеження та проведення НХПТ усіх пацієнтів прооперували. У 62,3 % хворих на МПРПК 1 групи виконали сфінктерозберігальні операції: передня резекція – у 20,0 %, черевно-анальна резекція – у 42,3 % випадках. У хворих 2 групи, яких на доопераційному етапі обстежили, застосовуючи методи СКТ і ТРУЗД, передню резекцію виконали у 25,0 % випадків, черевно-анальну резекцію – у 50,0 %. Отже, частота сфінктерозберігальних операцій у хворих другої групи становила 75,0 % проти 62,3 % в першій групі.

Висновки

1. За допомогою СКТ у хворих на МПРПК правильно оцінили ступінь поширення пухлини по обводу та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи.

2. Застосування ТРУЗД дало можливість візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий, що є визначальним у диференціальній діагностиці локалізованого та місцевопоширеного раку прямої кишки.

3. Поєднане застосування СКТ і ТРУЗД дало змогу визначити метод та обсяг оперативних втручань на доопераційному етапі, сприяло підвищенню резектабельності та збільшенню відсотка сфінктерозберігальних оперативних втручань на 12,7 %.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним і доцільним є дослідження для визначення місця магнітно-резонансної томографії в комплексному діагностичному алгоритмі оцінювання ефективності НХПТ у хворих на МПРПК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Васько Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології з радіаційною медициною, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

ORCID ID: 0000-0001-6211-5426

Жукова Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології з радіаційною медициною, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

ORCID ID: 0000-0002-4310-7823

Почерняєва В. Ф., д-р мед. наук, професор каф. онкології та радіології з радіаційною медициною, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

ORCID ID: 0000-0002-3649-9961

Корнеев О. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології з радіаційною медициною, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

ORCID ID: 0000-0002-3328-5335

Сведения об авторах:

Васько Л. Н., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии с радиационной медициной, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Жукова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии с радиационной медициной, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Почерняева В. Ф., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии и радиологии с радиационной медициной, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Корнеев О. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии с радиационной медициной, ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Information about authors:

Vasko L. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology with Radiation Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava.

Zhukova T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology with Radiation Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava.

Pocherniaieva V. F., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Radiology with Radiation Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava.

Korniev O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology with Radiation Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 31.05.2018

Список литературы

- 1] Прогностическая значимость регрессии рака прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии / А.О. Расулов, Ю.А. Шельгин, А.В. Бойко, И.В. Дрошнев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – №5. – С. 28–33.
- 2] Рак в Україні / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України, 2015–2016. – К., 2017. – №18. – 120 с.
- 3] Іванкова В.С. Променева терапія в лікуванні на колоректальний рак / В.С. Іванкова // Онкологія. – 2008. – №10(1). – С. 141–144.
- 4] Компьютерная томография в онкопроктологии / Н.К. Силантьева, А.Ф. Цыб, Б.А. Бердов, З.Н. Шевладзе. – М.: Медицина, 2007. – 144 с.
- 5] Васько Л.М. Спиральна комп'ютерна томографія в оцінці ефективності неад'ювантного хіміопроменевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки / Л.М. Васько // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Т. 15. – Вип. 2(50). – С. 86–89.

- [6] Мониторинг состояния больных раком прямой кишки методом сонографии / Р.Р. Абрамчик, А.И. Кушнеров, Г.Е. Тур и др. // Военная медицина. – 2013. – №1. – С. 37–39.
- [7] Ультразвуковая диагностика опухолей абдоминальных органов / Р.Я. Абдуллаев, Т.С. Головки, Г.В. Лаврик и др. – X. : Новое слово, 2012. –173 с.
- [8] Васько Л.М. Роль трансректального ультразвукового дослідження в неoad'ювантному хіміопромєневому лікуванні хворих на місцевопоширений рак прямої кишки / Л.М. Васько // Проблеми екології та медицини. – 2015. – №18(5–6). – С. 54–59.
- [9] Glimelius B. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Glimelius, L. Pahlman, A. Cervantes // Ann. Oncol. – 2010. – №21(5). – С. 82–86.

References

- [1] Rasulov, A. O., Shelygin, Yu. A., Boiko, A. V., & Droshneva, I. V. (2011). Prognosticheskaya znachimost' regressii raka pryamoj kishki posle predoperacionnoj khimioluchevoj terapii [Prognostic value of rectal cancer regression after preoperative chemoradiation therapy]. Vestnik rentgenologii i radiologii, 5, 28–33. [in Russian].
- [2] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. I., Hulak, L. O., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., et al. (2017). Rak v Ukraini, 2015–2016 [Cancer in Ukraine, 2015–2016]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy, 18. Kyiv [in Ukrainian].
- [3] Ivankova, V. S. (2008). Promeneva terapiia v likuvanni na kolorektalni rak [Radiation therapy in treating colorectal cancer]. Oncology, 10(1), 141–144. [in Ukrainian].
- [4] Silant'eva, N. K., Cyb, A. F., Berdov, B. A., & Shevladze, Z. N. (2007). Komp'yuternaya tomografiya v onkoproktologii [Computer tomography in oncoproctology]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [5] Vasko, L. M. (2015). Spiralna kompiuterna tomohrafiya v otsintsi efektyvnosti neoadiuvantnoho khimiopromenevoho likuvannia mistsevoposhiyrenoho raku priamoj kyshky [Helical computed tomography in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny, 15, 2(50), 86–89. [in Ukrainian].
- [6] Abramchik, R. R., Kushnerov, A. I., Tur, G. E., Stacenko, E. A., Ivanovskaya, M. I., Stepuro, L. I., & Brilevskaya, T. L. (2013). Monitoring sostoyaniya bol'nykh rakom priyamoj kishki metodom sonografii [Monitoring of patients with rectal cancer by means of sonography examination]. Voennaya medicina, 1, 37–39. [in Russian].
- [7] Abdullaev, R. Ya., Golovko, T. S., Lavrik, G. V., Fed'ko, A. A., Kucher, A. R., Belevtsov, Yu. P., et al. (2012). Ul'trazvukovaya diagnostika opukholej abdominal'nykh organov [Ultrasound diagnosis of tumors of abdominal organs]. Kharkov: Novoe slovo [in Russian].
- [8] Vasko, L. M. (2015). Rol transrektalnoho ultrazvukovoho doslidzhenia v neoadiuvantnomu khimiopromenevomu likuvanni khvorykh na mistsevoposhiyrenyi rak priamoj kyshky [The role of the transrectal ultrasonography in neoadjuvant chemoradiation treatment of patients with the local rectal cancer]. Problemy ekolohii ta medytsyny, 18(5–6), 54–59. [in Ukrainian].
- [9] Glimelius, B., Pahlman, L., & Cervantes, A. (2010). Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol, 21(5), 82–86.

Оценка ремоделирования костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С. С. Сафарова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика

Ключевые слова: сахарный диабет, костная ткань.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 60–63

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155812

E-mail: sainsafarova@gmail.com

У лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2), несмотря на более высокую минеральную плотность костей (МПК) в области шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, риск перелома в 1,5–2,0 раза выше в сравнении со здоровой популяцией. Эти данные свидетельствуют, что ряд показателей может быть более информативным для прогнозирования риска низкотравматических переломов, наблюдаемых у пациентов с СД2, и по сути, измерение МПК не отражает реальную тенденцию к развитию нарушений ремоделирования кости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы – установление сложных взаимосвязей между минеральным, органическим компонентом кости и риском развития переломов под влиянием метаболических изменений, связанных с СД2.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование 137 пациентов с диагнозом СД2, группа контроля состояла из 82 лиц. У всех пациентов изучены кальцитропные гормоны, сывороточные маркеры костного ремоделирования и проведена рентгеновская денситометрия.

Результаты. Пациенты с СД2 имели более низкие значения P1NP и b-СТх, что отражает замедление метаболизма костной ткани в сравнении с группой контроля. Результаты денситометрии свидетельствуют об отсутствии достоверных различий показателей МПК у пациентов с СД 2 типа и контроля.

Выводы. При повышенных значениях паратиреоидного гормона установлена высокая активность костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции, что подтверждается положительной корреляцией между уровнем паратиреоидного гормона и биохимическим маркером костной резорбции в сыворотке крови. Между длительностью СД 2 типа и снижением МПК существует зависимость, более выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет.

Ключові слова: цукровий діабет, кісткова тканина.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 60–63

Оцінювання ремоделювання кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу

С. С. Сафарова

В осіб із діабетом 2 типу, незважаючи на вищу мінеральну щільність кісток (МЩК) у ділянці шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта, ризик перелому в 1,5–2,0 раза більший порівняно зі здоровою популяцією. Ці дані свідчать: низка показників може бути більш інформативною для прогнозування ризику низькотравматичних переломів, що виявляють у пацієнтів із діабетом, і, по суті, вимірювання МЩК не показує реальну тенденцію до розвитку порушень ремоделювання кістки в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2).

Мета роботи – виявлення складних взаємозв'язків між мінеральним, органічним компонентом кістки та ризиком розвитку переломів під впливом метаболічних змін, котрі пов'язані з ЦД2.

Матеріали та методи. Здійснили поперечне дослідження 137 пацієнтів із діагнозом ЦД2, група контролю – 82 особи. У всіх пацієнтів вивчили кальціотропні гормони, сироваткові маркери кісткового ремоделювання, виконали рентгеновську денситометрію.

Результати. Пацієнти з ЦД2 мали нижчі значення P1NP і b-СТх, що показує уповільнення метаболізму кісткової тканини порівняно з групою контролю. Результати денситометрії свідчать про відсутність вірогідних відмінностей показників МЩК у пацієнтів із ЦД 2 типу та контролю.

Висновки. При підвищених значеннях паратиреоїдного гормону виявили високу активність кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції, що підтверджується позитивною кореляцією між рівнем ПТГ і біохімічним маркером кісткової резорбції в сироватці крові. Між тривалістю ЦД 2 типу та зниженням МЩК наявна залежність, найбільше виражена в чоловіків віком до 50 років.

Key words: diabetes mellitus, bone tissue.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 60–63

Assessment of bone remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

S. S. Safarova

Despite higher femoral neck and lumbar spine bone mineral density (BMD), individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2) have 1.5-2 times increased fracture risk than in a healthy population. These data suggest that some indicators may be more informative regarding the prediction of low-trauma fractures risk, which observed in patients with diabetes mellitus, and BMD measurement does not reflect in essence the real trend towards the development of bone remodeling disorders in these patients.

Aim. To identify complex interdependencies between the bone mineral and organic components and the risk of low-trauma fractures associated with metabolic changes in DM2.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted in patients diagnosed with DM2 (n = 137); the control group consisted of 82 individuals. Calcitropic hormones, serum levels of bone remodeling markers and X-ray densitometry were studied in all the patients.

Results. Patients with DM2 had lower P1NP and b-CTx values, reflecting a slower metabolism of bone tissue compared to the control group. The results of densitometry revealed no significant differences in BMD between the patients with DM2 and control.

Conclusions. High rate of bone remodeling was found at the elevated values of parathyroid hormone with a predominance of bone resorption, which is confirmed by a positive correlation between parathyroid hormone level and the serum biochemical marker of bone resorption. There is a relationship between DM2 duration and a decrease in BMD, which is the most pronounced in men aged up to 50 years.

Остеопороз чаще всего ассоциируется со старением и дефицитом эстрогенов, однако сахарный диабет (СД) также ухудшает микроструктуру кости, способствует и/или усугубляет потерю костной массы, приводя к переломам и инвалидности [1]. Проведен анализ изменений костной ткани, вызванных СД 2 типа, и коморбидности СД/остеопороза, охватывающей изменения костного метаболизма, а также факторы, регулирующие ремоделирование костей в условиях диабета, включая инсулин, гликемию и ангиогенез. Установление биохимических маркеров костного ремоделирования, способных отражать образовательные либо резорбтивные процессы кости, информативные при правильной интерпретации, может послужить основой для лучшего понимания диабетических осложнений и для разработки раннего скрининга и профилактики остеопороза у пациентов с СД.

Цель работы

Установление сложных взаимосвязей между минеральным, органическим компонентом кости и риском развития переломов под влиянием изменений метаболизма, связанных с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Проведено поперечное исследование, в которое включены 137 пациентов с СД2 (85 женщин, 52 мужчины), у которых ранее не диагностировали расстройства костного метаболизма и остеопороз. Возраст обследованных пациентов – от 40 до 70 лет ($58,4 \pm 0,9$ года). Длительность диабета составила $8,1 \pm 0,7$ года. У всех обследуемых собирали анамнез, вычисляли индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($30,0 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$). Однократно определяли среднее значение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – $7,5 \pm 0,4$ % крови.

Контрольную группу составили 82 пациента (48 женщин и 34 мужчины в возрасте $55,97 \pm 0,90$ года) без СД в анамнезе.

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также заболевания эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, с диабетической нефропатией 4–5 стадии в анамнезе.

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) (Денситометр DXA, HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A, USA) поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и области проксимального отдела и шейки бедренной кости. BMD по критериям ВОЗ, применяемым к диагностике, расценивали как остеопороз (Т-критерий $\leq 2,5$ SD), остеопения (Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD) и нормальный (Т-критерий > -1).

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию С-терминального телопептида (b-CTx). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e441 с использованием реагентов «RocheDiagnostics» (ФРГ).

Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследований с участием человека.

Анализ полученных данных проводили с использованием методов вариационно-математической статистики программы Statistica 10 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований. Статистическую значимость различий параметров определяли по критерию У Манна–Уитни. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики включенных в исследование пациентов.

В ходе исследования установлено, что у 41 % пациентов с СД 2 типа отмечено снижение уровня ионизированного кальция при нормальной концентрации общего кальция, свидетельствующее, что концентрация общего кальция не отражает отрицательный кальциевый баланс. Установлена корреляция между уровнем iCa и витамина D ($r = 0,277$, $p = 0,01$). Снижение значений ионизированного кальция у лиц с СД2, очевидно, связано с инсулинорезистентностью, на что косвенно указывает корреляционная связь между витамином D и С-пептидом ($r = 0,299$, $p = 0,04$). Значения сывороточного фосфора при СД2 статистически не отличались от показателей контроля ($p > 0,05$).

У пациентов с СД 2 типа отмечено снижение концентрации альбумина в пределах незначительного отклонения от референсных значений, слабо достоверное в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Определена отрицательная достоверная зависимость между уровнем альбумина и b-CTx, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену: $r = -0,387$, $p = 0,001$. СКФ у больных СД 2 типа в среднем по группе была статистически значимо ниже значений группы контроля ($p < 0,05$).

В нашем исследовании значения PTH и витамина D значимо коррелируют со СКФ при СД2 ($r = -0,213$, $p = 0,04$ и $r = 0,346$, $p = 0,001$). Результаты исследования указывают на статистически значимую связь концентрации PTH у больных СД2 с iCa и витамином D3 (описанную выше): $r = -0,357$, $p = 0,003$ и $r = -0,364$,

Таблица 1. Характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группы, среднее (M) и (95 % ДИ)

Показатели, единицы измерения	СД2 (n = 137)	Контроль (n = 82)
Возраст, лет	58,4 (57,3–59,5)	55,9 (54,2–57,7)
Пол, муж., жен.	52:85	39:43
ИМТ, кг/м ²	30,0 (29,4–30,6)	28,7 (27,9–29,5)
Продолжительность СД, лет	8,1 (7,2–8,8)*	
HbA1c, %	7,5 (7,2–7,8)*	4,9 (4,7–5,0)
iCa ²⁺ , mmol/L	1,06 (1,03–1,08) *	1,13 (1,11–1,15)
P ⁺ , mg/dL	4,9 (4,7–5,1)	5,1 (4,9–5,2)
Альбумин, g/dL	4,3 (4,1–4,4) *	4,5 (4,3–4,6)
СКФ, mL/min/1.73	88,5 (85,4–91,5) *	95,2 (91,8–98,6)
PTH, pg/dL	51,69 (48,82–54,56) *	45,09 (40,38–49,79)
Вит. D ₃ , ng/mL	25,12 (22,98–27,28) *	30,41 (26,95–33,86)
Кальцитонин, pg/mL	10,23 (8,48–11,62) *	5,5 (4,19–6,84)
ALP, IU/L	122,2 (116,2–128,1)	123,5 (113,8–133,2)
P1NP, ng/mL	42,08 (39,81–44,35)	47,09 (42,82–51,35)
b-CTX, ng/mL	0,495 (0,456–0,533) *	0,424 (0,383–0,466)
T-критерий (L1-LIV)	-1,08 (-1,3; -0,8) *	-0,73 (-1,1; -0,3)
Z-критерий (L1-LIV)	-0,03 (-0,3; 0,2) *	0,27 (-0,08; 0,6)
T-критерий (ПОб)	-0,95 (-1,2; -0,7) *	-0,49 (-0,8; -0,1)
Z-критерий (ПОб)	-0,07 (-0,3; 0,1)	0,18 (-0,1; 0,5)
T-критерий (ШБ)	-1,12 (-1,3; -0,8) *	-0,64 (-1,0; -0,2)
Z-критерий (ШБ)	0,02 (-0,2; 0,3)	0,22 (-0,1; 0,5)

*: p < 0,05, различия между группами достоверны.

p = 0,001. У пациентов с СД2 уровень PTH в сыворотке связан также с индексом HOMA-IR (r = -0,273, p = 0,01).

Результаты анализа показали, что исследуемые маркеры образования кости (ALP, P1NP) ведут себя по-разному: уровень ALP сопоставим в группе с СД2 типа со значениями группы контроля (p > 0,05). Гиперфосфатаземия установлена у 40 % пациентов с СД2; у мужчин, особенно с длительным течением СД, значения ALP были незначительно выше, чем у женщин (p > 0,05). У пациентов с СД2 уровень P1NP сопоставим со значениями контроля (p > 0,05). Результаты показали, что уровень HbA1c у пациентов с диабетом имеет отрицательную корреляцию с маркером формирования кости P1NP: r = -0,254, p = 0,01.

Средние значения маркера резорбции кости b-CTX у пациентов с диабетом 2 типа не выходили за границы референсных значений, однако были выше, чем в группе контроля (p < 0,05), что свидетельствует об усилении костной резорбции. Установлена положительная корреляция между уровнем P1NP и СКФ: r = 0,184, p = 0,03; отрицательная корреляция между b-CTX с СКФ (r = -0,203, p = 0,01); между b-CTX и альбумином (r = -0,387, p = 0,001).

По результатам анализа, у пациентов с СД2 отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между T-критерием в области поясничного отдела позвоночника (L1-4) и уровнем b-CTX (r = -0,231, p = 0,02). Определена статистически значимая корреляция между T-критерием в области проксимального отдела и шейки бедренной кости и значением b-CTX, (r = -0,252, p = 0,02 и r = -0,220, p = 0,04). У пациентов с СД2 установлена корреляция между изменением T-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника, и С-пептидом: r = 0,346, p = 0,02. У мужчин с СД2 выявлена корреляция между

изменением T-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника, и ИМТ: r = 0,314, p = 0,04. Отмечена зависимость между длительностью СД 2 типа и снижением МПК, более всего выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет: r = -0,510, p = 0,01.

Определено сочетание изменений двух областей или изолированность изменения МПК, для чего проследили за частотой изменений двух или одного участка, определенных DXA. Изолированное изменение плотности костной ткани установлено в 44 % случаев, когда были изменения либо в позвонках, либо в бедренной кости. Соответственно, в 18 % случаев были изменения и в позвоночнике, и в бедренной кости. У 10 пациентов с СД2 изменения обнаружены только в левом бедре, у 14 пациентов с СД2 – только в правом бедре. Исследуя T-критерий зоны L1-L4 у 36 пациентов с СД2, отметили изменения только в поясничном отделе позвоночника. Таким образом, часть пациентов (44 %), у которых установлены изменения только в одном из изучаемых участков, могли подвергнуться риску ошибочного диагноза, если бы были сделаны измерения МПК только одной зоны.

Обсуждение

Секреция инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в плазме является Ca²⁺-зависимым процессом [2]. Как и в случае с кальцием, значения сывороточного неорганического фосфора отражают лишь незначительную долю общего фосфора в сыворотке, что, в свою очередь, не всегда отображает общее количество этого элемента в организме [3,4]. Гипоальбуминемия может прямо и косвенно влиять на состояние метаболизма кости, сдвигая равновесие в сторону процессов резорбции, воздействуя на ядерный фактор каппаВ, воспалительные и антиоксидантные реакции, уменьшающие костный поток минералов, в результате чего снижается образование ацетатфосфата кальция кристаллов гидроксиапатита, также влияет на метаболизм PTH и витамина D [5,6].

В условиях снижения почечной функции уменьшается синтез ренальной 1-α гидроксилазы, переводящей витамин D в активную форму, что снижает кишечную абсорбцию кальция и активирует выработку PTH паратгормонной железой, приводя к вымыванию кальция и фосфора из костей. На повышение последнего реагирует FGF23, повышение которого значительно быстрее и легче выводит фосфаты с мочой и угнетает процесс активации витамина D, вследствие чего снижается содержание кальция в крови, а затем в тканях [7]. Очевидно, что относительный дефицит секреции инсулина приводит к гиперсекреции PTH, связанной со снижением уровня Ca в сыворотке, и вызывает вторичный гиперпаратиреоз, способствуя декальцинации костей, что согласуется с данными ряда других исследований [8].

Несмотря на клиническую доступность щелочной фосфатазы, использование ее в качестве костного маркера малоинформативно в связи с синтезом ее в различных тканях. Следовательно, изменения в функции этих органов влияют на ее концентрацию, а значит нельзя утверждать, что данный биохимический показатель костного ремоделирования является специфичным для диагностики диабетической остеопатии.

Одним из возможных объяснений расхождения значений маркеров формирования костной ткани (ALP / PINP) при диабете может быть то, что разные маркеры формирования кости отражают разные стадии остеобластной дифференцировки. Если ALP продуцируется зрелыми остеобластами, то PINP образуется во время фазы синтеза проколлагена [6].

Интересно отметить: в проведенном исследовании наблюдали корреляции между маркерами костного метаболизма (PINP и СТХ) и функцией почек, свидетельствующие, что ухудшение функции почек у пациентов с диабетом приводит к уменьшению почечного клиренса костных маркеров, что может частично объяснить увеличение диагностической значимости последних у пациентов с СД. Эти данные также находят подтверждение в специализированной литературе [7]. Отрицательная связь PINP с HbA1c свидетельствует, что образование костной ткани нарушается высоким уровнем глюкозы в крови; соответственно, лица с СД при неудовлетворительном гликемическом контроле имеют больший риск низкотравматических переломов [9], хотя механизмы до конца не ясны.

Полученные результаты согласуются с данными исследований других авторов, изучавших состояние МПК осевого и аппендикулярного скелета при СД2 [8]. Пациенты с СД2 имели более низкий уровень СТХ и PINP, что отражает снижение метаболизма костной ткани по сравнению с контролем, независимо от возраста и продолжительности заболевания. По результатам анализа данных можно утверждать: существует положительная связь между ИМТ и МПК, что подтверждают данные других авторов [10].

Выводы

При повышенных значениях паратиреоидного гормона установлена высокая активность костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции, что подтверждается положительной корреляцией между уровнем паратиреоидного гормона и биохимическим маркером костной резорбции в сыворотке крови. Между длительностью СД 2 типа и снижением МПК существует зависимость, более всего выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет.

Перспективы дальнейших исследований. Требуется дальнейшего изучения и подтверждения фактор негативного влияния диабетической полинейропатии на процессы, происходящие в костной ткани при СД. Представляется перспективным проведение многофакторного анализа и определение клинических, лабораторных и молекулярно-генетических маркеров для выявления пациентов с СД2, подвергающихся повышенному риску перелома.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторе:

Сафарова С. С., канд. мед. наук, доцент, эндокринолог, лечебно-профилактический факультет II, каф. внутренних болезней III, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика.

Відомості про автора:

Сафарова С. С., канд. мед. наук, доцент, ендокринолог, лікувально-профілактичний факультет II, каф. внутрішніх хвороб III, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджанська Республіка.

Information about the author:

Safarova Sain Sattar, MD, PhD, Associate Professor, Endocrinologist, Medical and Preventive Faculty II, Department of Internal Diseases III, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic.

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 05.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.06.2018

Список литературы

- [1] Vestergaard P. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Calcif Tissue Int.* – 2009. – Vol. 84. – Issue 1. – P. 45–55.
- [2] Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk / N. Becerra-Tomás, R. Estruch, M. Bulló, et al. // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – Issue 11. – P. 3084–3091.
- [3] Lederer E. Regulation of serum phosphate / E. Lederer // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 592. – Part 18. – P. 3985–3995.
- [4] Yamamoto M. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength / M. Yamamoto, T. Sugimoto // *Curr Osteoporos Rep.* – 2016. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 320–326.
- [5] Diabetes mellitus and electrolyte disorders / G. Liamis, E. Liberopoulos, F. Barkas, M. Elisaf // *World J Clin Cases.* – 2014. – Vol. 2. – Issue 10. – P. 488–496.
- [6] Lower serum P1NP/ β -CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults / A. Fisher, W. Sriksalanukul, L. Fisher, P.N. Smith // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1131–1140.
- [7] Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease / A. Nakashima, K. Yokoyama, T. Yokoo, M. Urashima // *World J Diabetes.* – 2016. – Vol. 7. – Issue 5. – P. 89–100.
- [8] Moisa S.S. Calcitonin and Parathyroid are Glucoregulating Hormones / S.S. Moisa // *J Mol Genet Med.* – 2014. – S1–024.
- [9] Hinton P.S. Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility / P.S. Hinton // *Medical hypotheses.* – 2016. – Vol. 93. – P. 81–86.
- [10] Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study / H.S. Jørgensen, S. Winther, M. Böttcher, et al. // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 284.

References

- [1] Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2009) Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.*, 84(1), 45–55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
- [2] Becerra-Tomás, N., Estruch, R., Bulló, M., Casas, R., Díaz-López, A., Basora, J., et al. (2014) Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.*, 37(11), 3084–3091. doi: 10.2337/dc14-0898.
- [3] Lederer, E. (2014) Regulation of serum phosphate. *J Physiol.*, 592(18), 3985–3995. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273979.
- [4] Yamamoto, M., & Sugimoto, T. (2016) Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.*, 14(6), 320–326. doi: 10.1007/s11914-016-0332-1.
- [5] Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas, F., & Elisaf, M. (2014) Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases.*, 2(10), 488–496. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488.
- [6] Fisher, A., Sriksalanukul, W., Fisher, L., & Smith, P. N. (2017) Lower serum P1NP/ β -CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults. *Clin Interv Aging.* 12, 1131–1140. doi: 10.2147/CIA.S141097.
- [7] Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016) Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.*, 7(5), 89–100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89.
- [8] Moisa, S. S. (2014) Calcitonin and Parathyroid are Glucoregulating Hormones. *J Mol Genet Med.* S1, 024. doi: 10.4172/1747-0862.S1-024.
- [9] Hinton, P. S. (2016) Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility. *Medical hypotheses.* 93, 81–86. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.008.
- [10] Jørgensen, H. S., Winther, S., Böttcher, M., Hauge, E., Rejnmark, L., Svensson, M., & Ivarsen, P. (2017) Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 18, 284. doi: 10.1186/s12882-017-0692-5.

Функціональний стан підшлункової залози в дітей із неалкогольною жировою хворобою підшлункової залози

Ю. М. Степанов*, О. Ю. Лук'яненко, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, Н. Г. Гравіровська, І. А. Кленіна

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

Ключові слова:

стеатоз підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, стеатометрія, еластографія, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 64–71

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.1.155816

*E-mail:
gastrodnepri@i.ua

Ключевые слова:

стеатоз поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, внешнесекреторная функция поджелудочной железы, ожирение, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 64–71

Key words:

pancreatic diseases, exocrine pancreas, steatometry, elastography, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 64–71

Мета роботи – вивчити особливості функціонального стану підшлункової залози в дітей із стеатозом підшлункової залози (ПЗ).

Матеріали та методи. Обстежили 77 дітей, середній вік пацієнтів становив $11,59 \pm 2,82$ року. Стеатоз підшлункової залози діагностували за допомогою ультразвукового дослідження. Додатково виконали зсувнохвильову еластографію ПЗ на апараті UltimaPAExpert («Радмир», Україна). Відповідно до наявності ожиріння/надмірної ваги і стеатозу ПЗ дітей поділили на групи: 1 – 47 пацієнтів із стеатозом ПЗ та ожирінням/надмірною вагою; 2 – 20 осіб з ожирінням/надмірною вагою без ознак стеатозу ПЗ; 3 група – 10 дітей із нормальною вагою. Виконали дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ із визначенням рівня амілази, ліпази та трипсину в сироватці крові, фекальної еластази за допомогою імуноферментного дослідження.

Результати. Рівень ліпази сироватки крові був вірогідно нижчим у групі дітей із стеатозом ПЗ ($0,83 [0,64; 0,99]$ нмоль/с-л) порівняно з дітьми, які мали нормальну вагу ($1,05 [0,99; 1,13]$ нмоль/с-л) ($p < 0,05$). Рівень трипсину не мав вірогідних відмінностей у групах, а рівень амілази сироватки крові в пацієнтів 1 групи був нижчим порівняно з дітьми 2 групи. Встановили, що рівень фекальної еластази (ФЕ) вірогідно нижчий у пацієнтів із стеатозом ПЗ ($176,7 [65,8; 251,8]$ мкг/г) порівняно з дітьми, які мали нормальну вагу ($311,40 [213,3; 363,0]$ мкг/г) ($p < 0,05$). Рівень ФЕ негативно корелював зі ступенем стеатозу підшлункової залози в загальній групі ($r = -0,28; p < 0,05$), а також із жорсткістю паренхіми ПЗ у підгрупі дітей без ожиріння ($r = -0,40; p < 0,05$).

Висновки. Стеатоз ПЗ у дітей може супроводжуватися розвитком зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Функциональное состояние поджелудочной железы у детей с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы

Ю. М. Степанов, О. Ю. Лукьяненко, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, Н. Г. Гравировская, И. А. Кленина

Цель работы – изучить особенности функционального состояния поджелудочной железы у детей со стеатозом поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Обследовали 77 детей; средний возраст пациентов составил $11,59 \pm 2,82$ года. Стеатоз поджелудочной железы диагностирован с помощью ультразвукового исследования. Дополнительно проведена сдвиговолновая эластография ПЖ на аппарате UltimaPAExpert («Радмир», Украина). Согласно наличию ожирения/избыточного веса и стеатоза ПЖ детей разделили на группы: 1 – 47 пациентов со стеатозом ПЖ и ожирением/избыточным весом; 2 – 20 детей с ожирением/избыточным весом без признаков стеатоза ПЖ; 3 группа – 10 детей с нормальным весом. Проведено исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы с определением уровня амилазы, липазы и трипсина сыворотки крови, фекальной эластазы с помощью иммуноферментного исследования.

Результаты. Уровень липазы сыворотки крови был достоверно ниже в группе детей со стеатозом ($0,83 [0,64; 0,99]$ нмоль/с-л) в сравнении с детьми с нормальным весом ($1,05 [0,99; 1,13]$ нмоль/с-л) ($p < 0,05$). Уровень трипсина в исследуемых группах достоверно не отличался, а уровень амилазы сыворотки крови у пациентов 1 группы были ниже по сравнению с детьми 2 группы. Уровень фекальной эластазы (ФЭ) достоверно ниже у пациентов со стеатозом ($176,7 [65,8; 251,8]$ мкг/г) в сравнении с детьми с нормальным весом ($311,40 [213,3; 363,0]$ мкг/г) ($p < 0,05$). Уровень ФЭ негативно коррелировал со степенью стеатоза поджелудочной железы в общей группе ($r = -0,28; p < 0,05$), а также с жесткостью паренхимы ПЖ в подгруппе детей без ожирения ($r = -0,40; p < 0,05$).

Выводы. Стеатоз ПЖ у детей может сопровождаться развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Pancreatic function in children with non-alcoholic fatty pancreas disease

Yu. M. Stepanov, O. Yu. Lukianenko, N. Yu. Zavorodnia, O. M. Tatarchuk, N. H. Hravirovska, I. A. Klenina

Objective. To study the features of pancreatic function in children with pancreatic steatosis.

Materials and methods. We examined 77 children; the average age of patients was (11.59 ± 2.82) years. Pancreatic steatosis was diagnosed by ultrasound examination. In addition, shear wave elastography of the pancreas was performed using UltimaPAExpert apparatus («Radmir», Ukraine). Children were divided into groups according to the obesity/overweight and pancreatic steatosis presence as follows: the group 1 – 47 children with pancreatic steatosis and obesity / overweight; the group 2 – 20 children with obesity / overweight without signs of pancreatic steatosis; the group 3 – 10 children with normal weight who had no signs of

steatosis. Examination of the exocrine pancreas function with determination of serum amylase, lipase and trypsin levels, urine amylase, fecal elastase was carried out.

Results. Serum lipase level was significantly lower in the group of children with steatosis (0.83 [0.64; 0.99] nmol/s·l) compared to children with normal weight (1.05 [0.99; 1.13] nmol/s·l) ($P < 0.05$). The level of trypsin did not reveal any significant differences between the groups, while serum amylase level in the patient group 1 tended to be lower compared to children of the group 2. The level of fecal elastase (FE) was significantly lower in patients with steatosis (176.7 [65.8; 251.8] $\mu\text{g/g}$) compared to children with normal weight (311.40 [213.3; 363.0] $\mu\text{g/g}$) ($P < 0.05$). The level of FE negatively correlated with the degree of pancreatic steatosis in the general group ($r = -0.28$; $P < 0.05$) as well as with the pancreatic parenchyma stiffness in children without obesity ($r = -0.40$; $P < 0.05$).

Conclusions. Pancreatic steatosis in children can be accompanied by exocrine pancreatic insufficiency development.

Глобальна епідемія дитячого ожиріння зумовлює нагальну потребу пошуку раних маркерів метаболічного ризику та способів впливу на несприятливі фактори. Дослідження останніх років продемонстрували, що пацієнти зі стеатозом підшлункової залози (ПЗ) на тлі надмірної ваги або ожиріння (неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози) мають підвищений ризик формування хронічних порушень обміну речовин [1]. Показано, що стеатоз ПЗ у пацієнтів із гострим панкреатитом є фактором ризику тяжчого перебігу захворювання [2], а також розвитку післяопераційної нориці підшлункової залози [3,4]. Однак більшість робіт, що присвячені стеатозу підшлункової залози, зосереджені на вивченні особливостей вуглеводного обміну [5–7], а дослідженню зовнішньосекреторної функції ПЗ приділяється менше уваги.

За рекомендаціями Європейського та Північно-американського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN/NASPGHAN), визначення фекальної еластази-1 є рекомендованим оптимальним інструментом скринінгу екзокринної недостатності (ЕН) ПЗ у дітей [8]. Відзначимо, що пацієнти з нормальною функцією підшлункової залози та супутньою водянистою діареєю можуть мати низький рівень ФЕ через збільшення загального об'єму випорожнень і зниження концентрації еластази в одиниці об'єму [8].

З огляду на важливість своєчасної корекції проявів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ для гармонійного розвитку дитини, актуальним є вивчення зовнішньої секреції ПЗ у дітей зі стеатозом.

Мета роботи

Вивчити особливості функціонального стану підшлункової залози в дітей зі стеатозом підшлункової залози.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 77 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2016–2017 рр. Середній вік пацієнтів – 11,59 \pm 2,82 року. Групи зіставні за віковою та статеву ознакою обстежених. Пацієнтам виконали клінічне та антропометричні обстеження. Стан трофіки оцінювали за рекомендаціями ВООЗ шляхом визначення стандартних відхилень (SD – standard deviation) значень індексу маси тіла (ІМТ), враховуючи вік і стать пацієнта [9]. При значенні ІМТ $>+1\text{SD}$ діагностували надмірну вагу. При значенні ІМТ $>+2\text{SD}$ діагностували ожиріння. Обвід талії (ОТ) визначали з використанням сантиметрової стрічки, вимірюючи

околичність вище верхньої бічної межі клубової кістки в кінці нормального видиху. Абдомінальний тип ожиріння діагностували, коли ОТ перевищувала 90 перцентиль для відповідного віку та статі.

Тип ожиріння в дітей визначали за рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF) [10]. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини здійснювали за загальноприйнятою методикою на апараті Toshiba Xario (Японія). Стеатоз підшлункової залози діагностували за допомогою ультразвукового дослідження [11]. Для діагностики фіброзу та стеатозу ПЗ виконали зсувнохвильову еластографію, стеатометрію ПЗ на апараті UltimaPAExpert («Радмир», Україна) з визначенням середнього коефіцієнта затухання ультразвуку (срКЗ).

За ознакою наявності ожиріння/надмірної ваги і стеатозу ПЗ дітей поділили на групи: 1 – 47 пацієнтів зі стеатозом ПЗ і ожирінням/надмірною вагою; 2 – 20 осіб з ожирінням/надмірною вагою без ознак стеатозу ПЗ; 3 група – 10 дітей із нормальною вагою без стеатозу ПЗ. Для оцінювання впливу ступеня стеатозу ПЗ на досліджувані параметри 1 групу додатково поділили на підгрупи: S1 – 22 дитини з 1 ступенем стеатозу; S2 – 16 дітей із 2 ступенем стеатозу; S3 – 9 дітей із 3 ступенем стеатозу ПЗ. Виконали кореляційний аналіз результатів у групі дітей з ожирінням (47 пацієнтів) і групі дітей без ожиріння (30 пацієнтів).

Вивчили зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози шляхом стандартного копрологічного дослідження, визначення рівня амілази, ліпази та трипсину сироватки крові, амілази сечі, фекальної еластази, внутрішньосекреторної функції підшлункової залози (визначення рівня інсуліну з розрахунком індексів інсулінорезистентності HOMA1-IR і HOMA2-IR).

Вміст інсуліну сироватки крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір фірми «DRG International, Inc.» (ФРН). Індекс HOMA розраховували за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}) / 22,5.$$

Індекс HOMA2-IR розраховували, використовуючи комп'ютерну програму «HOMA Calculator»[®] Diabetes Trial Unit – University of Oxford, з визначенням чутливості до інсуліну (% S) і функції β -клітин (% B).

Визначили рівень глікозильованого гемоглобіну за допомогою набору фірми «Lachema». Активність альфа-амілази в сироватці крові визначали набором фірми «Cormau», ліпази – за методом Логінова [12], трипсину – за методом Ерлангера в модифікації Шатернікова [13].

Рівень фекальної еластази (ФЕ) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів

Pancreatic Elastase ELISA (BIOSERV Diagnostics GmbH, ФРН).

Під час статистичного опрацювання застосовували методи непараметричної статистики: описуючи кількісні ознаки, дані наводили як медіану й межі інтерквартильного відрізка [25; 75 %], якісні ознаки – як відносні показники. Вірогідність відмінностей оцінювали, використовуючи U-критерій Манна-Уїтні при попарному порівнянні груп. Під час внутрішньогрупового аналізу використовували критерій Краскела–Волліса. Порівнюючи якісні показники, вірогідність оцінювали за точним критерієм Фішера. Кореляційний аналіз виконали з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Spearman R і Пірсона. Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$; тенденцію визначали при $p < 0,10$. Статистичне опрацювання результатів здійснили методами варіаційної статистики, що реалізовані стандартним пакетом прикладних програм Statistica 7.0.

Результати

Дані антропометрії пацієнтів досліджуваних груп. Під час аналізу антропометричних даних встановили: діти 1 групи відрізнялися вищими показниками ІМТ порівняно з пацієнтами 2 та 3 груп ($p < 0,05$), про що свідчить порівняння стандартних сигмальних відхилень ІМТ обстежених (табл. 1). Діти 1 групи характеризувалися переважним розподілом жирової тканини за абдомінальним типом, вірогідно відрізняючись вищими показниками середніх значень перцентилів обводу талії порівняно з відповідними параметрами дітей 2 та 3 груп ($p < 0,05$).

Внутрішньосекреторна функція ПЗ. Порівняльний аналіз показників, що характеризують внутрішньосекреторну функцію ПЗ, продемонстрував: медіана рівня

глікованого гемоглобіну вірогідно не відрізнялася у групах, а медіани індексів інсулінорезистентності в дітей зі стеатозом ПЗ були достовірно вище ніж відповідні показники 3 групи ($p < 0,05$) (табл. 2). Встановили, що показник чутливості до інсуліну (%S) вірогідно нижчий у групі дітей зі стеатозом ПЗ порівняно з групою дітей, які мають нормальну вагу ($p < 0,05$).

Зовнішньосекреторна функція ПЗ. Порівняльний аналіз показників зовнішньосекреторної функції ПЗ показав, що в групі дітей зі стеатозом ПЗ виявлена тенденція до нижчих рівнів амілази крові та сечі порівняно з дітьми з ожирінням/надмірною вагою без стеатозу (табл. 3). Під час внутрішньогрупового аналізу не виявили взаємозв'язок між ступенем стеатозу та рівнем амілази крові, сечі ($p > 0,05$). Медіана концентрації ліпази крові у групі дітей зі стеатозом ПЗ була вірогідно нижче, ніж у групі дітей із нормальною вагою ($p = 0,04$). Мінімальний рівень ліпази зафіксували в підгрупі пацієнтів із 3 ступенем стеатозу.

Рівень амілази нижче, ніж референсні значення діагностували в 7 осіб (15 %) 1 групи та не виявили у представників 2 та 3 груп. Рівень трипсину не мав вірогідних відмінностей за групами, максимальний рівень трипсину визначили у групі дітей із 3 ступенем стеатозу ($p > 0,05$).

Медіана концентрації фекальної еластази була вірогідно нижчою у групі дітей зі стеатозом порівняно з групою дітей без стеатозу з нормальною вагою ($p < 0,05$). Рівень ФЕ знижувався зі зростанням ступеня стеатозу ПЗ, однак вірогідні відмінності під час внутрішньогрупового аналізу не виявили ($p = 0,14$) (рис. 1).

Під час аналізу даних копрологічного дослідження виявили, що зміни в копроцитограмі переважно проявлялись стеатореєю 2 типу (63,8 % дітей у 1 групі, 50 % дітей у 2 групі, 50 % у 3 групі). У більшості пацієнтів зі

Таблиця 1. Антропометричні дані пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
ІМТ, стандартне відхилення	2,12 [1,80; 2,66]*#	1,73 [1,30; 2,00]#	0,40 [0,3; 0,92]
перцентиль ОТ, %	97,03 [92,2; 103,3]*#	86,04 [81,58; 89,78]#	68,86 [65,4; 73,9]

*: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 2 групою; #: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 2. Характеристика внутрішньосекреторної функції ПЗ обстежених, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
Глікований гемоглобін, мкмоль фруктози/г Нб	3,30 [2,97; 4,17]	3,43 [3,01; 3,75]	3,22 [3,01; 3,73]
НОМА1-IR	5,02 [2,54; 6,50]#	3,48 [1,87; 5,29]	2,14 [1,10; 3,94]
НОМА2-IR	3,20 [1,70; 4,00]	2,20 [1,4; 3,4]	1,80 [0,70; 2,50]
%В	241,20 [163,70; 279,70]	197,4 [168,70; 207,72]	188,90 [88,6; 276,60]
%S	34,0 [25,8; 66,8] #	45,60 [29,2; 72,70]	61,80 [43,00; 145,10]

#: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 3. Характеристика зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	S1 група, n = 22	S2 група, n = 16	S3 група, n = 9	2 група, n = 20	3 група, n = 10
амілаза крові, Од/л	32,7 [23,0; 49,0]	32,05 [25,9; 48,0]	26,7 [22,30; 59,65]	43,5 [31,7; 55,0]	45,10 [29,25; 53,40]	29,40 [25,0; 52,0]
амілаза сечі, Од/л	161,20 [115,4; 241,4]	157,20 [112,7; 222,1]	152,25 [114,65; 240,50]	260,80 [182,05; 317,05]	222,05 [119,2; 290,6]	147,4 [120,7; 202,2]
ліпаза, нмоль / с-л	0,83 [0,64; 0,99] #	0,87 [0,67; 0,96]	0,99 [0,66; 1,09]	0,74 [0,64; 0,86]	0,74 [0,64; 1,00] #	1,05 [0,99; 1,13]
Трипсин, мкмоль/ мл-хв	6,11 [4,50; 9,46]	5,99 [4,4; 12,7]	5,91 [3,48; 7,12]	7,28 [4,16; 43,69]	8,50 [4,77; 11,97]	7,69 [6,55; 10,76]
Фекальна еластаза, мкг/г калу	176,7 [65,8; 251,8] #	195,9 [53,3; 255,9]	134,15 [58,40; 230,25]	130,10 [106,90; 206,90]	218,65 [170,95; 246,10]	311,40 [213,3; 363,0]

#: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

стеатозом ПЗ діагностована креаторея (53,2 %), яку виявили у 40 % дітей 2 групи і 30 % дітей 3 групи (табл. 4).

Дані еластографії та стеатометрії ПЗ. Аналізуючи дані еластографії, не виявили вірогідні відмінності за жорсткістю паренхіми ПЗ у групах дослідження. Результати стеатометрії продемонстрували, що у групі дітей зі стеатозом рівень сРКЗ вірогідно вищий порівняно з групами дітей без стеатозу (2 та 3 групи) (табл. 5). Встановлено підвищення сРКЗ зі зростанням ступеня стеатозу ПЗ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кореляційний аналіз. Під час кореляційного аналізу встановили, що рівень ФЕ мав слабкий негативний зв'язок зі ступенем стеатозу ПЗ, а також перцентилем ОТ ($p < 0,05$) (табл. 6). Рівень ліпази також мав негативну кореляцію зі ступенем стеатозу ПЗ, індексами інсулінорезистентності та перцентилем ОТ ($p < 0,05$). Рівень амілази сечі негативно корелював із перцентилем ОТ ($p < 0,05$) (табл. 6).

Рівень трипсину крові асоційований із рівнем глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,05$) (табл. 6, 7). Встановили, що в субкогорті пацієнтів з ожирінням рівень трипсину позитивно корелював із показником функції бета-клітин (табл. 7).

Рівень амілази крові в субкогорті пацієнтів з ожирінням негативно корелював із показником сРКЗ і жорсткістю паренхіми ПЗ ($p < 0,05$).

Аналізуючи когорти дітей без ожиріння, встановили: рівень ФЕ в них негативно корелював із рівнем глікованого гемоглобіну, жорсткістю паренхіми ПЗ і рівнем НОМА2-IR ($p < 0,05$) (табл. 8). Також виявлена негативна кореляція між жорсткістю ПЗ і рівнем ліпази крові в цій субкогорті ($p < 0,05$).

Отже, встановили зниження рівня ліпази та тенденцію до зниження амілази сироватки крові в пацієнтів зі стеатозом ПЗ порівняно з дітьми, які мають нормальну вагу. Встановили вірогідне зниження рівня фекальної еластази в дітей зі стеатозом ПЗ порівняно з дітьми контрольної групи, рівень фекальної еластази негативно корелював зі ступенем стеатозу. Внутрішньосекреторна функція в дітей зі стеатозом ПЗ характеризувалася підвищенням індексів НОМА1-IR і НОМА-2, а також зниженням показника чутливості до інсуліну (%S). Формування та прогресування стеатозу ПЗ супроводжувалося зростанням коефіцієнта затухання ультразвуку (сРКЗ). Наявність кореляційних зв'язків між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ встановлена як негативна кореляція між рівнем ліпази та НОМА1-IR. Виявлена негативна кореляція між жорсткістю та сРКЗ ПЗ і рівнем амілази у групі дітей з ожирінням і рівнем ліпази крові у групі дітей без ожиріння.

Обговорення

Спільне походження екзо- й ендокринної частини ПЗ у внутрішньоутробному періоді, можливість трансдиференціації екзокринного й ендокринного відділу в постнатальному періоді, за даними експериментальних досліджень, свідчить про безперервну взаємодію між ендокринним та екзокринним відділами підшлункової залози протягом життя [14, 15].

Зниження рівня амілази зазвичай вважають маркером дифузного ураження підшлункової залози, що

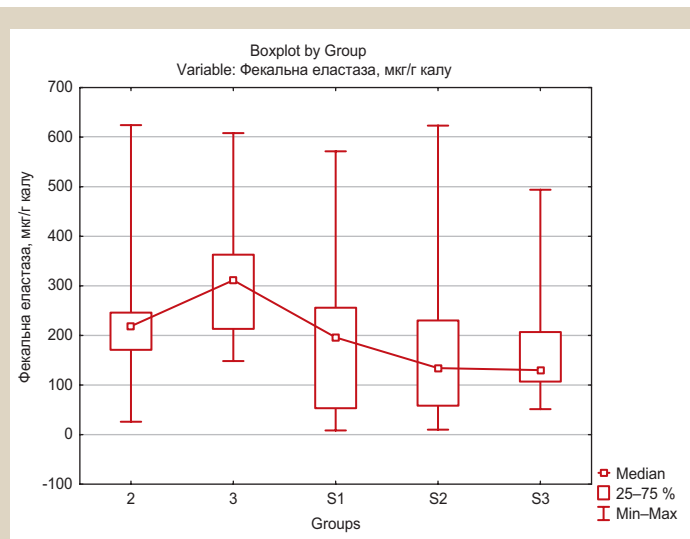


Рис. 1. Рівень ФЕ в пацієнтів досліджуваних груп, враховуючи ступінь стеатозу ПЗ.

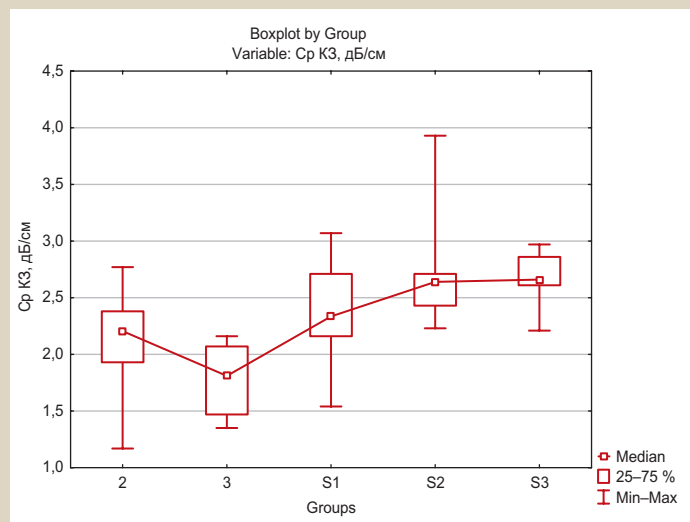


Рис. 2. Рівень сРКЗ у пацієнтів груп дослідження, враховуючи ступінь стеатозу ПЗ.

Таблиця 4. Дані копрологічного дослідження обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	1 група	2 група	3 група
Нейтральна реакція калу	40 (85,10)	46 (80)	0
Кисла реакція калу	7 (4,25)	2 (10)	0
Лужна реакція калу	5 (10,64)	2 (10)	10 (100)
Креаторея	25 (53,2)	8 (40)	3 (30)
Амілорея	1 (2,12)	0	0
Стеаторея 1 тип	0	1 (10)	0
Стеаторея 2 тип	30 (63,80)	10 (50)	5 (50)
Стеаторея 3 тип	0	0	0

Таблиця 5. Дані еластографії та стеатометрії ПЗ пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
сРКЗ, дБ/см	2,53 [2,30; 2,73]*#	2,20 [1,93; 2,38]#	1,81 [1,47; 2,07]
Е, кПа	3,64 [3,34; 3,96]	3,42 [3,16; 3,67]	3,49 [3,26; 3,82]

*: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 2 групою; #: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ та антропометричними даними пацієнтів груп дослідження

Показник	Ступінь стеатозу	Глікований гемоглобін	HOMA1-IR	HOMA2-IR	%S	Перцентиль ОТ
ФЕ	-0,28*	–	–	–	–	-0,24*
Ліпаза	-0,38*	–	-0,44*	-0,47*	0,43*	-0,40*
Трипсин	–	0,38*	–	–	–	–
Амілаза сечі	–	–	–	–	–	-0,24*

*: $p < 0,05$.

Таблиця 7. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ і сонографічними даними пацієнтів з ожирінням

Показник	Глікований гемоглобін	%V	срКЗ	Жорсткість ПЗ
Трипсин	0,51*	0,50*	–	–
Амілаза крові	–	–	-0,35*	-0,29*
Амілаза сечі	-0,39*	–	–	–

*: $p < 0,05$.

Таблиця 8. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ і даними еластографії в пацієнтів без ожиріння

Показник	Глікований гемоглобін	Жорсткість ПЗ	HOMA1-IR	HOMA2-IR	%S
ФЕ	-0,40	-0,40	–	-0,40	–
Ліпаза	–	-0,60	-0,37	-0,43	0,37

*: $p < 0,05$.

розвивається при таких патологічних станах, як цукровий діабет 1 типу, хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, кетоацидоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, куріння, зловживання алкоголем, низька варіабельність копій гена AMY1 (ген амілази слинних залоз) [16,17]. У здійсненому дослідженні рівень амілази в дітей зі стеатозом ПЗ мав тенденцію до нижчих значень порівняно з дітьми без стеатозу, знижений рівень амілази встановили у 15 % дітей зі стеатозом і не виявили у групах дітей без стеатозу. Встановили негативний кореляційний зв'язок між рівнем амілази сироватки крові та ступенем жирової інфільтрації ПЗ (срКЗ), жорсткістю паренхіми ПЗ у дітей з ожирінням, що збігається з даними Kei Nakajima et al. (2016), які продемонстрували наявність зворотного зв'язку між рівнем амілази та наявністю неалкогольної жирової хвороби печінки у безсимптомних дорослих пацієнтів [17].

Рівень ліпази є чутливішим і специфічнішим, ніж амілаза маркером гострого запалення ПЗ [18]. Результати дослідження показали, що діти зі стеатозом ПЗ мають вірогідно нижчу медіану рівня ліпази сироватки крові порівняно з дітьми з нормальною вагою. Зниження концентрації ліпази у проксимальних відділах тонкого кишечника призводить до зменшення виділення холецистокініну, в результаті чого пригнічується скорочення жовчного міхура, спорожнення шлунка [19]; це зумовлює відповідну клінічну симптоматику й може спричиняти утворення біліарного сладжа. Jens-Peter Kühn et al. виявили негативну кореляцію між активністю ліпази та вмістом жиру в підшлунковій залозі, що, на думку авторів, пояснюється жировим заміщенням ацинарних клітин при віковій інволюції ПЗ [20]. У нашому дослідженні дані демонструють вірогідно нижчі рівні ліпази сироватки крові в дітей зі стеатозом порівняно з дітьми

з нормальною вагою, що неможливо пояснити віковою інволюцією ПЗ; зміни активності ліпази, ймовірно, є наслідком жирової інфільтрації ПЗ. Так, рівень ліпази сироватки крові негативно корелював із наявністю абдомінального ожиріння, ступенем стеатозу ПЗ й індексами інсулінорезистентності.

Трипсин є специфічним маркером, що характеризує функціональну місткість екзокринного відділу ПЗ [21,22]. Не виявили вірогідних відмінностей рівнів трипсину у групах дослідження, однак встановили наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнями ліпази, трипсину сироватки крові. Визначили зв'язок між рівнем трипсину сироватки крові та рівнем глікованого гемоглобіну, що підкреслює спільність змін зовнішньо- і внутрішньосекреторної функції ПЗ у дітей зі стеатозом ПЗ.

Пацієнти, які страждають на ожиріння, за даними J. Teichmann et al. [23], характеризуються зниженням продукції фекальної еластази 1; виявили негативну кореляцію активності ФЕ з індексом маси тіла. Надлишок маси тіла, на думку низки авторів, супроводжується зниженням екзокринної функції підшлункової залози в дітей зі стеатозом ПЗ унаслідок негативного паракринного впливу адипоцитів на функціональний стан ацинарних клітин [24,25]. Karuna E. W. Vendrik et al. не виявили зв'язок між вмістом жиру в підшлунковій залозі та рівнем ФЕ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [26]. Рівень ФЕ в пацієнтів зі стеатозом ПЗ у нашому дослідженні був вірогідно нижчим порівняно з аналогічним показником дітей із нормальною вагою, що відповідає даним E. I. Aleshina et al. [27]; рівень ФЕ негативно корелював зі ступенем стеатозу ПЗ і жорсткістю ПЗ.

У роботі W. Rathmann et al. показали зворотну кореляцію між рівнем ФЕ та рівнем глікованого гемоглобіну в пацієнтів без діабету. Автори припускають, що

екзокринна дисфункція підшлункової залози в пацієнтів із ризиком цукрового діабету 2 типу може бути раннім порушенням, що розвивається паралельно з ендокринною дисфункцією [28]. У нашому дослідженні діти зі стеатозом ПЗ характеризувалися проявами інсулінорезистентності при нормальних показниках глікованого гемоглобіну та функції β-клітин. Рівень ФЕ негативно корелював з індексом інсулінорезистентності HOMA-2 в субгорті дітей без ожиріння. Відзначимо, що ліпотоксичний ефект, як-от порушення функції β-клітин, може супроводжуватися пізньою клінічною маніфестацією. Пошкодження β-клітин підшлункової залози може тривати понад 10 років (від дебюту дисфункції β-клітин до часу встановлення діагнозу цукровий діабет 2 типу) та мати латентний перебіг [15]. Екзокринна дисфункція підшлункової залози при стеатозі ПЗ супроводжується порушенням розщеплення білків і жиру, порушенням засвоєння жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну Д, що спричиняє підтверджене на експериментальних тваринних моделях прогресування інсулінорезистентності та стеатогепатиту [22,29].

Отже, показано формування несприятливого метаболічного профілю в пацієнтів зі стеатозом ПЗ, головним чином, у вигляді ознак інсулінорезистентності, асоційованих з порушенням екзокринної функції ПЗ, як-от зниження активності фекальної еластази-1 і ліпази сироватки крові, тенденцією до зниження рівня амілази сироватки крові порівняно з дітьми з нормальною вагою. Аналіз даних копрологічного дослідження підтвердив низьку інформативність цього дослідження для діагностики зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Фекальні еластаза-1, ліпаза сироватки крові й індекси інсулінорезистентності (HOMA1-IR і HOMA2-IR) є чутливими маркерами ендо- та екзокринної дисфункції ПЗ. Своєчасна діагностика та корекція порушень зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ необхідна для запобігання прогресуванню захворювання.

Висновки

1. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ супроводжується розвитком комбінованої екзокринної й ендокринної дисфункції підшлункової залози, що виявляється формуванням інсулінорезистентності, асоційованої зі зниженням активності панкреатичних ферментів.

2. Характерними ранніми ознаками порушення екзокринної функції ПЗ при стеатозі ПЗ є зниження активності ліпази сироватки крові та фекальної еластази.

3. Наростання ступеня жирової інфільтрації ПЗ при стеатозі ПЗ асоціюється з прогресуванням зовнішньосекреторної недостатності, маркером якої є зниження рівня фекальної еластази.

4. Метою терапевтичного втручання для запобігання прогресуванню захворювання при стеатозі ПЗ є раннє виявлення та своєчасна корекція порушень зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленні уявлень про патогенетичні механізми порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ в дітей зі стеатозом, розробці підходів до корекції функціонального стану ПЗ у дітей з ожирінням та надмірною вагою, здійсненні динамічного спостереження за станом

зовнішньосекреторної функції ПЗ на тлі терапевтичних заходів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, заслужений лікар України, м. Дніпро.

Лук'яненко О. Ю., науковий співробітник, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Гравіровська Н. Г., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, заслуженный врач Украины, г. Днепро.

Лукьяненко О. Ю., научный сотрудник, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Завгородняя Н. Ю., канд. мед. наук, зав. отделом детской гастроэнтерологии, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Татарчук О. М., канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского сектора, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Гравировская Н. Г., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела научно-организационной, методической работы и информационных технологий, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Кленина И. А., канд. биол. наук, зав. научно-исследовательским сектором, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Lukianenko O. Yu., MD, Researcher, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Zavhorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Pediatric Gastroenterology Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Hravirovska N. H., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific and Organizational, Methodological Work and Information Technologies, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R.G. Singh, H.D. Yoon, L.M. Wu, et al. // *Metabolism-Clinical and Experimental*. – 2017. – Vol. 69. – P. 1–13.
- [2] Khatua B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua, B. El-Kurdi, V.P. Singh // *Current opinion in gastroenterology*. – 2017. – Т. 33. – Issue 5. – P. 374–382.
- [3] Tajima Y. Preoperative imaging evaluation of pancreatic pathologies for the objective prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / Y. Tajima, Y. Kawabata, N. Hirahara // *Surgery today*. – 2018. – Vol. 48. – Issue 2. – P. 140–150.
- [4] The clinical implications of fatty pancreas: a concise review / T. Khoury, A.W. Asombang, T.M. Berzin, et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2017. – Vol. 62. – Issue 10. – P. 2658–2667.
- [5] Guglielmi V. Type 2 diabetes: does pancreatic fat really matter? / V. Guglielmi, P. Sbraccia // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2017. – Vol. 34. – Issue 2. – e2955.
- [6] Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, M. Di Martino, C. Anania, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – Issue 15. – P. 4688–4695.
- [7] Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity / J. Staaf, V. Labmayr, K. Paulmichl, et al. // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – Issue 3. – P. 358–365.
- [8] ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children / C.J. Taylor, K. Chen, K. Horvath, et al. // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2015. – Vol. 61(1). – P. 144–153.
- [9] World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Retrieved from : http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
- [10] Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J.R. Fernández, D.T. Redden, A. Pietrobelli, et al. // *J. Pediatr*. – 2004. – Vol. 145. – Issue 4. – P. 439–44.
- [11] Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J.S. Lee, S.H. Kim, D.W. Jun, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15. – Issue 15. – P. 1869–1875.
- [12] Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск, 2002. – Т. 2. – 463 с.
- [13] Горячковський О.М. Клінічна біохімія. Довідковий посібник / О.М. Горячковський. – вид. 2-е, вип. і доп. – Одеса : Астропринт, 1998. – 608 с.
- [14] Saisho Y. Pancreas volume and fat deposition in diabetes and normal physiology: consideration of the interplay between endocrine and exocrine pancreas / Y. Saisho // *The review of diabetic studies*. – 2016. – Vol. 13. – Issue 2–3. – P. 132.
- [15] Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes / Y. Saisho, A. Butler, J. Meier, et al. // *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*. – 2007. – Vol. 20. – Issue 8. – P. 933–942.
- [16] Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study / K. Nakajima, H. Oshida, T. Muneyuki, et al. // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – Issue 1. – e002235.
- [17] Nakajima K. Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation / K. Nakajima // *World Journal of Diabetes*. – 2016. – Vol. 7. – Issue 6. – P. 112–121.
- [18] Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee / M. Abu-El-Hajja, S. Kumar, J.A. Quiros, et al. // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2018. – Vol. 66. – Issue 1. – P. 159–176.
- [19] PPAR γ regulates exocrine pancreas lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / H. Danino, R. Peri-Naor, C. Fogel, et al. // Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2016. – Vol. 1861. – Issue 12. – P. 1921–1928.
- [20] Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance / J.P. Kühn, F. Berthold, J. Mayerle, et al. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276. – Issue 1. – P. 129–136.
- [21] Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones / S.H. Bharmal, S.A. Pendharkar, R.G. Singh, et al. // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17. – Issue 6. – P. 876–883.
- [22] Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology / A. Carroccio, F. Verghi, B. Santini, et al. // *Dig Dis Sci*. – 2001. – Vol. 46. – Issue 6. – P. 1335–42.
- [23] Teichmann J. Prevalence of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Women with Obesity Syndrome: Assessment by Pancreatic Fecal Elastase 1 / J. Teichmann, J.F. Riemann, U. Lange // *ISRN Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 951686.
- [24] Стеатоз поджелудочной железы. Подходы к терапии / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, К.В. Матюшенко // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2012. – № 2–3. – С. 6–9.
- [25] Самсонова Н.Г. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме / Н.Г. Самсонова, Л.А. Звенигородская // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2012. – № 11. – С. 96–100.
- [26] Pancreatic Steatosis Is Not Associated With Exocrine Pancreatic Function in Overweight Type 2 Diabetes Patients / K.E. Vendrik, L. Tonnejck, M.H. Muskiet, et al. // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – Issue 9. – e75-e76.
- [27] Hepatic steatosis and fatty pancreas—2 targets of metabolic syndrome in children / E.I. Aleshina, V.P. Novikova, V.A. Gur'eva, et al. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. – 2014. – Т. 8. – С. 16–20.
- [28] Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes / W. Rathmann, B. Haastert, J. Oscarsson, et al. // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15. – Issue 6. – P. 620–625.
- [29] Vitamin D deficiency promotes nonalcoholic steatohepatitis through impaired enterohepatic circulation in animal model / M. Kong, L. Zhu, L. Bai, et al. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2014. – Vol. 307. – Issue 9. – P. G883–G893.

References

- [1] Singh, R. G., Yoon, H. D., Wu, L. M., Lu, J., Plank, L. D., & Petrov, M. S. (2017). Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 69, 1–13. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.012.
- [2] Khatua, B., El-Kurdi, B., & Singh, V. P. (2017). Obesity and pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*, 33(5), 374–382. doi: 10.1097/MOG.0000000000000386.
- [3] Tajima, Y., Kawabata, Y., & Hirahara, N. (2017). Preoperative imaging evaluation of pancreatic pathologies for the objective prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery today*, 48(2), 140–150. doi: 10.1007/s00595-017-1529-3.
- [4] Khoury, T., Asombang, A. W., Berzin, T. M., Cohen, J., Pleskow, D. K., & Mizrahi, M. (2017). The clinical implications of fatty pancreas: a concise review. *Digestive diseases and sciences*, 62(10), 2658–2667. doi: 10.1007/s10620-017-4700-1.
- [5] Guglielmi, V., & Sbraccia, P. (2017). Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(2), e2955. doi: 10.1002/dmrr.2955.
- [6] Pacifico, L., Di Martino, M., Anania, C., Andreoli, G. M., Bezzi, M., Catalano, C., & Chiesa, C. (2015). Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(15), 4688. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4688.
- [7] Staaf, J., Labmayr, V., Paulmichl, K., Manell, H., Cen, J., Ciba, I., et al. (2017). Pancreatic fat is associated with metabolic syndrome and visceral fat but not beta-cell function or body mass index in pediatric obesity. *Pancreas*, 46(3), 358. doi: 10.1097/MPA.0000000000000771.
- [8] Taylor, C. J., Chen, K., Horvath, K., Hughes, D., Lowe, M. E., Mehta, D., et al. (2015). ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61(1), 144–153. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830.
- [9] (2007) World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Retrieved from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
- [10] Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J. Pediatr*, 145(4), 439–44. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044.
- [11] Lee, J. S., Kim, S. H., Jun, D. W., Han, J. H., Jang, E. C., Park, J. Y., et al. (2009). Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 15(15), 1869–1875. doi: 10.3748/wjg.15.1869.
- [12] Kamyshnikov, V. S. (2002). *Spravochnik po kliniko-biokhimeskoj laboratornoj diagnostike [Reference book on clinical and biochemical laboratory diagnostics]*. (Vol. 2). Minsk. [in Russian].
- [13] Goriachkovskiy, O. M. (1998) *Klinichna biokhimiya. Dovidkoviy posibnyk [Clinical Biochemistry: Reference Guide]*. Odessa: Astroprynt. [in Ukrainian].
- [14] Saisho, Y. (2016). Pancreas volume and fat deposition in diabetes and normal physiology: consideration of the interplay between endocrine

- and exocrine pancreas. *The review of diabetic studies*, 13(2–3), 132. doi: 10.1900/RDS.2016.13.132.
- [15] Saisho, Y., Butler, A. E., Meier, J. J., Monchamp, T., Allen-Auerbach, M., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2007). Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical anatomy*, 20(8), 933–942. doi: 10.1002/ca.20543.
- [16] Nakajima, K., Oshida, H., Muneyuki, T., Saito, M., Hori, Y., Fuchigami, H., et al. (2013). Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study. *BMJ open*, 3(1), e002235. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002235.
- [17] Nakajima, K. (2016). Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation. *World journal of diabetes*, 7(6), 112. doi: 10.4239/wjd.v7.i6.112.
- [18] Abu-El-Haija, M., Kumar, S., Quiros, J. A., Balakrishnan, K., Barth, B., Bitton, S., et al. (2018). Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(1), 159–176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
- [19] Danino, H., Peri-Naor, R., Fogel, C., Ben-Harosh, Y., Kadir, R., Salem, H., & Birk, R. (2016). PPAR γ regulates exocrine pancreas lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(12), 1921–1928. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.010.
- [20] Kühn, J. P., Berthold, F., Mayerle, J., Völzke, H., Reeder, S. B., Rathmann, W., et al. (2015). Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance. *Radiology*, 276(1), 129–136. doi: 10.1148/radiol.15140446.
- [21] Bharmal, S. H., Pendharkar, S. A., Singh, R. G., Goodarzi, M. O., Pandol, S. J., & Petrov, M. S. (2017). Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatology*, 17(6), 876–883. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
- [22] Carroccio, A., Verghi, F., Santini, B., Lucidi, V., Iacono, G., Cavataio, F., et al. (2001). Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. *Digestive diseases and sciences*, 46(6), 1335–1342. doi: 10.1023/A:1010687918252.
- [23] Teichmann, J., Riemann, J. F., & Lange, U. (2011). Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: assessment by pancreatic fecal elastase 1. *ISRN gastroenterology*, 2011, 951686. doi: 10.5402/2011/951686.
- [24] Grinevich, V. B., Sas, E. I., Kravchuk, Yu. A., & Matyushenko, K. V. (2012). Steatoz podzheludochnoj zhelezy. Podkhody k terapii [Pancreatic steatosis. Approaches to therapy]. *Gastroe'nterologiya Sankt-Peterburga*, 2–3, 6–9. [in Russian].
- [25] Samsonova, N. G., & Zvenigorodskaya, L. A. (2012). Kliniko-funkcional'noe sostoyaniye podzheludochnoj zhelezy pri metabolicheskom sindrome [Clinical and functional state of pancreas in metabolic syndrome]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*, 11, 96–100 [in Russian].
- [26] Vendrik, K. E., Tonneijck, L., Muskiet, M. H., Kramer, M. H., Pouwels, P. J., Pieters-van den Bos, I. C., et al. (2017). Pancreatic Steatosis Is Not Associated With Exocrine Pancreatic Function in Overweight Type 2 Diabetes Patients. *Pancreas*, 46(9), e75–e76. doi: 10.1097/MPA.0000000000000893.
- [27] Aleshina, E. I., Novikova, V. P., Gur'eva, V. A., Burnysheva, I. A., & Usychenko, E. A. (2014). Hepatic steatosis and fatty pancreas—2 targets of metabolic syndrome in children. *Eksperimental'naia i klinicheskaja gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*, 8, 16–20.
- [28] Rathmann, W., Haastert, B., Oscarsson, J., Berglind, N., & Wareham, N. J. (2015). Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes. *Pancreatology*, 15(6), 620–625. doi: 10.1016/j.pan.2015.09.014.
- [29] Kong, M., Zhu, L., Bai, L., Zhang, X., Chen, Y., Liu, S., et al. (2014). Vitamin D deficiency promotes nonalcoholic steatohepatitis through impaired enterohepatic circulation in animal model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(9), G883–G893. doi: 10.1152/ajpgi.00427.2013.

Вміст інтерлейкінів-4, 6 та ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у дітей, які хворі на atopічну бронхіальну астму, залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості перебігу та рівня контролю захворювання

В. М. Дудник*, Л. В. Мороз, Н. В. Заїчко, О. В. Куцак

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

діти, бронхіальна астма, інтерлейкіни-4,6, ядерно-транскрипційний фактор NF-κB, поліморфізм.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 72–77

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155818

*E-mail: pediatric2@vnu.edu.ua

Численні дослідження поліморфних варіантів генів цитокінів свідчать, що їхня роль у розвитку бронхіальної астми (БА) в дітей залишається не з'ясованою.

Мета роботи – визначити показники вмісту інтерлейкінів-4,6 та ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості перебігу, рівня контролю захворювання.

Матеріали та методи. Виконали розподіл алелей і генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA в 75 хворих на atopічну бронхіальну астму та 25 практично здорових дітей шкільного віку. Генотипування гена IL4RA здійснили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Біохімічні дослідження з визначення рівнів інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), інтерлейкіна-4 (ІЛ-4) і вмісту ядерно-транскрипційного фактора NF-κB виконали за допомогою ІФА (ELISA).

Результати. Виявили, що рівні NF-κB у хворих на інтермітувальну БА за генотипами A/A, A/G і G/G щодо вмісту ІЛ-4 були збільшеними в носіїв A/A в 1,65 раза ($p < 0,05$), A/G – в 1,45 ($p < 0,05$), G/G – в 1,45 раза ($p < 0,05$), порівняно з практично здоровими дітьми був підвищеним у 2,30 раза ($p < 0,001$). При персистуючому перебігу рівень ІЛ-6 підвищений тільки в носіїв G/G, який в 1,59 раза ($p < 0,01$) переважав ІЛ-6 у носіїв A/A, в 1,35 раза – в носіїв A/G ($p < 0,05$). У носіїв A/A при контрольованому рівні вміст ІЛ-4 становив $4,91 \pm 0,38$ пг/мл, що більше в 1,89 раза порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,05$), при частково контрольованому перевищував у 2,35 раза ($6,10 \pm 0,47$ пг/мл, $p < 0,05$), при неконтрольованій БА рівень ІЛ-4 також підвищувався.

Висновки. У дітей, які хворі на БА, з поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA суттєвий вплив має активність NF-κB, вміст якого перевищує показники рівнів ІЛ-4 та ІЛ-6 у носіїв генотипу A/A і A/G ($p < 0,05$), але в носіїв G/G не впливає на рівень контролю бронхіальної астми.

Ключевые слова:

дети, бронхиальная астма, интерлейкины-4,6, ядерно-транскрипционный фактор NF-κB, полиморфизм.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 72–77

Содержание интерлейкинов-4, 6 и ядерно-транскрипционного фактора NF-κB у детей, больных atopической бронхиальной астмой, в зависимости от полиморфизма Ile50Val гена IL4RA, тяжести течения и уровня контроля заболевания

В. М. Дудник, Л. В. Мороз, Н. В. Заїчко, О. В. Куцак

Множество исследований полиморфных вариантов генов цитокинов свидетельствуют, что их роль в развитии бронхиальной астмы (БА) у детей остается не выясненной.

Цель работы – определить показатели содержания интерлейкинов-4,6 и ядерно-транскрипционного фактора NF-κB у больных atopической бронхиальной астмой в зависимости от полиморфизма Ile50Val гена IL4RA, тяжести и уровня контроля заболевания.

Материалы и методы. Проведено распределение аллелей и генотипов по полиморфизму Ile50Val гена IL4RA у 75 больных atopической бронхиальной астмой и 25 практически здоровых детей школьного возраста. Генотипирование гена IL4RA проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Биохимические исследования по определению уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и содержания ядерно-транскрипционного фактора NF-κB проводили с помощью ИФА (ELISA).

Результаты. Установили, что уровни NF-κB у больных интермиттирующей БА по генотипам A/A, A/G и G/G относительно содержания ИЛ-4 были увеличенными у носителей A/A в 1,65 раза ($p < 0,05$), A/G – в 1,45 ($p < 0,05$), G/G – в 1,45 раза ($p < 0,05$), по сравнению с практически здоровыми детьми был повышенным в 2,30 раза ($p < 0,001$). При персистирующем течении уровень ИЛ-6 повышен только у носителей G/G, который в 1,59 раза ($p < 0,01$) превышал ИЛ-6 у носителей A/A, в 1,35 раза – у носителей A/G ($p < 0,05$). У носителей A/A при контролируемом уровне содержание ИЛ-4 составляло $4,91 \pm 0,38$ пг/мл, что выше в 1,89 раза по сравнению с практически здоровыми детьми ($p < 0,05$), при частично контролируемой превышал в 2,35 раза ($6,10 \pm 0,47$ пг/мл, $p < 0,05$), при неконтролируемой БА уровень ИЛ-4 также повышался.

Выводы. У детей, больных БА, по полиморфизму Ile50Val гена IL4RA существенное влияние имеет активность NF-κB, содержание которого превышает показатели уровней ИЛ-4 и ИЛ-6 у носителей генотипа A/A и A/G ($p < 0,05$), при этом содержание NF-κB у носителей G/G не влияет на уровень контроля бронхиальной астмы.

Content of interleukins-4, 6 and nuclear transcription factor NF- κ B in children with atopic bronchial asthma depending on Ile50Val polymorphism of IL4RA gene, severity of the disease course and level of its control

V. M. Dudnyk, L. V. Moroz, N. V. Zaichko, O. V. Kutsak

Many studies on polymorphic variants of cytokines genes indicate that their role in bronchial asthma development in children is still not fully understood.

Aim. To determine the indexes of interleukins – 4, 6 and nuclear transcription factor (NF- κ B) content in patients with atopic bronchial asthma (BA) depending on Ile50Val polymorphism of IL4RA gene, severity of the disease course and level of its control.

Materials and methods. Alleles and genotypes were distributed according to the Ile50Val polymorphism of the IL4RA gene in 75 patients with atopic bronchial asthma and 25 healthy school-age children. Genotyping of the IL4RA gene was performed using a polymerase chain reaction (PCR). Biochemical studies on the interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) levels and the content of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) determination were performed using ELISA kits.

The results of analysis revealed an increase in NF- κ B level in patients with intermittent BA carrying A/A, A/G and G/G genotypes relative to IL-4 content: in the A/A carriers by 1.65 times ($P < 0.05$), A/G- by 1.45 ($P < 0.05$) and G/G – by 1.45 times ($P < 0.05$), and in comparison with the practically healthy children it was 2.3 times increased ($P < 0.001$). In persistent BA, the elevated level of IL-6 was observed only in the G/G carriers and it was 1.59 ($P < 0.01$) and 1.35 ($P < 0.05$) times higher than in A/A and A/G carriers, respectively. The level of IL-4 (4.91 ± 0.38 pg/ml) was 1.89 times higher ($P < 0.05$) in the A/A carriers with controlled BA than in practically healthy children, with partially controlled BA it exceeded by 2.35 times (6.10 ± 0.47 pg/ml, $P < 0.05$) and in uncontrolled BA the level of IL-4 was also increased, but differences were not significant ($P > 0.05$).

Conclusions. Thus, in children with BA and Ile50Val polymorphism of IL4RA gene, the activity of NF- κ B has a significant effect and its content exceeds the levels of IL-4 and IL-6 in the genotypes A/A and A/G ($P < 0.05$) carriers, however, the NF- κ B content in G/G carriers does not influence the level of BA control in children ($P > 0.05$).

Key words:
children,
bronchial asthma,
interleukins-4,6,
nuclear
transcription
factor (NF- κ B),
polymorphism.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 72–77

Бронхіальна астма (БА) – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії [1]. За останнє десятиліття не тільки в Україні, але й у всьому світі спостерігають збільшення кількості випадків алергічних захворювань, насамперед бронхіальної астми, що є проблемою світового рівня та перебуває в центрі уваги клініцистів різних спеціальностей [2,3]. Бронхіальна астма – комплексне захворювання з різними клініко-патогенетичними варіантами перебігу, особливостями реакцій у характері запального процесу, зумовлена активністю чималої кількості локальних медіаторів запалення [4]. Посилена продукція інтерлейкінів у патогенетичних механізмах захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при бронхіальній астмі в дітей, а результати досліджень дають підстави вважати рівні інтерлейкіна-4 та інтерлейкіна-6 у сироватці крові маркерами активності запального процесу та тяжкості перебігу патології [5].

Мета роботи

Визначити вміст інтерлейкінів-4,6 та ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B у сироватці хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості перебігу, рівня контролю захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Виконали аналіз розподілу алелей і генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у 75 хворих на atopічну бронхіальну астму та 25 практично здорових дітей віком від 6 до 18 років. Персистувальна БА виявлена у 52 дітей, інтермітувальна – у 23 пацієнтів. Контрольований перебіг спостерігали у 25 хворих, частково контрольований – у 20, неконтрольований – у 30 дітей.

Для хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей заповнювали спеціально розроблену карту, в ній реєстрували анамнестичні, клінічні, додаткові інструментальні, лабораторні дані, відомості про молекулярно-генетичні дослідження організму пацієнтів.

Батьки хворих і практично здорових дітей дали інформовану згоду на участь у проведенні дослідження. Встановлення діагнозу здійснювали за Протоколом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. і з дотриманням рекомендацій Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (The Global Initiative for Asthma GINA 2016, 2017) [6,7].

Біохімічні дослідження виконали в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Визначення рівня інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіна-4 (ІЛ-4) у сироватці крові хворих і практично здорових дітей виконали за допомогою імуноферментного методу (ELISA) з використанням набору «Інтерлейкін-4-ИФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ» (РФ) відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «Human NF κ B ELISA Kit» (Elabscience, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Загальну геномну ДНК виділяли з крові, використовуючи комплект реагентів для виділення ДНК із клінічного матеріалу «ДНК-сорб В». Генотипування гена IL4RA виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію відповідного фрагмента ДНК здійснювали з використанням специфічної пари праймерів RV1607 (Pr1) і RV1608 (Pr2), які розраховували з використанням комп'ютерної програми «Primer». Для розрахунків використали послідовність ДНК гена IL4R, що наявна в базі даних Genbank [7].

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері з використанням стандарт-

ного статистичного пакета Statistica 6,0. Для перевірки відповідності розподілу алелей і генотипів використовували закон Харді–Вайнберга. Відношення шансів розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок – контроль». У разі $OR = 1$ розглядали як відсутність асоціації, $OR > 1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), $OR < 1$ – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

Результати

Дослідження зі з'ясування відмінностей вмісту інтерлейкінів у сироватці крові у хворих на БА дітей залежно від тяжкості перебігу, рівня контролю захворювання за генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA показали, що при інтермітувальному перебігу захворювання вміст IL-4, IL-6 і ядерно-транскрипційного фактора NF-kB підвищувалися незалежно від носійства генотипів A/A, A/G та G/G (табл. 1).

Порівнюючи вміст цих цитокінів при інтермітувальному перебігу БА та їхні рівні у практично здорових дітей, встановили підвищення IL-4 в носіїв генотипу A/A – в 1,63 раза ($p > 0,05$), генотипу A/G – в 1,53 раза ($p < 0,01$), генотипу G/G – в 1,62 раза ($p < 0,001$); IL-6 у носіїв генотипу A/A – в 1,70 раза ($p < 0,05$), A/G – в 1,82 раза ($p < 0,001$), G/G – в 3,02 раза ($p < 0,001$); ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у носіїв генотипу A/A – в 2,15 раза ($p < 0,01$), носіїв генотипу A/G – в 1,59 раза ($p < 0,01$), G/G – в 1,57 раза ($p < 0,01$).

Рівні ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у дітей, які хворі на інтермітувальну БА, за генотипами A/A, A/G та G/G поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA відносно вмісту IL-4 були збільшеними в носіїв генотипу A/A в 1,65 раза ($p < 0,05$), генотипу A/G – в 1,45 ($p < 0,05$), мутантного генотипу G/G – в 1,45 раза ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз вмісту в сироватці крові IL-4 та IL-6, а також ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у носіїв генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу БА та практично здорових дітей показав підвищені їхні рівні при персистувальній бронхіальній астмі.

Оцінюючи вміст протизапального IL-4 при персистувальному перебігу БА за гомозиготним генотипом A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, встановили тенденцію до підвищення його рівня, що не мала статистично значущих відмінностей порівняно з рівнем IL-4 в осіб з інтермітувальним перебігом захворювання. Аналіз вмісту прозапального цитокіну IL-6 за генотипом A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA в пацієнтів із персистувальним перебігом захворювання показав вірогідну різницю підвищення його вмісту ($4,65 \pm 0,38$ пг/мл) порівняно з показниками IL-6 при інтермітувальній БА ($p < 0,001$).

Під час вивчення впливу на регуляторні механізми хронічного запального процесу низької інтенсивності, котрі відбуваються при БА, ядерно-транскрипційний фактор NF-kB залежно від тяжкості захворювання у хворих за генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA вірогідно доведено, що його вміст у носіїв генотипу A/A при персистувальному перебігу захворювання перевищував рівні протизапального IL-4 в 1,42 раза ($p < 0,05$).

У дітей, які хворі на БА та є носіями генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, при персистуваль-

ному перебігу захворювання виявлені підвищені рівні IL-4 у 2,37 раза ($p < 0,05$), IL-6 у 2,63 раза ($p < 0,001$), ядерно-транскрипційного фактора NF-kB – у 2,79 раза ($p < 0,05$) порівняно з вмістом цих цитокінів у практично здорових дітей.

Не встановили вплив ядерно-транскрипційного фактора NF-kB на регуляцію вивільнення IL-4 та IL-6 у носіїв генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA при персистувальному перебігу захворювання.

При персистувальній бронхіальній астмі рівень протизапального IL-4 був підвищеним у 2,02 раза, однак статистичних відмінностей не мав ($p > 0,05$). Вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-kB був підвищеним у 2,3 раза порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

У дітей, які хворі на БА та є носіями генотипу G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA, при персистувальному перебігу захворювання визначається підвищення рівнів цитокінів: інтерлейкіна-4 у 2,37 раза ($p < 0,05$), інтерлейкіна-6 у 2,63 раза ($p < 0,001$), ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у 2,79 раза ($p < 0,05$) порівняно з вмістом цих цитокінів у практично здорових дітей. При персистувальному перебігу захворювання в носіїв генотипу G/G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA не встановили переважання його вмісту порівняно з IL-4 та IL-6.

Надалі вивчали сироватковий вміст прозапальних і протизапальних цитокінів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA, які характеризують активність бронхіальної астми у дітей з різними рівнями контролю захворювання (табл. 2).

Вміст IL-4 в сироватці крові становив $6,10 \pm 0,47$ пг/мл і в 1,24 раза перевищував вміст IL-4 у дітей при контрольованій БА, в 1,41 раза – при неконтрольованому рівні захворювання.

У носіїв генотипу A/A при контрольованому рівні захворювання IL-4 був вищим у 1,89 раза ($p < 0,05$), при частково контрольованому – в 2,35 раза ($p < 0,05$), при неконтрольованому перебігу вміст не мав вірогідної різниці. За результатами дослідження особливостей вмісту цитокінів у сироватці крові дітей, які хворі на БА, з гомозиготним генотипом A/A поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA, вміст IL-4 виявлено в пацієнтів із частково контрольованим рівнем захворювання.

Відзначимо, що майже однаковий підвищений вміст IL-6 виявили в носіїв генотипу A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA при контрольованому, частково контрольованому та неконтрольованому рівні atopічної БА.

Порівняльний аналіз вмісту IL-6 залежно від рівня контролю захворювання показав його підвищення (в 1,93 раза; $p < 0,01$) тільки у хворих із частково контрольованим рівнем порівняно з практично здоровими дітьми.

Сироватковий вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у носіїв генотипу A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA перевищував у дітей з частково контрольованим рівнем у 2,93 раза ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими дітьми, а порівняно з дітьми з контрольованим рівнем – в 1,33 раза ($p < 0,05$), неконтрольованим рівнем – в 1,53 раза ($p < 0,05$). Перевищували також порівняно з практично здоровими дітьми показники вмісту ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у дітей із контрольованим рівнем захворювання в 2,21 раза

Таблиця 1. Вміст інтерлейкіна-4, інтерлейкіна-6 та ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у дітей, які хворі на бронхіальну астму, за генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA залежно від тяжкості перебігу захворювання

Перебіг БА	Цитокини	Носії генотипів					
		A/A		A/G		G/G	
		n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Інтермітувальний, n = 23	ІЛ-4	7	4,23 ± 0,42	15	4,20 ± 0,33*	1	3,80**
	ІЛ-6	7	4,59 ± 0,66*	15	5,80 ± 0,35	1	8,50**
	NF-κB	7	6,99 ± 0,77	15	6,09 ± 0,43	1	5,40**
Персистувальний, n = 52	ІЛ-4	19	5,25 ± 0,32	29	4,40 ± 0,28**	4	5,58 ± 0,99*
	ІЛ-6	19	4,65 ± 0,38*	29	5,48 ± 0,39	4	7,40 ± 0,69***
	NF-κB	19	7,47 ± 0,53	29	6,93 ± 0,47	4	7,85 ± 1,30*
Практично здорові діти, n = 25	ІЛ-4	2	2,60 ± 1,20	16	2,75 ± 0,18	7	2,35 ± 0,25
	ІЛ-6	2	2,70 ± 0,50	16	3,18 ± 0,26	7	2,81 ± 0,28
	NF-κB	2	3,25 ± 0,65	16	3,82 ± 0,30	7	3,43 ± 0,35

*: $p < 0,05$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей; **: $p < 0,01$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей; ***: $p < 0,001$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей.

Таблиця 2. Вміст інтерлейкіна-4, інтерлейкіна-6 та ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у хворих на бронхіальну астму дітей за генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Цитокини	Носії генотипів					
		n	A/A	n	A/G	n	G/G
Контрольований, n = 25	ІЛ-4	8	4,91 ± 0,38*	16	4,29 ± 0,40**	1	3,80***
	ІЛ-6	8	4,66 ± 0,75	16	5,83 ± 0,59**	1	8,50***
	NF-κB	8	7,19 ± 0,31***	16	7,22 ± 0,87**	1	5,40
Частково контрольований, n = 20	ІЛ-4	7	6,10 ± 0,47*	11	4,28 ± 0,41*	2	5,55 ± 1,75
	ІЛ-6	7	5,21 ± 0,44**	11	5,37 ± 0,54**	2	7,35 ± 1,15**
	NF-κB	7	9,53 ± 0,91***	11	6,40 ± 0,54**	2	7,75 ± 2,35
Неконтрольований, n = 30	ІЛ-4	11	4,32 ± 0,40	17	4,06 ± 0,34*	2	5,60 ± 1,70
	ІЛ-6	11	4,00 ± 0,46	17	5,37 ± 0,46**	2	7,45 ± 1,25**
	NF-κB	11	6,03 ± 0,53*	17	6,29 ± 0,53**	2	7,95 ± 2,15
Практично здорові діти, n = 25	ІЛ-4	2	2,6 ± 1,20	16	2,75 ± 0,18	7	2,35 ± 0,25
	ІЛ-6	2	2,70 ± 0,50	16	3,18 ± 0,26	7	2,81 ± 0,28
	NF-κB	2	3,25 ± 0,65	16	3,82 ± 0,30	7	3,43 ± 0,35

*: $p < 0,05$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей; **: $p < 0,01$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей; ***: $p < 0,001$ – різниця вірогідна між групами хворих і практично здорових дітей.

($p < 0,001$), з неконтрольованим рівнем бронхіальної астми – в 1,86 раза ($p < 0,05$).

У носіїв генотипу A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA при контрольованому рівні захворювання вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-κB перевищував ІЛ-4 в 1,46 раза ($p < 0,05$), частково контрольованому – в 1,56 раза ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Сироватковий вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-κB порівняно з ІЛ-6 також вірогідно підвищувався: при контрольованому рівні БА – в 1,46 раза ($p < 0,05$), частково контрольованому – в 1,83 ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,53 раза ($p < 0,05$).

Виявили, що майже однаковий підвищений вміст ІЛ-4 в носіїв генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA був у дітей із контрольованим (4,29 ± 0,40 пг/мл), частково контрольованим (4,28 ± 0,41 пг/мл) і неконтрольованим рівнем (4,06 ± 0,34 пг/мл). Вміст ІЛ-6 змінюється в носіїв генотипу A/G незалежно від контрольованості захворювання.

Досліджуючи вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-κB і рівні ІЛ-6 генотипу A/A поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, встановили, що при контрольованому рівні захворювання ядерно-транскрипційний фактор NF-κB перевищував рівні ІЛ-6, а також перевищував вміст при частково контрольованому та неконтрольованому рівнях захворювання.

Аналізуючи результати дослідження вмісту цитокинів у хворих, носіїв генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, порівняно з майже здоровими дітьми, встановили вірогідно підвищені рівні ІЛ-4 (в 1,56 раза; $p < 0,01$), ІЛ-6 (в 1,83 раза; $p < 0,01$) та NF-κB (в 1,89 раза; $p < 0,01$) при контрольованому рівні захворювання. Визначили підвищення вмісту ІЛ-4 в дітей, які хворі на частково контрольовану БА, в 1,56 раза (4,28 ± 0,41 пг/мл; $p < 0,05$), а у хворих із неконтрольованим перебігом патології – в 1,48 раза (4,06 ± 0,34 пг/мл; $p < 0,05$).

Результати дослідження ІЛ-6 залежно від рівня контролю захворювання показали, що при частково контрольованому перебігу патології його рівень перевищував в 1,69 раза (5,37 ± 0,54 пг/мл; $p < 0,01$) показники вмісту у практично здорових дітей. Рівень ядерно-транскрипційного фактора NF-κB у хворих, які є носіями генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, порівняно з практично здоровими дітьми мав тенденцію до активізації та становив 6,40 ± 0,54 пг/мл ($p < 0,01$). Підвищений вміст цих цитокинів виявили при контрольованому рівні: ІЛ-4 – в 1,61 раза ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 3,02 раза (8,50 пг/мл; $p < 0,001$). Прозапальний інтерлейкін-6 значно активізувався та перевищував рівні зазначеного цитокину у 2,65 раза, становлячи 7,35 ± 1,15 пг/мл ($p < 0,01$).

Обговорення

БА – це полігенне захворювання зі складним типом успадкування. Нині доведено, що в основі хвороби – спадкова схильність [8]. Увагу науковців викликають інтерлейкіни, які відіграють ключову роль у реалізації atopічних реакцій та асоціації atopії з поліморфізмом генів α -ланцюга рецептора до ІЛ-4 (IL4RA), особливо до поліморфних варіантів Ile50Val. [9]. Дослідження поліморфізму Ile50Val гена IL4RA в дитячого населення англійців, європейців, японців і голландців показало асоціацію з atopічними захворюваннями та розвитком atopічної БА [10].

За результатами дослідження можна припустити, що при персистувальному перебігу захворювання в організмі дитини вмикаються механізми відповіді на специфічний для бронхіальної астми запальний процес, а саме відбувається підвищення вмісту названих генетичних чинників, що перебувають у тісному регуляторному взаємозв'язку, порушення якого може спричинити ускладнення захворювання.

При інтермітувальному перебігу захворювання рівні ІЛ-4, ІЛ-6 та ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B підвищуються незалежно від носійства генотипів A/A, A/G чи G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA та не мають вірогідної різниці.

Сироватковий вміст ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B генотипу A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA порівняно з ІЛ-6 також вірогідно підвищувався. При контрольованому рівні БА – в 1,46 раза ($p < 0,05$), частково контрольованому – в 1,83 ($p < 0,05$), неконтрольованому – в 1,53 раза ($p < 0,05$), що може вказувати на чималу регуляторну функцію ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B на запальний процес у легенях незалежно від рівня контролю захворювання.

У носіїв генотипу G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA вміст ІЛ-4, ІЛ-6 та ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B були підвищеними незалежно від контрольованості БА і мали майже однаковий вміст при контрольованому, частково контрольованому та неконтрольованому рівнях захворювання.

Висновки

1. У дітей, які хворі на бронхіальну астму, спостерігали підвищення вмісту в сироватці крові протизапального ІЛ-4 у носіїв генотипу A/A – в 1,63 раза ($p < 0,05$), генотипу A/G – в 1,53 раза ($p < 0,01$), генотипу G/G в 1,62 раза ($p < 0,001$); прозапального ІЛ-6 у носіїв генотипу A/A – в 1,7 раза ($p > 0,05$), A/G – в 1,82 раза ($p < 0,001$), G/G – в 3,02 раза ($p < 0,001$); ІЛ-6 підвищений переважно у носіїв гомозиготного генотипу A/A – в 1,59 раза, у носіїв гетерозиготного генотипу A/G в 1,35 раза ($p < 0,05$). При персистувальному перебігу виявили підвищення вмісту прозапального ІЛ-6 в 1,59 раза ($p < 0,01$) тільки у носіїв мутантного генотипу G/G.

2. У носіїв генотипів A/A, A/G і G/G за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA дітей, які хворі на інтермітувальну бронхіальну астму, рівні ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B були збільшеними, зокрема у носіїв генотипу A/A у 2,15 раза ($p < 0,01$), A/G – в 1,59 ($p < 0,01$), генотипу G/G – в 1,57 раза ($p < 0,01$), у 2,3 раза порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

3. У носіїв гомозиготного генотипу A/A при контрольованому перебігу захворювання, вміст ІЛ-4 становив $4,91 \pm 0,38$ пг/мл і був вищим у 1,89 раза порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,05$), при частково контрольованому – у 2,35 раза ($p < 0,05$), при неконтрольованому перебігу – у 2,4 раза ($p < 0,05$). У носіїв генотипу A/G як при контрольованому, так і при частково контрольованому рівні захворювання вміст ІЛ-4 підвищений в 1,6 раза ($p < 0,01$), при неконтрольованому – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

4. Сироватковий вміст ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B у носіїв генотипів A/A, A/G за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA був підвищеним у дітей із контрольованим рівнем в 1,3 раза ($p < 0,05$), неконтрольованим – у 1,5 раза ($p < 0,05$) та у 2,9 раза ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими дітьми. Вміст ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B у носіїв генотипу G/G у сироватці крові суттєво не впливає на рівень контролю захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у зіставленні можливості генетичної детермінантності перебігу захворювання, цитокінового та імунного статусу в дітей, які хворі на бронхіальну астму.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Дудник В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб та епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Заїчко Н. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. біологічної та загальної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Куцак О. В., аспірант каф. педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Дудник В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Мороз Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных заболеваний и эпидемиологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Заичко Н. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. биологической и общей химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Куцак О. В., аспирант каф. педиатрии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Dudnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Moroz L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zaichko N. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biological and General Chemistry, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Kutsak O. V., MD, Postgraduate student, Department of Pediatrics N 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 11.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.05.2018

Список літератури

- [1] Литвинець Л.Я. Концепція динаміки змін показників імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня контрольованості недуги / Л.Я. Литвинець // Перинатологія і педіатрія. – 2011. – №2(46). – С. 104–406.
- [2] Охотнікова О.М. Генетичні аспекти алергічних захворювань / О.М. Охотнікова, Н.Ю. Яковлева // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2017. – №2(99). – С. 61–66.
- [3] Тяжка О.В. Прогнозування особливостей клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей / О.В. Тяжка, Ю.О. Савенко // Современная педиатрия. – 2014. – №7(63). – С. 120–123.
- [4] Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатологія і педіатрія. – 2013. – №2(46). – С. 69–71.
- [5] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей»: наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. №868 / М.К. Хобзей, Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин та ін. – К., 2013. – 54 с.
- [6] Генетика atopії: сучасний стан / М.Б. Фрейдін, В.П. Пузирев, Л.М. Огородова, О.Ю. Брагіна // Весник ВОГіС. – 2013. – №3(10). – С. 492–503.
- [7] Чернишова О.Є. Диференційний підхід до лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій у дітей / О.Є. Чернишова // Здоровье ребенка. – 2016. – №8(76). – С. 24–55.
- [8] Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. – Retrieved from http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf. – Title from screen.
- [9] Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily / R.L. Idzerda, C.J. March, B. Mosley, et al. // J. Exp. Med. – 1990. – Vol. 171. – Issue 3. – P. 861–873.
- [10] Ile50Val variant of IL4Rα upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma / H. Mitsuyasu, K. Izuhara, X.-Q. Mao, et al. // Nature Genetics. – 1998. – Vol. 19. – Issue 2. – С. 119–120.

References

- [1] Lytvynets, L. Ya. (2011). Kontseptsia dynamiky zmin pokaznykiv imunnoho statusu u ditei z bronkhialnoi astmoiu zalezno vid stupenia kontrolovanosti neduhy [The concept of the dynamics of changes in the immune status of children with bronchial asthma, depending on the degree of control of the disease]. *Perynatolohiia i pediatriia*, 2(46), 104–406. [in Ukrainian].
- [2] Okhotnikova, O. M., & Yakovleva, N. Yu. (2017). Genetychni aspekty alerhichnykh zakhvoriuvan [Genetic aspects of allergic diseases. Clinical Pediatrics]. *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.*, 2(99), 61–66. [in Ukrainian].
- [3] Tyazhkaya, A. V., & Savenko, Yu. A. (2014). Prohnozuvannya osoblyvostei klinichnoho perebihu bronkhialnoi astmy u ditei [Prediction of the features of the clinical course of asthma in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 7(63), 120–123. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/SP.2014.63.120.
- [4] Umanets, T. R. (2013). Kliniko-anamnesticni osoblyvosti fenotypiv bronkhialnoi astmy u ditei [Clinical and anamnestic features of phenotypes of bronchial asthma in children]. *Perynatolohiia i pediatriia*, 2(46), 69–71. [in Ukrainian].
- [5] Khobzei, M. K., Antypkin, Yu. H., Lapshyn, V. F., Umanets, T. R., Berezhnyi, V. V., Besh, L. V., et al. (2013) Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi diahnostryky «Bronkhialna astma u ditei» [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical diagnostics. «Bronchial asthma in children»]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Freidin, M. B., Puzyrev, V. P., Ohorodova, L. M., & Brahina, O. Yu. (2013). Henetyka atopii: suchasnui stan [Genetics of Atopy: the present state]. *Vesnik VOGiS*, 3(10), 492–503. [in Ukrainian].
- [7] Chernyshova, O. Ye. (2016). Dyferentsiyni pidkhd do likuvannya i vtorynnoi profilaktyky bronkhialnoi astmy na tli persystuiuchoi infektsii u ditei [Differential approach to the treatment and secondary prevention of bronchial asthma against the background of persistent infections in children.]. *Zdorov'e rebenka*, 8(76), 24–55. [in Ukrainian].
- [8] Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Retrieved from http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf.
- [9] Idzerda, R. L., March, C. J., Mosley, B., Lyman, S. D., Vanden Bos, T. V., Gimpel, S. D., et al. (1990). Human interleukin 4 receptor confers

- biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. *J. Exp. Med.*, 171(3), 861–873.
- [10] Mitsuyasu, H., Izuhara, K., Mao, X.-Q., Gao, P.-S., Arinobu, Y., Enomoto, T., et al. (1998). Ile50Val variant of IL4Rα upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genetics*, 19(2), 119–120. doi: 10.1038/472.

Интегральная оценка гематологических показателей при внебольничной пневмонии у детей разного возраста

А. В. Зубаренко, А. К. Копейка*, Р. М. Папинко, С. В. Прохорова, Л. И. Коваль

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: пневмония, дети, гемограмма, внебольничные инфекции.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 78–83

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155825

*E-mail: ann_29@ukr.net

Внебольничная пневмония – серьезная проблема в педиатрической практике. Интересным представляется использование в ходе верификации диагноза интегральной оценки гематологических показателей, которые помогают определить не только тяжесть состояния пациента, но и предвидеть риск развития осложнений инфекционного процесса, а также оценить эффективность терапии.

Цель работы – изучение особенностей изменений и клинической значимости показателей гемограммы и основных лейкоцитарных индексов при внебольничной пневмонии у детей разного возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ гемограмм 238 детей в возрасте от 1 до 18 лет с внебольничной пневмонией. Оценка основных клинических признаков и показателей гемограммы проведена с помощью стандартных лабораторных методик, а также путем расчета основных лейкоцитарных индексов: нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС), абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу.

Результаты. Установленные отличия у детей разных возрастных групп касались как клинических проявлений заболевания, так и гематологических изменений. Так, у детей младшего возраста дебют заболевания характеризуется выраженной тяжестью состояния и превалированием вирусного триггерного фактора. У детей старшего возраста триггерный фактор имеет бактериальную природу, и дебют заболевания характеризуется значительно выраженной степенью интоксикации. Эти особенности подтверждаются гематологическими критериями и расчетом соответствующих лейкоцитарных индексов.

Выводы. Расчет гематологических индексов – информативный способ оценки состояния тяжести детей разного возраста с внебольничной пневмонией, что необходимо учитывать для выбора и объема терапии.

Ключові слова: пневмонія, діти, гемограма, позалікарняні інфекції.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 78–83

Інтегральне оцінювання гематологічних показників при пневмонії в дітей різного віку

О. В. Зубаренко, Г. К. Копійка, Р. М. Папінко, С. В. Прохорова, Л. І. Коваль

Позалікарняна пневмонія – серйозна проблема в педіатричній практиці. У процесі верифікації діагнозу клінічно значущим є інтегральне оцінювання гематологічних показників, що допомагають визначити не тільки тяжкість стану пацієнта, але й передбачити ризик розвитку ускладнень інфекційного процесу, а також оцінити ефективність терапії.

Мета роботи – вивчити особливості змін і клінічної значущості показників крові й основних лейкоцитарних індексів при пневмонії в дітей різного віку.

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз гемограм 238 дітей віком від 1 до 18 років із позалікарняною пневмонією. Типові клінічні ознаки та показники крові оцінили, використовуючи стандартні лабораторні методики, а також шляхом розрахунку основних лейкоцитарних індексів: нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), абсолютної кількості лімфоцитів (АКС), лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Я. Я. Кальф-Каліфом.

Результати. Виявлені відмінності в дітей різних вікових груп стосувалися як клінічних проявів захворювання, так і гематологічних змін. Так, у дітей молодшого віку дебют пневмонії характеризується вираженою тяжкістю стану та превалюванням вірусного триггерного фактора. У дітей старшого віку критичний чинник має бактеріальну природу, та дебют захворювання характеризується суттєво вираженим ступенем інтоксикації. Ці особливості підтверджуються гематологічними критеріями та розрахунком відповідних лейкоцитарних індексів.

Висновки. Розрахунок гематологічних індексів є інформативним способом оцінювання стану важкості дітей різного віку з позалікарняною пневмонією, що необхідно враховувати для вибору та обсягу терапії.

Key words: pneumonia, children, blood cell count, community-acquired infections.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 78–83

Integral evaluation of hematological indicators in community-acquired pneumonia in children of different ages

O. V. Zubarenko, H. K. Kopyika, R. M. Papinko, S. V. Prokhorova, L. I. Koval

Community-acquired pneumonia is a serious problem in pediatric practice. It would be interesting to use an integral evaluation of hematological indicators in diagnosis verification, which can help to determine not only patient's condition severity, but also to predict the risk of infectious process complications as well as to assess the effectiveness of therapy.

The purpose of our study was to investigate the variability and clinical significance of blood count and basic leukocyte indices in case of community-acquired pneumonia in children of different ages.

Materials and methods. Blood counts of 238 children between the ages of 1 and 18 years with community-acquired pneumonia were retrospectively analyzed. The main clinical signs and blood count parameters were evaluated using standard laboratory

techniques, as well as the main leukocyte indices were calculated: neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), absolute lymphocyte count (ALC), leukocyte index of intoxication by Ya. Ya. Kalf-Kalif formula (LII).

Results. The differences in both the disease clinical manifestations and hematological changes in children of different age groups were detected. Thus, in young children, the disease debut was characterized by a significant severity of the condition and a viral trigger factor prevailed. In adolescent, the trigger factor was bacterial and debut of the disease was characterized by a severe intoxication. The revealed peculiarities were confirmed by hematological criteria and calculation of the corresponding leukocyte indices.

Conclusions. The calculation of hematological indices is an informative method assessing the condition in children of different ages with community-acquired pneumonia that should be further considered when choosing the type and amount of therapy.

Внебольничная пневмония, несмотря на достижения современной фармакотерапии, остается серьезной проблемой в педиатрической практике [1,2]. В ходе верификации диагноза пневмонии комплексно оценивают клиническую картину заболевания, рентгенологические данные и гематологические показатели. Повышение уровня лейкоцитов, ускорение СОЭ и наличие палочкоядерного сдвига – прямые гематологические маркеры воспаления, которые обычно помогают определить степень тяжести инфекционного процесса.

В клинической практике используют интегральную оценку гематологических показателей, которая помогает определить не только тяжесть состояния пациента, но и предвидеть риск развития осложнений инфекционного процесса, а также оценить эффективность терапии [3,4]. Согласно данным научной литературы, гематологические индексы в силу простоты расчетов и информативности находят широкое применение в различных областях медицины [4-16]. Так, расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС) и снижения абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ) помогают определить уровень воспаления и могут быть прогностическими критериями течения воспалительного процесса [4-6, 14]. Степень эндогенной интоксикации – опосредованный критерий тяжести общего состояния больного, может быть оценена путем расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Я. Я. Кальф-Калифа [17].

В современной научной литературе эффективность использования лейкоцитарных индексов для оценки течения внебольничной пневмонии у детей разного возраста представлена фрагментарными сообщениями [15,16].

Цель работы

Изучить особенности изменений и клиническую значимость показателей гемограммы и основных лейкоцитарных индексов при внебольничной пневмонии у детей разного возраста.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ гемограмм 238 детей в возрасте от 1 до 18 лет, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении городской клинической детской больницы в период 2015–2016 гг. Критерии включения: возраст от 1 до 18 лет, рентгенологическое подтверждение внебольничной пневмонии, острое течение заболевания, отсутствие антибактериальной терапии на амбулаторном этапе.

Критерии исключения: нозокомиальная пневмония, наличие сопутствующей органической патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем или ЦНС, туберкулезной и ВИЧ-инфекции, хронических очагов воспаления.

Сравнение показателей проводили в четырех возрастных группах: I группа – от 1 до 3 лет ($n = 58$), II группа – от 3 до 6 лет ($n = 61$), III группа – от 6 до 12 лет ($n = 60$), IV группа – старше 12 лет ($n = 59$). Проведена оценка основных клинических признаков и показателей гемограммы с помощью стандартных лабораторных методик, а также путем расчета лейкоцитарных индексов: НЛС, АКЛ, ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу. Для обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические статистические методы.

При расчете ЛИИ по Кальф-Калифу показатели гемограммы преобразовывали в числовые значения, которые учитывали при определении степени интоксикации. При отсутствии инфекционного процесса в организме ЛИИ не превышает 1,0 условную единицу (у. е.). Повышение ЛИИ до 3,0 у. е. свидетельствует о сформированном инфекционном процессе, значения ЛИИ в пределах от 4,0 до 9,0 у. е. – о выраженном бактериальном компоненте интоксикационного синдрома [17, 18].

Значение абсолютного количества лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ определяет тяжелое течение пневмонии и может быть фактором риска развития септического процесса. Развитие абсолютной лимфоцитопении при воспалительном процессе и сепсисе обусловлено перераспределением лимфоцитов в лимфатической системе и является признаком ускоренного апоптоза [4, 7, 19].

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение – ранний биомаркер воспаления, отображающий взаимодействие гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. Нормальные величины: у детей до 6 лет – $1,20 \pm 0,20$ у. е., у детей старше 6 лет – $1,80 \pm 0,46$ у. е. [4-6, 17].

Результаты

Дети с внебольничной пневмонией на момент поступления в стационар, как правило, имеют среднетяжелое либо тяжелое общее состояние. Согласно нашим данным (табл. 1), пациенты с внебольничной пневмонией поступали в стационар в основном в состоянии средней тяжести, но у детей I и II возрастной групп тяжелое состояние регистрировали практически в 1,6 раза чаще ($p < 0,05$), чем у детей III и IV возрастных групп. Объяснить этот факт можно тем, что у детей младшего возраста уровень адаптационных и компенсаторных

Таблица 1. Клиническая характеристика течения внебольничной пневмонии у детей

Возрастные группы	Состояние при поступлении в стационар (относительное количество больных)		Длительность интоксикации (дни)	Длительность лихорадки (дни)
	среднетяжелое	тяжелое		
I	82,76 ± 4,92 %	17,24 ± 4,92 %	6,22 ± 1,53	2,14 ± 1,09
II	83,61 ± 4,73 %	16,39 ± 4,73 %	5,59 ± 1,66	1,95 ± 0,89
III	95,00 ± 2,81 %	5,00 ± 2,81 %	4,49 ± 1,22	1,98 ± 0,93
IV	94,92 ± 2,85 %	5,08 ± 2,85 %	2,51 ± 1,05	2,15 ± 1,11

Таблица 2. Характеристика гематологических изменений при внебольничной пневмонии у детей

Возрастные группы	Статистический показатель	СОЭ (мм/час)	Лейкоцитоз (10 ⁹ /л)	Палочкоядерный нейтрофилез (%)
I (1–3 года)	Среднее (min–max)	25,58 ± 6,04 (20–37)	11,71 ± 1,66 (9,50–17,03)	10,11 ± 3,12 (6–12)
	Частота установления	39,65 ± 6,43 %	18,96 ± 5,14 %	25,86 ± 5,74 %
II (3–6 лет)	Среднее (min–max)	23,35 ± 4,68 (20–42)	12,77 ± 2,04 (10,20–24,00)	9,52 ± 2,94 (7–22)
	Частота установления	36,05 ± 6,14 %	29,50 ± 5,83 %	27,86 ± 5,68 %
III (6–12 лет)	Среднее (min–max)	27,14 ± 6,19 (21–46)	13,80 ± 1,90 (9,4–19,6)	11,35 ± 2,11 (7–34)
	Частота установления	48,33 ± 6,45 %	16,66 ± 4,81 %	28,71 ± 5,84 %
IV (12–18 лет)	Среднее (min–max)	26,05 ± 5,68 (22–43)	13,48 ± 2,03 (9,3–18,6)	12,14 ± 2,51 (7–30)
	Частота установления	55,88 ± 6,46 %	37,28 ± 6,29 %	35,59 ± 6,23 %

Таблица 3. Характеристика гематологических индексов при внебольничных пневмониях у детей разных возрастных групп

Возрастные группы	Статистический показатель	НЛС (усл. ед.)	ЛИИ по Кальф-Калифу (усл. ед.)	Снижение АКЛ ниже 1,0 × 10 ⁹ /л
I (1–3 года)	Среднее (min–max)	2,35 ± 0,71 (1,47–3,13)	1,19 ± 0,56 (0,52–1,02)	0,90 ± 0,07 (0,89–0,97)
II (3–6 лет)	Среднее (min–max)	1,80 ± 0,68 (1,48–5,33)	0,58 ± 0,21 (0,56–4,42)	0,93 ± 0,03 (0,87–0,96)
III (6–12 лет)	Среднее (min–max)	3,35 ± 0,91 (2,68–6,21)	2,73 ± 0,56 (2,33–5,88)	0,83 ± 0,15 (0,45–0,99)
IV (12–18 лет)	Среднее (min–max)	3,53 ± 1,03 (2,46–6,01)	2,88 ± 0,73 (2,12–6,12)	0,84 ± 0,07 (0,64–0,93)

возможностей значительно меньше, чем у старших детей, потому тяжесть состояния нарастает достаточно быстро [20,21].

Закономерно, что с возрастом длительность интоксикационного синдрома имеет четкую тенденцию к уменьшению ($p < 0,05$). Длительность лихорадки практически одинакова ($p > 0,05$) у детей всех групп. Этот факт можно объяснить тем, что дети IV группы поступали в стационар, как правило, на поздних сроках заболевания (8,53 ± 2,05 дня от начала болезни), то есть имели неблагоприятные исходные данные.

Гематологическая картина при внебольничной пневмонии у детей также имела возрастные отличия (табл. 2). Такие классические признаки воспалительного процесса, как лейкоцитоз, ускоренная СОЭ и наличие палочкоядерного сдвига имели место во всех возрастных группах, но наиболее часто установлены у детей старшего возраста. Так, лейкоцитоз в 2 раза ($p < 0,05$),

а ускоренная СОЭ в 1,6 раза чаще ($p < 0,05$) отмечены у детей из IV группы в сравнении с детьми младшего возраста (I группа). Эти данные свидетельствуют, что у детей старшего возраста в качестве этиологического фактора преобладают бактериальные агенты.

Частота установления палочкоядерного сдвига у детей I–III групп отличается недостоверно ($p > 0,05$), а в IV возрастной группе данный показатель был зарегистрирован всего в 1,4 раза чаще ($p > 0,05$).

Лейкопения установлена у детей младшего возраста в 18,96 ± 5,14 % случаев, что можно объяснить вирусным этиологическим фактором. Следует принять во внимание и постнатальное становление иммунной системы у детей младшего возраста, которое сопровождается изменением субпопуляционного состава лейкоцитов, что также может влиять на отмеченные особенности [3].

Анализ гематологических индексов показал, что во всех возрастных группах НЛС превышало норму. Повышение НЛС было более выраженным в III и IV группах, чем у детей I и II групп ($p < 0,05$). Достоверно сильная корреляционная связь установлена между повышением НЛС и длительностью лихорадки среди детей IV группы ($r_s = 0,76$) (табл. 3). Это также подтверждает факт, что дети старшего возраста поступают в стационар с наличием уже сформированного бактериального процесса.

Повышенный ЛИИ по Кальф-Калифу преимущественно определяли у детей III и IV группы в сравнении с детьми младшего возраста (I и II группы) ($p < 0,05$). Если принять во внимание, что дети старшего возраста преимущественно поступали в стационар в поздние сроки заболевания, то наличие эндогенной интоксикации очевидно на момент поступления в стационар. Как было указано ранее, длительность интоксикации у детей старшего возраста (IV группа) была наименьшей. При этом нет четкой корреляционной связи между повышенным ЛИИ и степенью тяжести состояния пациентов старшего возраста ($r_s = 0,28$). Степень эндогенной интоксикации не всегда имеет соответствующие клинические проявления, потому расчет соответствующего индекса может помочь на диагностическом этапе, а также влиять на объем лечебных мероприятий.

Абсолютную лимфоцитопению также определяли чаще у пациентов IV возрастной группы (27,11 ± 5,78 %) по сравнению с пациентами других возрастных групп ($p < 0,05$).

Обсуждение

Интегральная оценка показателей гемограммы у больных с пневмонией позволяет оценить степень тяжести воспалительного процесса, а также может учитываться при выборе терапии и оценки ее эффективности. В нашем исследовании проведен анализ гематологических показателей и индексов в возрастном аспекте, что позволяет определить особенности течения внебольничной пневмонии в соответствующих возрастных группах. Опубликованные аналогичные исследования преимущественно сфокусированы на взрослом контингенте. Так, проспективный анализ de Jager C. P. et al. (2012) включал пациентов со средним возрастом 63,4 ± 16,0

года с внебольничной пневмонией. Особенности течения заболевания и его исход соотнесены с такими лабораторными показателями, как общее количество лейкоцитов, общее количество нейтрофилов, С-реактивный белок и НЛС. Установлено, что НЛС и общее количество нейтрофилов – хорошие индикаторы риска летального исхода в этой категории больных [4]. Исследование Jose Curbelo et al. (2017) аналогичной группы пациентов расширило использованную в предыдущем анализе методику современными биомаркерами иммунного ответа (прокальцитонин, проадренномедуллин, копейтин), авторы получили сходные с de Jager C.P. et al. результаты [14].

Проведенный анализ указывает на существенную роль вирусного агента в развитии внебольничной пневмонии у детей младшего возраста, что совпадает с данными M. Bekdas et al. (2014). Исследователи установили клиническую значимость НЛС и соотношения показателя С-реактивного белка к общему количеству тромбоцитов в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной природы пневмонии, а также ранней диагностике ее осложнений [15].

Исследование М. Ю. Курочкина и др. (2016) по исследованию тяжелой внебольничной пневмонии у детей показало: повышение ЛИИ (Кальф-Калифа, Даштаянца, Любимовой) отмечено в 45,5 % случаев, что указывает на их информативность в этой группе больных [23]. Проведенный ретроспективный анализ показал, что повышение ЛИИ Кальф-Калифа при внебольничной пневмонии наиболее выражено у детей подросткового возраста.

Проведена оценка абсолютного количества лимфоцитов при внебольничной пневмонии у детей разных возрастных групп. Реакцию лимфоцитарного звена иммунитета при пневмонии у новорожденных оценивали М. Н. Репецкой и Е. В. Букина (2012) и зафиксировали лимфоцитопению у 70,8 % детей [22]. Выполненное исследование продемонстрировало преобладание лимфоцитопении при внебольничной пневмонии у пациентов подросткового возраста.

Выводы

1. У детей младшего возраста дебют внебольничной пневмонии характеризуется тяжелым состоянием по сравнению с детьми других возрастных групп, что, вероятно, связано с недостаточным уровнем адаптационных и компенсаторных механизмов. Триггерным фактором чаще являются вирусные агенты, о чем свидетельствует исходная лейкопения.

2. Внебольничная пневмония детей старшего возраста в большинстве случаев имеет триггерный бактериальный фактор, на что указывает исходный лейкоцитоз, а также значительное повышение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу, что свидетельствует о высоком уровне эндогенной интоксикации в дебюте заболевания, при этом длительность интоксикации у данной категории детей была наименьшей.

3. Расчет гематологических индексов – информативный способ оценки состояния тяжести детей разного возраста с внебольничной пневмонией, что необходимо учитывать для выбора и объема терапии.

Перспективы дальнейших исследований. Продолжить изучение динамики основных лейкоцитарных индексов при внебольничной пневмонии у детей для определения ранних предикторов осложнений, а также для оценки качества проводимой терапии.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Сведения об авторах:

Зубаренко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 3 с последипломной подготовкой, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Копейка А. К., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 3 с последипломной подготовкой, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Папинко Р. М., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии № 3 с последипломной подготовкой, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Коваль Л. И., аспирант каф. педиатрии № 3 с последипломной подготовкой, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Зубаренко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

Копійка Г. К., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.

Папінко Р. М., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

Коваль Л. І., аспірант каф. педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Zubarenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 3 with Postgraduate Education, Odesa National Medical University, Ukraine.

Kopiika A. K., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 3 with Postgraduate Education, Odesa National Medical University, Ukraine.

Prokhorova S. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2, Odesa National Medical University, Ukraine.

Papinko R. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 3 with Postgraduate Education, Odesa National Medical University, Ukraine.

Koval L. I., MD, Postgraduate student of the Department of Pediatrics № 3 with Postgraduate Education, Odesa National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 10.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 25.06.2018

Список литературы

- [1] Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries / I. Rudan, K.L. O'Brien, H. Nair, et al. // Journal of Global Health. – 2013. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 010401.
- [2] Майданник В.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини / В.Г. Майданник, Є.О. Ємчинська. – К. : Асоціація педіатрів України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2014. – 46 с.

- [3] Executive Summary: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah et al. // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2011. – Vol. 53. – Issue 7. – P. 617–630.
- [4] The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia / C.P. De Jager, P.C. Wever, E.F. Gemen, et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – Issue 10. – e46561.
- [5] Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit / C.P. De Jager, P.T. van Wijk, R.B. Mathoera, et al. // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – Issue 5. – R192.
- [6] Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection / S.Y. Han, I.R. Lee, S.J. Park, et al. // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 59. – Issue 3. – P. 139–144.
- [7] Wyllie D.H. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies / D.H. Wyllie, I.C. Bowler, T.E. Peto // *Journal of Clinical Pathology*. – 2004. – Vol. 57. – Issue 9. – P. 950–955.
- [8] Yoon N.B. Role of the Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia / N.B. Yoon, C. Son, S.J. Um // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 33. – Issue 2. – P. 105–110.
- [9] Characteristics of platelet indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate compared with C reactive protein in patients with cerebral infarction: a retrospective analysis of comparing haematological parameters and C reactive protein / J.H. Lee, K.Y. Kwon, S.Y. Yoon, et al. // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – e006275.
- [10] Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis / L. Ljungström, A.K. Pernestig, G. Jacobsson, et al. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – Issue 7. – e0181704.
- [11] Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever / A. Naess, S.S. Nilssen, R. Mo, et al. // *Infection*. – 2017. – Vol. 45. – Issue 3. – P. 299–307.
- [12] Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma / L. Shi, X. Qin, H. Wang, et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – Issue 12. – P. 18792–18801.
- [13] Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock / F. Riché, E. Gayat, R. Barthélémy et al. // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 439.
- [14] Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio / J. Curbelo, S. Luquero, J.M. Galvan-Roman, et al. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – Issue 3. – e0173947.
- [15] Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children / M. Bekdas, S.B. Goksugur, E.G. Sarac, et al. // *Saudi Med J*. – 2014. – Vol. 35. – Issue 5. – P. 442–447.
- [16] Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева, О.М. Ибрагимова, И.В. Бабченко и др. // *Журнал инфектологии*. – 2013. – Т. 5. – №3. – С. 43–49.
- [17] Абромович М.Л. Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста / М.Л. Абромович, А.А. Плоскирева // *Лечащий врач*. – 2015. – №11. – С. 59–64.
- [18] Сперанский И.И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самоиленко, М.В. Лобачева // *Здоровье Украины*. – 2009. – №6(19). – С. 51–57.
- [19] Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality / J.F. Bermejo-Martin, C. Cilloniz, R. Mendez, et al. // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 24. – P. 231–236.
- [20] Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста / С.К. Каряева, В.Б. Брин, З.Д. Калоева, и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2009. – №6(111). – С. 114–117.
- [21] Пикуза О.И. Современные особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста / О.И. Пикуза, Е.А. Самороднова // *Практическая медицина*. – 2013. – №6(75). – С. 35–41.
- [22] Репецкая М.Н. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных новорожденных с острой патологией верхних и нижних отделов респираторного тракта / М.Н. Репецкая, Е.В. Букина // *Пермский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 31. – №2. – С. 13–18.
- [23] Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей / А.Г. Давыдова, М.Ю. Курочкин, Ю.В. Городкова, С.А. Капустин // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – №4. – С. 167–168.

References

- [1] Rudan, I., O'Brien, K. L., Nair, H., Liu, L., Theodoratou, E., Qazi, S., et al. (2013). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *Journal of Global Health*, 3(1), 010401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
- [2] Maidannyk, V. H., & Yemchynska, Ye. O. (2014). *Klinichnyi nastanovy z diahnozyty ta likuvannya pozalikalarnianoj pnevmonii u ditej z pozytsii dokazovoi medytsyny [Clinical guidelines for diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia in children from the point of view of evidence-based medicine]*. Kyiv: Asotsiatsia pediatriv Ukrainy, Natsionalnyi medychnyi universytet imeni O.O. Bohomoltsia [in Ukrainian].
- [3] Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., et al. (2011). Executive Summary: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 53(7), 617–630. doi: 10.1093/cid/cir625.
- [4] De Jager, C. P., Wever, P. C., Gemen, E. F., Kusters, R., van Gageldonk-Lafeber, A. B., van der Poll, T., & Laheij, R. J. (2012). The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*, 7(10), e46561. doi: 10.1371/journal.pone.0046561.
- [5] De Jager, C. P., van Wijk, P. T., Mathoera, R. B., de Jongh-Leuvenink, J., van der Poll, T., & Wever, P. C. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care*, 14(5), R192. doi: 10.1186/cc9309.
- [6] Han, S. Y., Lee, I. R., Park, S. J., Kim, J. H., & Shin, J. I. (2016). Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(3), 139–144. doi: 10.3345/kjp.2016.59.3.139.
- [7] Wyllie, D. H., Bowler, I. C., & Peto, T. E. (2004). Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *Journal of Clinical Pathology*, 57(9), 950–955. doi: 10.1136/jcp.2004.017335.
- [8] Yoon, N. -B., Son, C., & Um, S. -J. (2013). Role of the Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(2), 105–110. doi: 10.3343/alm.2013.33.2.105.
- [9] Lee, J. -H., Kwon, K. -Y., Yoon, S. -Y., Kim, H. -S., & Lim, C. S. (2014). Characteristics of platelet indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate compared with C reactive protein in patients with cerebral infarction: a retrospective analysis of comparing haematological parameters and C reactive protein. *BMJ Open*, 4, e006275. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006275.
- [10] Ljungström, L., Pernestig, A. -K., Jacobsson, G., Andersson, R., Usener, B., & Tilevik, D. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS ONE*, 12(7), e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704.
- [11] Naess, A., Nilssen, S. S., Mo, R., Eide, G. E., & Sjursen, H. (2017). Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*, 45(3), 299–307. doi: 10.1007/s15010-016-0972-1.
- [12] Shi, L., Qin, X., Wang, H., Xia, Y., Li, Y., Chen, X., et al. (2017). Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*, 8(12), 18792–18801. doi: 10.18632/oncotarget.13320.
- [13] Riché, F., Gayat, E., Barthélémy, R., Le Dorze, M., Matéo, J., & Payen, D. (2015). Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*, 19, 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
- [14] Curbelo, J., Luquero Bueno, S., Galván-Román, J. M., Ortega-Gómez, M., Rajas, O., Fernández-Jiménez, G., et al. (2017). Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS ONE*, 12(3), e0173947. doi: 10.1371/journal.pone.0173947.

- [15] Bekdas, M., Goksugur, S. B., Sarac, E. G., Erkokoglu, M., & Demircioglu, F. (2014). Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J*, 35(5), 442–7.
- [16] Alekseeva, L. A., Ibragimova, O. M., Babachenko, I. V., Bessonova, T. V., & Golovacheva, N. N. (2013). Znachenie gematologicheskikh pokazatelej pri ostryx respiratornykh virusnykh infekciyakh u detej [The importance of hematological parameters in acute respiratory viral infections in children]. *Zhurnal infektologii*, 5(3), 43–49. [in Russian]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-3-43-49>.
- [17] Abramovich, M. L., & Ploskireva, A. A., (2015). Osobennosti gematologicheskikh pokazatelej pri ostryx respiratornykh infekciyakh u detej raznogo vozrasta [Features of hematological parameters in acute respiratory infections in children of different ages]. *Lechashchij vrach*, 11, 59–64. [in Russian].
- [18] Speranskij, I. I., Samojlenko, G. E., & Lobacheva, M. V. (2009). Obshchij analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integral'nye indeksy intoksikacii kak kriterii ocenki tyazhesti techeniya e'ndogennoj intoksikacii, eye oslozhnenij i e'ffektivnosti provodimogo lecheniya [The general or common analysis of a blood – whether all its possibilities are settled or exhausted? Integral indices of intoxication as criteria for assessing the severity of the course of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of the treatment]. *Zdorov'e Ukrainy*, 6(19), 51–57. [in Russian].
- [19] Bermejo-Martin, J. F., Cilloniz, C., Mendez, R., Almansa, R., Gabarrus, A., Ceccato, A., et al. (2017). Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality. *EBioMedicine*, 24, 231–236. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.023.
- [20] Karjaeva, S. K., Brin, V. B., Kaloeva, Z. D., Dzilihova, K. M., & Dzgoeva, M. G. (2009). Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika chasto boleyushchikh detej rannego vozrasta [Clinical and immunological characteristic of children of early age with frequent acute respiratory diseases]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 6(111), 114–117. [in Russian].
- [21] Pikuza, O. I., & Samorodnova, E. A. (2013). Sovremennye osobennosti vnebol'nichnykh pnevmonij u detej rannego vozrasta [Contemporary peculiarities of community-acquired pneumonia in children of early age]. *Prakticheskaya medicina*, 6(75), 35–41. [in Russian].
- [22] Repetskaya, M. N., & Bukina, E. V. (2014). Sravnitel'naya kharakteristika kliniko-anamnesticheskikh dannykh novorozhdennykh s ostroj patologiej verkhnikh i nizhnikh otdelov respiratornogo trakta [Comparative characteristics of clinicoanamnesic data in newborn infants with acute pathology of upper and lower respiratory tract parts]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 31(2), 13–18. [in Russian].
- [23] Davydova, A. G., Kurochkin, M. Yu., Gorodkova, Yu. V., & Kapustin, S. A. (2016). Sovremennye osobennosti tyazhelykh vnegospital'nykh pnevmonij u detej [Modern features of severe community-acquired pneumonia in children]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 4, 167–168. [in Russian].

Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C

Yu. Yu. Riabokon*, K. V. Kalashnyk, O. V. Riabokon

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

chronic hepatitis C, interleukin-6, genetic polymorphism, antiviral agents.

Zaporizhzhie medical journal 2019; 21 (1), 84–89

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155826

*E-mail: RyabokonZSMU@gmail.com

Aim. The aim of the work was to determine the influence of interleukin-6 gene polymorphism on the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods. A total of 83 patients with chronic hepatitis C (CHC). were included in the study. The efficacy of therapy with the peg-IFN α + SOF + RBV was analyzed depending on the polymorphism of interleukin-6 gene (rs1800795).

Results. All CHC patients with the CC genotype (14 – 100 %) responded to antiviral therapy with the peg-IFN α + RBV + SOF, but only 85.5 % of the patients with CG/GG genotypes responded (59 of the 69). In CHC patients with CG/GG genotypes, who responded to the therapy by SVR 24 formation, the HCV-RNA negativization was slower, in contrast to patients with the CC genotype, who showed a persistent absence of the virus in the blood from the 4th week of treatment. All patients with the CC genotype of IL-6 gene polymorphism presented complete normalization of ALT activity at this time if SVR 24 had been achieved. In the vast majority of CHC patients with SVR 24 and the CG/GG genotype after the therapy cessation, ALT activity continued to decrease and normalized after 24 weeks of observation in 94.9 % (56 of the 59). However, 20.0 % of patients with the CG/GG genotype who did not respond with the formation of SVR 24, had elevated serum ALT activity at the time of SVR 24 evaluation.

Kendall's rank correlation was performed to determine the factors, which statistically significantly affect the results of peg-IFN α + RBV + SOF therapy. IL-6 gene polymorphism had an effect on the efficacy of therapy, both on the HCV-RNA negativization in the blood at the end of treatment ($P = 0.04$) and on the achievement of SVR 24 ($P = 0.03$). The lack of response as well as the lack of SVR 12 and SVR 24 formation at the time of therapy completion were associated with the IL-6 gene CG/GG polymorphism presence and a higher index of ALT activity at the beginning of treatment ($\tau = -0,18, P < 0.01$).

Conclusions. In CHC patients, the CC genotype of IL-6 gene (rs1800795) is a favorable prognostic factor for the formation of SVR 24 in the treatment of peg-IFN α + RBV + SOF. Patients who did not respond to the treatment by SVR 24 formation had only the IL-6 gene CG/GG polymorphism. Even in HCV patients with CG/GG genotypes who responded to the treatment by SVR 24 formation, the negativization of HCV-RNA in the blood was slower, unlike the patients with CC genotype. The absence of response at the time of therapy completion, as well as the absence of SVR 12 and SVR 24, were associated with the presence of the IL-6 gene CG/GG polymorphism and a higher level of ALT activity at the beginning of therapy ($\tau = -0,18, P < 0.01$).

Ключові слова: хронічний гепатит С, поліморфізм генетичний, інтерлейкін-6, противірусні засоби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 84–89

Вплив поліморфізму гена інтерлейкіна-6 на ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С

Ю. Ю. Рябоконт, К. В. Калашник, О. В. Рябоконт

Мета роботи – визначити вплив поліморфізму гена інтерлейкіна-6 на ефективність противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 83 особи, які хворі на хронічний гепатит С (ХГС). Виконали аналіз ефективності противірусної терапії за схемою рег-IFN α + SOF + RBV залежно від поліморфізму гена інтерлейкіна-6 (rs1800795).

Результати. Встановили, що всі хворі на ХГС із генотипом СС (14 – 100 %) відповіли на противірусну терапію за схемою рег-IFN α + RBV + SOF, але серед пацієнтів із генотипами CG/GG відповіли на лікування тільки 85,5 % (59 із 69). У хворих на ХГС із генотипами CG/GG, які відповіли на ПВТ формуванням СВВ 24, негатація HCV-RNA у крові відбувалася повільніше, на відміну від пацієнтів із генотипами СС, в яких від 4 тижня лікування відзначено стійке зникнення вірусу. За умов досягнення СВВ 24 у всіх хворих із генотипом СС поліморфізму гена ІЛ-6 у цей термін спостереження відбулася нормалізація активності АлАТ. Здебільшого у хворих на ХГС із СВВ 24 та CG/GG генотипом після припинення ПВТ активність АлАТ продовжувала знижуватися та нормалізувалася через 24 тижні спостереження у 94,9 % (56 із 59). Але у 20,0 % пацієнтів, які не відповіли формуванням СВВ 24 та мали генотипи CG/GG, на момент оцінювання СВВ 24 активність АлАТ у сироватці крові залишилася підвищеною.

Для визначення факторів, які мають статистично значущий вплив на результати ПВТ за схемою рег-IFN α + SOF + RBV, здійснили рангову кореляцію за Кенделом. Поліморфізм гена ІЛ-6 мав вплив на ефективність ПВТ: як на негатацію HCV-RNA у крові на момент завершення лікування ($p = 0,04$), так і досягнення СВВ 24 ($p = 0,03$). Відсутність формування відповіді на момент завершення ПВТ, а також відсутність формування СВВ 12 і СВВ 24 асоціювалися з наявністю генотипів CG/GG поліморфізму гена ІЛ-6 і вищим рівнем активності АлАТ до початку ПВТ ($\tau = -0,18, p < 0,01$).

Висновки. У хворих на ХГС генотип СС поліморфізму гена ІЛ-6 (rs1800795) є прогностично сприятливим щодо формування СВВ 24 під час проведення ПВТ за схемою рег-IFN α +SOF+RBV. Пацієнти, які не відповіли на лікування СВВ 24, мали тільки генотипи CG/GG поліморфізму ІЛ-6. Навіть і у хворих на ХГС із генотипами CG/GG, які відповіли на ПВТ формуванням СВВ 24, негатація HCV-RNA у крові відбувалася повільніше, на відміну від пацієнтів із генотипами СС. Відсутність формування відповіді на момент завершення ПВТ, а також відсутність СВВ 12 і СВВ 24 асоціювалися з наявністю генотипів CG/GG поліморфізму гена ІЛ-6 і вищим рівнем активності АлАТ до початку проведення ПВТ ($\tau = -0,18, p < 0,01$).

Влияние полиморфизма гена интерлейкина-6 на эффективность противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С

Ю. Ю. Рябоконь, К. В. Калашник, Е. В. Рябоконь

Цель работы – определить влияние полиморфизма гена интерлейкина-6 на эффективность противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. В исследование включены 83 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Проведен анализ эффективности терапии схемой peg-IFN α + SOF + RBV в зависимости от полиморфизма гена интерлейкина-6 (rs1800795).

Результаты. Установлено, что все пациенты с ХГС и генотипом CC (14 – 100%) ответили на противовирусную терапию схемой peg-IFN α + RBV + SOF, при этом среди пациентов с генотипами CG/GG ответили на лечение лишь 85,5 % (59 из 69). У больных ХГС с генотипами CG/GG, которые ответили на ПВТ формированием СВО24, негативизация HCV-RNA происходила медленнее, в отличие от пациентов с генотипом CC, у которых уже с 4 недели лечения отмечено стойкое исчезновение вируса из крови. При условии достижения СВО24 у всех пациентов с генотипом CC полиморфизма гена IL-6 в эти сроки произошла полная нормализация активности АлАТ. У большинства больных ХГС с СВО24 и CG/GG генотипами после прекращения ПВТ активность АлАТ продолжала снижаться и нормализовалась через 24 недели наблюдения у 94,9 % (56 из 59). У 20,0 % пациентов, которые не ответили формированием СВО24 и имели генотип CG/GG, на момент оценки СВО24 активность АлАТ в сыворотке крови оставалась повышенной.

Для определения факторов, которые имеют статистически значимое влияние на результаты ПВТ по схеме peg-IFN α + RBV + SOF, проведена ранговая корреляция по Кенделлу. Полиморфизм гена IL-6 имел влияние на эффективность ПВТ: как на негативацию HCV-RNA в крови на момент завершения лечения ($p = 0,04$), так и на достижение СВО24 ($p = 0,03$). Отсутствие формирования ответа на момент завершения ПВТ, а также отсутствие формирования СВО12 и СВО24 ассоциировались с наличием генотипов CG/GG полиморфизма гена IL-6 и более высоким показателем активности АлАТ в начале проведения ПВТ ($\tau = -0,18$, $p < 0,01$).

Выводы. У больных ХГС генотип CC гена IL-6 (rs1800795) является прогностически благоприятным фактором формирования СВО 24 при проведении ПВТ по схеме peg-IFN α + RBV + SOF. Пациенты, которые не ответили на лечение формированием СВО24, имели лишь генотипы CG/GG полиморфизма гена IL-6. Даже у больных ХГС с генотипами CG/GG, которые ответили на ПВТ формированием СВО24, негативация HCV-RNA в крови происходила медленнее, в отличие от пациентов с генотипом CC. Отсутствие формирования ответа на момент завершения ПВТ, а также отсутствие СВО 12 и СВО 24 ассоциировались с наличием генотипов CG/GG полиморфизма гена IL-6 и более высоким уровнем активности АлАТ до начала проведения ПВТ ($\tau = -0,18$, $p < 0,01$).

Ключевые слова:

хронический гепатит С, полиморфизм генетический, интерлейкин-6, противовирусные средства.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 84–89

Modern approaches to antiviral therapy (AVT) of chronic hepatitis C (CHC) have undergone substantial changes due to the development of antiviral drugs with a direct mechanism of action [1]. For a long time, a dual AVT was performed with pegylated interferon (peg-IFN) in combination with ribavirin (RBV) and had a low efficiency of 40–65 % [2,3]. The efficacy of peg-IFN + RBV treatment was clearly dependent on the hepatitis C virus (HCV) genotype, which required a different duration of AVT [4,5]. In addition to the viral factors, the age and gender of CHC patients, the disease duration, the degree of liver fibrosis severity, the presence of extrahepatic manifestations, and the results of previous etiotropic treatment were taken into account as the predictors of dual AVT efficacy [6,7].

In modern studies of CHC immunopathogenesis, researchers pay particular attention to defining not only the content of certain cytokines, but also the polymorphisms of genes encoding interleukins (IL). At the same time, the focus has been on the fact that the genetic polymorphism of certain cytokines affects not only the natural course of disease, but also the effectiveness of AVT. The clinical significance of the IL-28B gene polymorphism in the prediction of dual AVT efficacy by the peg-IFN + RBV scheme in patients infected with HCV genotype 1 is most clarified [8]. The IL-28B genotype of the CC gene has been shown to be associated with the highest frequency of a sustained virological response (SVR) to treatment achievement, but as the TT genotype, on the contrary, is associated with low efficacy of peg-IFN + RBV combination in CHC patients infected with HCV genotype 1 [9]. The clinical significance of IL-10 [10] and IL-15 [11] gene polymorphism was also

demonstrated in the formation of virological response to peg-IFN + RBV treatment.

The development of 1st generation direct-acting antiviral agents boceprevir (BOC) and telaprevir (TLV) allowed an increase in the efficacy of AVT in CHC patients infected with HCV genotype 1 by using the triple combination therapy of peg-IFN + BOC/TLV + RBV. According to the EASL (2012) [12] recommendations, which were in force at that time, a differentiated approach to choosing between dual or triple AVT scheme was advisable, taking into account the IL-28B gene polymorphism. These recommendations were based on the meta-analysis results [13], which demonstrated the absence of IL-28B polymorphism influence on the efficacy of triple AVT consisting of peg-IFN + BOC/TLV + RBV in CHC patients infected with HCV genotype 1.

The development of 2nd generation direct-acting antiviral agents since 2014 has significantly reduced the duration of AVT and different treatment regimens have achieved effectiveness of 90 % or more [1,14]. According to the current EASL recommendations (2016) [15], almost all treatment regimens, with the exception of the 3D regimen, include sofosbuvir (SOF), a potent inhibitor of HCV NS5B polymerase with a high genetic barrier to resistance and a favorable safety profile [16,17]. SOF is a nucleotide precursor of the active substance that converts intracellularly into the active uridine triphosphate analogue (GS-461203), which is capable of incorporating into HCV virion by NS5B polymerase resulting in termination of ribonucleic acid replication in the viral genome [18]. In Ukraine since 2015, AVT for CHC patients has been made possible according to the current treatment regimen of peg-IFN + SOF + RBV,

which lasts only 12 weeks regardless of HCV genotype [5]. Literature data indicate that the IL-28B polymorphism has no effect on the efficiency of SOF-based AVT [8,19]. The development of direct-acting antiviral drugs and the use of new combination treatment regimens require the search of new prognostic predictors for successful treatment.

Aim

The aim of the work was to determine the influence of interleukin-6 gene polymorphism on the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods

A total of 83 patients were examined and treated at the Hepatological Center of the Communal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Infectious Disease Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. Scheme of treatment were selected following the EASL 2016 recommendations and in accordance with the Protocol of the Ministry of Health of Ukraine N 729 dated 18.07.2016. The age of the patients ranged from 24 to 73 years, the median was 41.0 (39; 51) years. There were 57 men and 26 women. The majority of patients had HCV genotype 1 (52 – 62.7 %) and genotypes 3 (31 – 37.3 %). The degree of liver fibrosis was determined using non-invasive methods (fibrosis test or elastometry), according to which F0 was detected in 4 (4/8 %), F1 in 8 (9.6 %), F2 in 38 (45.8 %), F3 in 27 (32.5 %), F4 in 6 (7.2 %) patients. The results of non-invasive ActiTest or the level of serum ALT elevation reflected the activity of inflammatory process in the liver. Activity A0 was found in 16 (19.3 %), A1 in 35 (42.1 %), A2 in 10 (12.0 %), A3 in 22 (26.5 %) patients. In the majority of patients (53 – 63.9 %), high viral load (more than 400 thousand IU/ml) was observed prior to AVT, and in 30 (36.1 %) patients it was low. All patients with a 12-week peg-IFN + SOF + RBV regimen were given an AVT course. The treatment effectiveness was evaluated by the formation of rapid virological response (RVR) after 4 weeks of AVT, virological response at the end of treatment, sustained virological response (SVR) at the 12th week and SVR 24 at the 24th week after the end of AVT.

Genotyping of IL-6 gene (rs1800795) polymorphism was performed on the basis of the Department of Molecular Genetic Studies of the Training and Laboratory Center of ZSMU (headed by Prof. O. M. Kamyshnyi) using the CFX-96 Touch Real-Time polymerase chain reaction product detection system (BIO-RAD, USA) with sets of NP-512-100 (RU). The control group consisted of 45 healthy people. To study the effect of IL-6 gene (rs1800795) polymorphism on the AVT effectiveness, patients were grouped as follows: 14 patients with CC genotype; 69 patients with CG/GG genotype.

Statistical data processing was performed by using Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). To assess the significance of differences between the quantitative features in the independent groups, the Mann-Whitney criterion was applied, and the quality method χ^2 was used between qualitative features. The relationship between the studied parameters was evaluated by the method of Kendall's rank correlation.

Results

When comparing the basic laboratory data in patients with CHC depending on the IL-6 gene polymorphism at the beginning of AVT, it was found that the patients of studied groups did not differ statistically according to the virological testing results. So, the median of the viral load was 7.35×10^5 (3.40×10^4 ; 1.38×10^6) IU/ml in patients with CC genotype versus 6.00×10^5 (2.23×10^5 ; 1.20×10^6) IU/ml in patients with CG/GG genotype ($P > 0.05$). In addition, the incidence of high (above 400000 IU/ml) and low (below 400 000 IU/ml) viral loads also did not show a statistically significant difference between the study groups ($P > 0.05$). Comparison of necrotic-inflammatory changes and fibrosis intensity in the liver of patients with CHC depending on the IL-6 gene polymorphism showed that activity A2 of the inflammatory process severity was revealed in CHC patients with CC genotype of IL-6 gene polymorphism more often (28.6 % vs. 8.7 %, $\chi^2 = 4.34$, $P < 0.05$) than in patients with genotype CG/GG. However, the difference in the detection frequency of liver fibrosis different degrees in patients of the studied groups has not been revealed ($P > 0.05$).

The frequency of SVR 24 achievement was taken into account in the analysis of the AVT efficacy in CHC patients depending on IL-6 gene (rs1800795) polymorphism. Therefore, both the achievement of SVR 24 and IL-6 gene polymorphism were included in the formation of CHC patient groups for the analysis of AVT efficacy. Taking all of this into account, it was found that all CHC patients with CC genotype (14 – 100 %) responded to the peg-IFN α + RBV + SOF scheme, but only 85.5 % of CHC patients with CG/GG genotype responded to treatment (59 of the 69). It should be noted that only patients with CG/GG genotype (10 – 100 %) were among those who did not respond to treatment by SVR 24 achievement. In addition, in CHC patients with CG/GG genotype who responded to AVT by SVR 24, the negativization of HCV-RNA in the blood was slower in contrast to patients with CC genotype, who showed sustained viral suppression since the 4th week of treatment. The course of AVT was accompanied by a decrease in the severity of cytolysis syndrome and normalization of serum ALT activity in most patients in all the studied groups. The normalization of ALT activity was observed with SVR 24 achievement in all patients with CC genotype of IL-6 gene polymorphism in this observation period. In the vast majority of CHC patients with CG/GG genotype who achieved SVR 24, ALT activity continued to decrease after the end of AVT and normalized after 24-week follow-up in 94.9 % (56 out of the 59). However, in patients with CG/GG genotype who did not respond to AVT by SVR 24 formation prior to the AVT, median activity of serum ALT was higher than in patients with SVR 24 during treatment, while the activity of serum ALT remained elevated at the time of SVR 24 evaluation in every fifth patient (Table 1).

The analysis of SVR 24 frequency under AVT with peg-IFN α + SOF + RBV regimen in CHC patients infected with different genotypes of HCV showed no statistically significant difference ($P > 0.05$) in the presence of IL-6 gene polymorphisms (rs1800795) (Table 2). Regardless of the cytokine gene polymorphism in all patient groups, there was a tendency towards a greater proportion of patients with genotype 1 of HCV, which corresponds to the same pattern in the total number of CHC patients, namely infection with

Table 1. Comparison of virological and biochemical response frequency to AVT with peg-IFN α + SOF + RBV regimen in CHC patients at different treatment periods depending on the achievement of SVR 24 and IL-6 gene polymorphism (rs1800795)

Indicator, units of measurement	CHC patients (n = 83)		
	Responders with SVR 24 (n = 73)		Non-responders with SVR 24 (n = 10)
	CC genotype (n = 14)	CG/GG genotype (n = 59)	CG/GG genotype (n = 10)
Virological response to AVT			
Viral load before treatment, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) MU/ml	7,35 × 10 ⁵ (3,40 × 10 ⁴ ; 1,38 × 10 ⁶)	6,01 × 10 ⁵ (2,27 × 10 ⁵ ; 1,40 × 10 ⁶)	6,45 × 10 ⁵ (4,38 × 10 ⁵ ; 9,40 × 10 ⁵)
RVR, abs. (%)	14 (100.0 %)	56 (94.1 %)	8 (80.0 %)
Response at the end of AVT, abs. (%)	14 (100.0 %)	59 (100.0 %)	2 (20.0 %)
SVR 12, abs. (%)	14 (100.0 %)	59 (100.0 %)	0 (0 %)
SVR 24, abs. (%)	14 (100.0 %)	59 (100.0 %)	0 (0 %)
Biochemical response to AVT			
ALT before treatment, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) mmol/h.l	1.46 (0.76; 2.26)	1.19 (0.66; 1.80)	1.99 (1.13; 2.26) *
Elevated ALT before treatment, abs. (%)	11 (78.6 %)	42 (71.2 %)	10 (100.0 %)
Elevated ALT after 4 weeks of AVT, abs. (%)	7 (50.0 %)	25 (42.4 %)	4 (40.0 %)
Elevated ALT at the end of AVT, abs. (%)	7 (50.0 %)	19 (32.2 %)	1 (10.0 %)
Elevated ALT in 12 weeks after the end of AVT, abs. (%)	7 (50.0 %)	19 (32.2 %)	1 (10.0 %)
Elevated ALT in 24 weeks after the end of AVT, abs. (%)	0 (0 %)	3 (5.1 %)	2 (20.0 %)

*: the difference is statistically significant as compared to CHC patients with CG/GG genotype who responded with SVR 24 formation (P < 0.05).

genotype 1 HCV was recorded in 62.7 % (52 of the 83), while infection with genotype 3 HCV was in 37.3 % (31 out of the 83) (Table 2).

In order to determine the factors that statistically significantly affect the AVT results with peg-IFN + RBV + SOF scheme, we used Kendall's rank correlation. Based on the results of this analysis, it was found that IL-6 gene polymorphism influenced the efficacy of AVT, namely, the negativization of HCV-RNA in the blood at the time of treatment completion (P = 0.04) and SVR 24 achievement (P = 0.03). Along with the influence of this factor on the AVT effectiveness, an increased level of ALT activity before AVT was significant. Non-response at the time of AVT completion as well as non-SVR 12 and non-SVR 24 were associated with the presence of CG/GG genotype of IL-6 gene polymorphism and the higher level of ALT activity prior to AVT (P < 0.01). It should be noted that female patients showed a significant positive effect only in the frequency of RVR achievement (P = 0.02), however, the treatment effectiveness did not depend on gender (P > 0.05) at the following stages of AVT. In addition, in the use of triple-therapy including direct-acting antiviral drug, there was no effect (P > 0.05) on the degree of liver fibrosis severity at all stages of AVT (Table 3).

Discussion

According to the literature, the search for predictors of response to AVT has continued almost since the first schemes of etiotropic treatment development for CHC patients. The combination of double AVT with the peg-IFN α + RBV scheme demonstrated the beneficial effects of such factors as genotypes 2 and 3 HCV infection, female sex, white race, overweight and insulin resistance, young age, severe liver fibrosis [4,6,7]. With the advent of genotyping of genetic variants of the genes encoding interleukins, IL-28B gene polymorphism was important, but it was relevant only to patients infected with genotype 1 HCV and allowed for differentiate approach to choosing between peg-IFN α + RBV or peg-IFN + BOC/TLV + RBV treatment regimens [8]. However, with the development of SOF-based treatment regimens, this marker has become impracticable [8,19].

Table 2. Comparison of SVR 24 frequency under AVT with peg-IFN α + SOF + RBV regimen in CHC patients infected with different genotypes of HCV depending on IL-6 gene polymorphism (rs1800795)

Genotype of HCV	CHC patients (n = 83)		
	Responders with SVR 24 (n = 73)		Non-responders with SVR 24 (n = 10)
	CC genotype (n = 14)	CG/GG genotype (n = 59)	CG/GG genotype (n = 10)
Genotype 1 HCV, abs. (%)	10 (71.4 %)	35 (59.3 %)	7 (70.0 %)
Genotype 3 HCV, abs. (%)	4 (28.6 %)	24 (40.7 %)	3 (30.0 %)

Table 3. Correlation matrix of AVT regimen with peg-IFN α + SOF + RBV dependence on various factors in CHC patients

Index	RVR	Virological response at the end of AVT	SVR 12	SVR 24
IL-6 gene polymorphism	$\tau = -0.11$	$\tau = -0.15$ *	$\tau = -0.17$ *	$\tau = -0.17$ *
Genotype HCV	$\tau = -0.013$	$\tau = -0.001$	$\tau = -0.06$	$\tau = -0.06$
Viral load before AVT	$\tau = 0.03$	$\tau = -0.06$	$\tau = 0.005$	$\tau = 0.005$
ALT activity before treatment	$\tau = 0.14$	$\tau = -0.16$ *	$\tau = -0.18$ *	$\tau = -0.18$ *
Degree of liver fibrosis	$\tau = 0.10$	$\tau = 0.10$	$\tau = 0.001$	$\tau = 0.001$
Age of patients	$\tau = 0.09$	$\tau = -0.05$	$\tau = -0.12$	$\tau = -0.12$
Gender of patients	$\tau = 0.17$ *	$\tau = 0.05$	$\tau = 0.011$	$\tau = 0.011$

*: indicator of Kendall's rank correlation is statistically significant (P < 0.05–0.01).

Therefore, the search of new predictors for response to AVT is ongoing with a particular focus on AVT including both peg-IFN α and SOF. At the same time, there are recent studies that demonstrate the clinical and pathogenetic role of CHC not only in the content of certain cytokines, but also in genetic polymorphisms [8–11].

According to modern literature data, IL-6 participates in immune responses regulating the activity of proinflammatory and anti-inflammatory reactions of the immune system. At the same time, the level of IL-6 production depends on the cytokine gene polymorphism. In particular, the study [20] demonstrated that a G/C single nucleotide polymorphism at the promoter -174 of the IL-6 gene influenced the IL-6 gene transcription rate and, consequently, controlled the circulating IL-6 levels in the body. G/G and

G/C genotypes of promoter-174 increased IL-6 level, and C/C genotype reduced it. These features of IL-6 production influenced the incidence of chronic HCV infection as well as the incidence of severe liver fibrosis in CHC patients [21]. In modern literature, we found a study [22] that demonstrates the negative effect of the G allele presence in the positions rs1800797, rs1800796, rs1800795 on the success of AVT with peg-IFN α + RBV scheme. The data obtained in our study showed that even with the use of SOF-based triple AVT, the G allele presence or rather, the presence of CG/GG genotype of IL-6 gene (rs1800795) polymorphism is a prognostically unfavorable factor for SVR 24 formation in the course of AVT using the scheme peg-IFN α + SOF + RBV in CHC patients.

Conclusions

1. In CHC patients, the CC genotype of IL-6 gene (rs1800795) polymorphism is prognostically favorable for SVR 24 formation in AVT administration with the peg-IFN α + SOF + RBV scheme. All patients with the CC genotype responded to the treatment by RVR, the negative result of HCV-RNA was maintained throughout the treatment period with subsequent SVR 24 formation, which was combined with the normalization of serum ALT activity in this period.

2. CHC patients who did not respond by SVR 24 achievement had only CG/GG genotypes of IL-6 polymorphism (10 – 100 %). In CHC patients with CG/GG genotype, who responded to AVT by SVR 24 achievement, the negativization of HCV-RNA in the blood was slower, in contrast to patients with CC genotype. Non-response at the time of AVT completion as well as the absence of SVR 12 and SVR 24 formation were associated with the presence of CG/GG genotype of IL-6 gene polymorphism and a higher level of ALT activity prior to the beginning of AVT ($\tau = -0.18$, $P < 0.01$).

3. The polymorphism of IL-6 gene (rs1800795) should be taken into account when choosing a treatment for CHC patients. Treatment with peg-IFN α + SOF + RBV is effective for all patients with CC genotype. If CG/GG genotype is detected, different schemes of AVT should be chosen, especially non-interferon-based therapy.

Prospects for further research. Given the obtained data, in our opinion, it is expedient to conduct further studies to broaden knowledge related to CHC immunopathogenesis, namely the definition of IL-6 quantitative content features associated with the polymorphism of the gene that encodes it, in order to determine the peculiarities of disease course and the effectiveness of various schemes of modern AVT.

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

Information about authors:

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kalashnyk K. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Калашник К. В., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Калашник К. В., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Рябоконт Е. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 02.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 25.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2018

References

- [1] Golubovska, O. (2016). Primenenie kombinacij lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya pacientov s khronicheskim gepatitom C: obzor klinicheskikh issledovanij i osobennosti nacional'nykh standartov terapii [Combination of drugs for treatment of patients with chronic hepatitis C: a review of clinical trials and features of the national treatment standards]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 3(18), 304–312. [in Russian].
- [2] Mohammed, A., Auckle, R., Li, H., Xu, S., Liu, L., Zhao, D., & Che, W. (2018). Pegylated Interferon- α Plus Ribavirin Therapy Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Hepatitis C Attaining Sustained Virological Response. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 355(6), 566–572. doi: 10.1016/j.amjms.2018.02.001.
- [3] Kozielowicz, D., Grabiriska, A., Madej, G., & Wietlicka-Piszczyk, M. (2018). Efficacy and safety of pegylated interferon α and ribavirin in patients monoinfected with HCV genotype 4. *Gastroenterology Review*, 13(1), 22–29. doi: 10.5114/pg.2018.74558.
- [4] (2016) AASLD/IDSA/IAS-USA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C. Retrieved from <http://www.hcvguidelines.org>.
- [5] Ministerstvo okhorony zdorovia (2016) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C» vid 18.07.2016 r. №729 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in the Case of Hepatitis C» from July 18, 2016 №729]. [in Ukrainian].
- [6] Evon, D., Esserman, D., Bonner, J., Rao, T., Fried, M., & Golin, C. (2013). Adherence to PEG/ribavirin treatment for chronic hepatitis C: prevalence, patterns, and predictors of missed doses and nonpersistence. *Journal Of Viral Hepatitis*, 20(8), 536–549. doi: 10.1111/jvh.12079.
- [7] Milara, J., Outeda-Macias, M., Aumente-Rubio, M. D., Más-Serrano, P., Aldaz, A., Calvo, M. V., et al. (2015). PEG-Interferon- α ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study. *Farm Hosp.*, 39(1), 29–43. doi: 10.7399/fh.2015.39.1.8547.
- [8] Mechie, N., Röver, Ch., Cameron, S., & Amanzada, A. (2014). Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis. *World Journal Of Hepatology*, 6(10), 759–765. doi: 10.4254/wjh.v6.i10.759.
- [9] Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M., et al. (2009). IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nature Genetics*, 41(10), 1100–1104. doi: 10.1038/ng.447.
- [10] Guo, P., Li, G., Sun, X., & Wu, D. (2016). Influence of IL10 Gene polymorphisms on the sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy. *Infection, Genetics And Evolution*, 45, 48–55. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.016.
- [11] Sadeghi, S., Davari, M., Asli, E., Gharibzadeh, S., Vaziri, F., Jamnani, F. et al. (2017). Effect of IL15 rs10833 and SCARB1 rs10846744 on virologic responses in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Gene*, 630, 28–34. doi: 10.1016/j.gene.2017.08.005.

- [12] Vince, A., Duvnjak, M. & Kurelac, I. (2013). Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Acta Medica Croatica*, 67(4), 329–38.
- [13] Coppola, N., Pisaturo, M., Sagnelli, C., Sagnelli, E., & Angelillo, I. (2014). Peg-Interferon Plus Ribavirin with or without Boceprevir or Telaprevir for HCV Genotype 1: A Meta-Analysis on the Role of Response Predictors. *Plos ONE*, 9(4), e94542. doi: 10.1371/journal.pone.0094542.
- [14] Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal Of Hepatology*, 61(1), S45–S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
- [15] European Association for the Study of the Liver (2017). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatology*, 66(1), 153–194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
- [16] Koff, R. (2014). Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(5), 478–487. doi: 10.1111/apt.12601.
- [17] Donaldson, E. F., Harrington, P. R., O’Rear, J. J., & Naeger, L. K. (2014). Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir. *Hepatology*, 61(1), 56–65. doi: 10.1002/hep.27375.
- [18] Keating, G. M. (2015). Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review of Its Use in Chronic Hepatitis C. *Drugs*, 75(6), 675–685. doi: 10.1007/s40265-015-0381-2.
- [19] Petta, S., Cabibbo, G., Enea, M., Macaluso, F., Plaia, A., Bruno, R. et al. (2014). Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 59(5), 1692–1705. doi: 10.1002/hep.27010.
- [20] Giannitrapani, L., Soresi, M., Balasus, D., Licata, A., & Montalto, G. (2013). Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World Journal Of Gastroenterology*, 19(16), 2449–55. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2449.
- [21] Cussigh, A., Falletti, E., Fabris, C., Bitetto, D., Cmet, S., Fontanini, E., et al. (2011). Interleukin 6 promoter polymorphisms influence the outcome of chronic hepatitis C. *Immunogenetics*, 63(1), 33–41. doi: 10.1007/s00251-010-0491-7.
- [22] Yee, L. J., Im, K., Borg, B., Yang, H., & Liang, T. (2009). Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection. *Genes & Immunity*, 10(4), 365–372. doi: 10.1038/gene.2009.26.

Влияние эстрогенной недостаточности и ее сочетания с хроническим стрессом на состояние пародонта старых крыс

Н. Н. Савельева*¹, О. В. Гончаренко², С. А. Шнайдер³, Е. К. Ткаченко³

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина, ²Одесский национальный медицинский университет, Украина,

³ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса

Ключевые слова:

эстрогены, овариэктомия, стресс, перекисное окисление липидов, гистоморфометрия, пародонтопатии, болезни, крысы.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 90–94

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155832

*E-mail: saveleva_nn@ukr.net

Ключові слова:

естрогени, овариєктомія, стрес, перекисне окислення ліпідів, гістоморфометрія, пародонтопатії, шугри.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 90–94

Key words:

estrogens, ovariectomy, stress, lipid peroxidation, histomorphometry, periodontal diseases, rats.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 90–94

Цель работы – изучение влияния овариэктомии и ее сочетания со стрессом (перелом бедренной кости) на состояние пародонта старых крыс.

Материалы и методы. Опыт проведен на 24 белых крысах-самках стадного разведения. I группа – интактная. В 2-месячном возрасте крысам II группы была произведена овариэктомия (ОЭ). Перелом бедренной кости одной из задних конечностей произведен крысам III группы за 1 месяц до забоя. На момент забоя крысы были в возрасте 15 месяцев.

Результаты. В условиях экспериментальной овариэктомии в печени, слюнных железах и кости альвеолярного отростка повышался уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ); существенно увеличивалось обнажение корней моляров. Стресс (перелом бедра) усугублял усиление перекисных процессов в слюнных железах и печени крыс. При сочетании овариэктомии и стресса в печени снижался уровень нуклеиновых и высших полиеновых жирных кислот в ее липидах. Уровень ПОЛ в кости альвеолярного отростка существенно не изменялся. При гистоморфометрическом исследовании пародонта крыс отмечено снижение верхнего края эпителиального прикрепления.

Выводы. Наиболее значительное патогенное воздействие для пародонта – экспериментальная эстрогенная недостаточность у старых крыс. Полученные данные демонстрируют, что одним из механизмов развития пародонтита является недостаточность женских половых гормонов.

Вплив естрогенної недостатності та її поєднання з хронічним стресом на стан пародонта старих щурів

Н. М. Савельєва, О. В. Гончаренко, С. А. Шнайдер, Є. К. Ткаченко

Мета роботи – вивчення впливу овариєктомії та її поєднання зі стресом (перелом стегнової кістки) на стан пародонта старих щурів.

Матеріали та методи. Дослід проведено на 24 білих щурах-самках стадного розведення. I група – інтактна. У 2-місячних щурів II групи виконали овариєктомію (ОЕ). Перелом стегнової кістки однієї із задніх кінцівок здійснили щурам III групи за 1 місяць до забиття. На момент забиття щури були віком 15 місяців.

Результати. В умовах експериментальної овариєктомії в печінці, слинних залозах і кістці альвеолярного відростка підвищувався рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); істотно збільшувалось оголення коренів молярів. Стрес (перелом стегна) збільшував посилення перекисних процесів у слинних залозах і печінці щурів. При поєднанні овариєктомії та стресу в печінці знижувався рівень нуклеїнових і вищих полієнових жирних кислот в її ліпідах. Рівень ПОЛ у кістці альвеолярного відростка суттєво не змінювався. Під час гістоморфометричного дослідження пародонта щурів виявили зниження верхнього краю епітеліального прикріплення.

Висновки. Найбільш значущим патогенним впливом для пародонта була експериментальна естрогенна недостатність у старих щурів. Результати показують, що одним із механізмів розвитку пародонтиту є недостатність жіночих статевих гормонів.

The effect of estrogen deficiency and its combination with chronic stress on the condition of periodontal in old rats

N. M. Savielieva, O. V. Honcharenko, S. A. Shnaider, Ye. K. Tkachenko

The aim of the study was to investigate the effect of ovariectomy and its combination with stress (femoral fracture) on the periodontal condition in old rats.

Materials and methods. A total of 24 white female rats were used in the experiment. The first group consisted of intact rats. Rats of the second group were subjected to an ovariectomy (OE) at the age of 2 months. Rats of the third group underwent a fracture of the one femur 1 month before they were euthanized. The animals were sacrificed at 15 months of age.

Results. The level of LPO was increased in the liver, salivary glands and alveolar bone process after experimental ovariectomy; the recession defects on molars were significantly increased. Stress (femoral fracture) aggravated the intensification of peroxidation processes in the salivary glands and liver of rats. The levels of nucleic and higher polyene fatty acids in the liver lipids were decreased in the combination of ovariectomy and stress. The level of LPO in the alveolar bone process was not changed significantly. Histomorphometric study of periodontium in rats revealed a decrease in the upper margin of epithelial attachment.

Conclusions. Experimental estrogen deficiency caused the most significant pathogenic effect on the periodontium in old rats. The obtained data demonstrate that female sex hormone deficiency is one of the mechanisms in periodontitis pathogenesis.

Прогрессирование пародонтита в постклимактерическом периоде в значительной степени обусловлено недостаточностью эстрогенных гормонов, возрастным падением активности функционирования физиологической антиоксидантной системы, а также последующими нарушениями метаболизма костной ткани.

Почти у 60 % женщин в этом периоде отмечают нарушения со стороны пародонта, а именно его кровоснабжения и метаболизма костной ткани [1].

Имеется достаточно много данных о ключевой роли эстрогенов в поддержании костной массы и структуры кости. Постменопаузальный остеопороз – наиболее распространенное метаболическое заболевание костной ткани. Механизм развития остеопороза у женщин с гипозэстрогенией связан с активацией выработки костно-резорбирующих факторов и снижением продукции стимуляторов костеобразования вследствие дефицита эстрогенов [2]. К проявлениям системного остеопороза относятся и усиление атрофических процессов в челюстях. С обнаружением рецепторов эстрогенов и андрогенов в остеобластах стало понятно, что через эти клетки стероиды оказывают опосредованное влияние на костное ремоделирование [3].

Дефицит эстрогенов у женщин, возникающий в результате хирургической менопаузы, также приводит к ухудшению состояния тканей пародонта: увеличению значения пародонтальных индексов, усилению кровоточивости десен и степени деструкции костной ткани [4].

Не менее важный фактор риска пародонтита – стресс. Многие исследования свидетельствуют, что стрессорные воздействия способствуют возникновению патологических изменений в тканях пародонта. На различных моделях стресса установлено патогенное воздействие на пародонт за счет снижения общей резистентности организма, проявляющееся активацией перекисных процессов и протеолиза, деструкцией клеточных мембран, нарушением гемодинамики мягких тканей и метаболизма костной ткани. При морфометрическом исследовании тканей пародонта после хронического стресса установлены деструктивные явления в десне и костной ткани [5].

Это предопределило изучение влияния экспериментальной недостаточности эстрогенов и прогестина на состояние тканей пародонта и ее сочетания с хроническим стрессом.

Цель работы

Изучение влияния овариэктомии и ее сочетания с травматическим стрессом перелома бедренной кости на состояние пародонта старых животных.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 24 белых крысах-самках в возрасте 1,5 месяца со средней массой $79,0 \pm 5,8$ г стадного разведения. I группу составили интактные крысы ($n = 8$). В 2-месячном возрасте крысам II группы ($n = 8$) произведена овариэктомия (ОЭ). Перелом бедренной кости одной из задних конечностей произведен 8 крысам III группы за 1 месяц до забоя. На момент

забоя животные были в возрасте 15 месяцев, их масса составляла $313,0 \pm 9,5$ г.

После окончания эксперимента у крыс выделяли слизистую оболочку полости рта (СОПР), подчелюстные слюнные железы (ПЧЖ). Гистоморфометрические измерения состояния пародонта крыс проводили согласно рекомендациям М. Киндловой с соавт. [6]. Для этого на микропрепаратах пародонта по дистальной поверхности нижнего правого второго моляра (в мм) у крыс 15-месячного возраста определяли 3 основных размера, точкой отсчета для которых служил уровень цементно-эмалевой границы:

1) до верхнего края десневого сосочка, что отражает степень гипертрофии либо ретракции десны;

2) до верхнего края эпителиального приращения, что определяет глубину зубо-десневой бороздки;

3) до гребня межальвеолярной перегородки, что определяет интенсивность деструкции межальвеолярной перегородки.

Объекты биохимических исследований: печень, СОПР, ПЧЖ, кость альвеолярного отростка. Уровень ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) [7] и диеновых конъюгатов (ДК) [8]. Оценивали активность антиоксидантных ферментов обмена глутатиона: глутатион-редуктазы (ГР) [9] и глутатион-пероксидазы (ГПО) [10]. В печени определяли содержание ДНК и РНК [11]. Содержание полиеновых жирных кислот определяли в липидах печени методом газожидкостной хроматографии [12].

Результаты исследований заносили в электронную таблицу Excel 10.0 и обрабатывали при помощи стандартного пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Достоверность полученных результатов оценивали по t -критерию достоверности различий по Стьюденту. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$, а тенденции достоверности при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

Влияние овариэктомии, а также сочетания овариэктомии с хроническим стрессом (переломом бедра) крыс по результатам гистоморфометрии пародонта представлены в *таблице 1*.

Исследования показали, что овариэктомия вызвала значительное снижение показателя величины гребня кости альвеолярного отростка крыс на 27 % по сравнению с интактной группой, что свидетельствует об усилении интенсивности деструкции межальвеолярной перегородки. Другие показатели гистоморфометрии пародонта в результате овариэктомии не имели статистически значимых отличий по сравнению с данными интактных групп (*табл. 1*).

Биохимические исследования показали, что низкий уровень гормонов приводил к усилению продукции первичных и вторичных продуктов ПОЛ в печени и тканях ротовой полости крыс (*табл. 2 и 3*). Так, в печени содержание диеновых конъюгатов при овариэктомии увеличивалось в 2,7 раза ($p = 0,008$; *табл. 2*), уровень МДА в подчелюстных слюнных железах – на 33 % ($p = 0,03$), в слизистой оболочке полости рта – на 56 %

Таблица 1. Показатели гистоморфометрии пародонта крыс (M ± m)

Гистоморфометрические показатели по отношению к цементно-эмалевой границе (мм)	Группы животных		
	Интактная	Овариэктомия	ОЭ + перелом
Высота десневого сосочка	-0,155 ± 0,057	-0,195 ± 0,070	-0,180 ± 0,102
Верхний край эпителиального прикрепления	-0,205 ± 0,052	-0,150 ± 0,040	-0,360 ± 0,048 p = 0,05 p ₁ = 0,007
Гребень альвеолярной кости	-0,570 ± 0,052	-0,725 ± 0,031 p = 0,03	-0,695 ± 0,275

p: показатель достоверности рассчитан относительно интактной группы; p₁: относительно группы овариэктомии.

Таблица 2. Биохимические показатели в печени крыс (M ± m)

Показатели, единицы измерения	Группы животных		
	интактная	овариэктомия	ОЭ + перелом
Содержание ДК (ед.экст./г)	0,37 ± 0,13	1,011 ± 0,095 p = 0,008	2,00 ± 0,01 p < 0,001 p ₁ < 0,001
Активность ГР (нмоль/с·г)	0,42 ± 0,13	0,48 ± 0,08	0,470 ± 0,099
ГПО (нмоль/с·г)	8,10 ± 0,92	12,60 ± 1,00 p = 0,008	12,50 ± 2,20
Содержание ДНК (мкг/г ткани)	151,00 ± 9,90	128,0 ± 19,1	27,1 ± 16,0 p < 0,001 p ₁ = 0,002
РНК (мкг/г ткани)	151,00 ± 4,30	101,00 ± 9,80 p = 0,001	52,10 ± 8,70 p < 0,001 p ₁ = 0,002

p: показатель достоверности рассчитан относительно интактной группы; p₁: относительно группы овариэктомии.

Таблица 3. Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в тканях ротовой полости крыс (M ± m)

Группы животных	МДА (мкмоль/г)	Глутатион-редуктаза (нмоль/с·г)	Глутатион-пероксидаза (нмоль/с·г)
СОПР			
Интактная	0,041 ± 0,001	3,40 ± 0,098	12,90 ± 0,38
Овариэктомия	0,064 ± 0,014 p = 0,13	3,40 ± 0,083	16,40 ± 0,85 p = 0,002
ОЭ+перелом	0,063 ± 0,0056 p = 0,001	3,37 ± 0,096	17,50 ± 2,06 p = 0,04
Подчелюстные железы			
Интактные	0,054 ± 0,005	0,61 ± 0,097	16,40 ± 0,89
Овариэктомия	0,072 ± 0,005 p = 0,03	0,89 ± 0,049 p = 0,02	16,60 ± 1,29
ОЭ+перелом	0,0980 ± 0,0038 p < 0,001 p ₁ = 0,001	0,67 ± 0,054	23,20 ± 1,03 p < 0,001 p ₁ = 0,001

p: показатель достоверности рассчитан относительно интактной группы; p₁: относительно группы овариэктомии.

Таблица 4. Жирнокислотный спектр липидов печени (%) крыс (M ± m)

Группы животных	Содержание жирных кислот						
	пальмитиновая (16:0)	стеариновая (18:0)	олеиновая (18:2)	линолевая (18:3)	эйкозатетраеновая (20:4)	эйкозапентаеновая (20:5)	докозагексаеновая (22:6)
Интактная	25,00 ± 0,90	35,40 ± 1,40	20,00 ± 0,8	0,41 ± 0,27	11,7 ± 1,0	1,86 ± 0,33	6,90 ± 0,65
Овариэктомия (ОЭ)	22,60 ± 1,90	28,60 ± 1,80 p = 0,016	19,20 ± 1,30	1,48 ± 0,38 p = 0,04	6,69 ± 1,01 p = 0,003	1,34 ± 0,25	8,21 ± 2,90
ОЭ+перелом	22,60 ± 1,80	33,10 ± 1,10	22,70 ± 0,90	0,82 ± 0,40	7,81 ± 0,62 p = 0,001	1,21 ± 0,18 p = 0,10	4,61 ± 0,25 p = 0,011

p: показатель достоверности рассчитан по сравнению с интактной группой.

(тенденция; p = 0,13; табл. 3). В кости альвеолярного отростка усиление кинетики накопления МДА при овариэктомии за 1 час инкубации составило 73 %: 197,0 ± 42,5 % против 114,0 ± 2,7 % в интактной группе (тенденция; p = 0,08); за 2 часа инкубации – 113%: 258,0 ± 71,6 % против 121,0 ± 2,4 % (p = 0,08). Увеличение активности глутатион-пероксидазы в печени крыс в 1,6 раза (p = 0,008) и в слизистой оболочке полости рта в 1,3 раза (p = 0,002), по-видимому, носило индуктивный характер в ответ на избыточную продукцию гидроперекисей липидов в данных объектах исследования (табл. 2 и 3).

Содержание РНК в печени крыс при овариэктомии снижалось в 1,5 раза (p = 0,001), а уровень ДНК существенно не отличался от данных интактной группы (табл. 2).

По-видимому, вследствие усиления ПОЛ в печени изменился жирнокислотный состав ее липидов. Так, в результате овариэктомии отмечено достоверное снижение в печени содержания стеариновой (18:0) кислоты (p = 0,016). В большей степени (на 57 %; p = 0,003) при овариэктомии в печени снизилось содержание арахидоновой (эйкозатетраеновой кислоты; 20:4), а линолевая кислота (18:3) менее подверглась окислительным процессам (табл. 4).

При изучении гистоморфометрии пародонта овариэктомированных крыс в сочетании с травматическим стрессом (перелом бедренной кости) установлено, что верхний край эпителиального прикрепления находился в 2,4 раза ниже (p₁ = 0,007) такового у овариэктомированных крыс. Другие показатели гистоморфометрии пародонта существенно не отличались от показателей группы овариэктомии (табл. 1).

Проведение операции перелома бедра у овариэктомированных крыс приводило к более значительному усилению процессов ПОЛ в печени, чем при овариэктомии – содержание ДК увеличивалось в 2 раза (p₁ < 0,001; табл. 2).

Операция перелома кости в большей степени, чем овариэктомия, обуславливала активацию ПОЛ в подчелюстных слюнных железах – содержание МДА увеличивалось на 36 % (p₁ = 0,001). В данном объекте исследования активность глутатион-редуктазы снижалась на 25 % (p₁ = 0,011), а глутатион-пероксидазы – индуктивно увеличивалась (p₁ = 0,001; табл. 3).

В слизистой оболочке полости рта уровень МДА соответствовал таковому при овариэктомии (табл. 3). Овариэктомия в сочетании со стрессом достоверно не отразилась на показателях ПОЛ в костной ткани пародонта. Так, кинетика накопления МДА практически соответствовала таковой в интактных группах: 117,0 ± 4,7 %

против $114,0 \pm 2,7$ % (1 час инкубации); $129,0 \pm 4,3$ % против $121,0 \pm 2,4$ % (2 часа инкубации).

Значительным оказалось снижение содержания РНК и ДНК в печени овариэктомизированных крыс с переломом конечности: в 1,9 раза ($p_1 = 0,002$) и в 4,7 раза ($p_1 = 0,002$) соответственно (табл. 2).

При проведении овариэктомии в сочетании со стрессом, как и у овариэктомизированных крыс, снижались содержание эйкозатетраеновой кислоты в липидах печени крыс по сравнению с интактной группой (в 1,5 раза; $p = 0,001$; табл. 4). Кроме того, более значительно, чем при овариэктомии, в липидах печени снижалось содержание эйкозапентаеновой (20:5) – на 35 % (тенденция; $p = 0,10$), на 33 % ($p = 0,011$) докозагексаеновой (22:6) кислот по сравнению с данными интактных групп (табл. 4).

Обсуждение

С помощью клинко-рентгенологических методов группа авторов установила патологию пародонта у женщин с нарушениями овариальной функции. Эти изменения проявлялись в снижении высоты вершины межзубных перегородок, появлении очагов остеопороза в теле нижней челюсти, снижении плотности альвеолярного отростка [13].

В наших исследованиях по данным гистоморфометрии пародонта эстрогенная недостаточность у экспериментальных животных вызвала значительное снижение величины гребня кости альвеолярного отростка. При овариэктомии повышался уровень процессов ПОЛ в печени и слюнных железах, изменялись активность ферментов антиоксидантной защиты, обмена жирных и нуклеиновых кислот. Усиление перекисных процессов в печени сопровождалось снижением содержания РНК и уровня арахидоновой кислоты в ее липидах.

Роль стресса в генезе патологии пародонта, несмотря на значительное количество информации, посвященной этой проблеме, изучена недостаточно [14]. Большинство клинических наблюдений свидетельствуют, что негативные события в жизни человека, приводящие к повышенному уровню психологической напряженности, тревожности, концентрации кортизола в крови, являются факторами риска развития стоматологических заболеваний и способствуют их прогрессированию. Повышенный уровень кортизола в крови пациентов способствует повреждению десен и челюстных костей, характерных для болезней пародонта [15]. Под воздействием хронического стресса в пародонтальной связке авторы установили нарушения микроциркуляции с возникновением застоя в венозном русле, локальными кровоизлияниями, возникла деформация пучков коллагеновых волокон и изменения их направления [16].

Изменения гистоморфометрических показателей пародонта в наших экспериментальных условиях выразились в существенном снижении верхнего края эпителиального прикрепления у овариэктомизированных крыс. Хронический стресс усугублял вызванное овариэктомией усиление перекисных процессов в слюнных железах и печени крыс. При сочетании овариэктомии

со стрессом уровень процессов ПОЛ в кости альвеолярного отростка достоверно не изменялся. При сочетании овариэктомии и хронического стресса в печени животных значительно снижался уровень нуклеиновых и высших полиеновых жирных кислот в результате их окислительной модификации.

Выводы

Наиболее значительное патогенное воздействие для пародонта – экспериментальная эстрогенная недостаточность у старых крыс. Полученные данные демонстрируют, что важным механизмом развития пародонтита является недостаточность женских половых гормонов.

Перспективы дальнейших исследований состоят в проведении экспериментальных исследований по установлению репаративных способностей тканей пародонта у старых крыс с эстрогенной недостаточностью при введении в их рацион препаратов с адаптогенными свойствами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Сведения об авторах:

Савельева Н. Н., д-р мед. наук, доцент каф. стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Гончаренко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Шнайдер С. А., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса.

Ткаченко Е. К., канд. биол. наук, старший научный сотрудник сектора экспериментальной патологии, ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса.

Відомості про авторів:

Савельєва Н. М., д-р мед. наук, доцент каф. стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Гончаренко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Шнайдер С. А., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України», м. Одеса.

Ткаченко Є. К., канд. біол. наук, старший науковий співробітник сектора експериментальної патології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України», м. Одеса.

Information about authors:

Savileva N. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Honcharenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Odesa National Medical University, Ukraine.

Schnaider S. A., MD, PhD, DSc, Professor, Director of SI "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa.

Tkachenko Ye. K., PhD, Senior Researcher, Sector of Experimental Pathology, SI "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa.

Надійшла до редакції / Received: 19.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список литературы

- [1] Baclum V. Periodontal disease epidemiology-learned and unlearned? // *V. Baclum, R. Lopez // Periodontal 2000.* – 2013. – Vol. 62. – Issue 1. – P. 37–58.
- [2] Сметник В.П. Эстрогены и костная ткань / В.П. Сметник, А.А. Сметник // *Фармакеки.* – 2013. – №12. – С. 17–21.
- [3] Suri V. Menopause and oral health / V. Suri // *J. Midlife Health.* – 2014. – Vol. 5. – Issue 3. – P. 115–120.
- [4] Щербakov И.В. Изменения состояния тканей пародонта у женщин при выраженном дефиците эстрогенов / И.В. Щербakov, О.В. Орешака, Е.А. Деметьева // *Институт стоматологии.* – 2015. – №1(66). – С. 70–71.
- [5] Корневская Н.А. Воздействие стресса на состояние тканей полости рта / Н.А. Корневская // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : мат-лы 67-й открытой научно-практической конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием.* – Волгоград : Изд-во ВолГМУ. – 2009. – 364 с.
- [6] Age-dependent changes in the rat periodontium / M. Kindlova, Z. Maricova, Z. Broukal // *J. of Periodont. Res.* – 1981. – Issue 16. – P. 497–503.
- [7] Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 230 с.
- [8] Стальная И. Метод определения диеновых конъюгаций ненасыщенных высших жирных кислот / И. Стальная, Т. Гаришвили // *Современные методы биохимии / под ред. В.Н. Ореховича.* – М., 1977. – С. 63–64.
- [9] Путилина Е.Ф. Определение активности глутатион-редуктазы / Е.Ф. Путилина // *Методы биохимических исследований.* – М. : ин. лит., 1982. – С. 181–183.
- [10] Авторское свидетельство 922637 СССР. МКИ 01 33/48. Способ определения активности глутатион-пероксидазы в биологических тканях / В. Пахомова, Н. Козьянина, Г. Крюкова. Опубл. 25.04.82 // *Бюллетень.* – 1982. – №15. – 2 с.
- [11] Трудолюбowa М.Г. Количественное определение РНК и ДНК в субклеточных фракциях клеток животных / М.Г. Трудолюбowa // *Современные методы в биохимии.* – М. : Медицина, 1977. – С. 313–316.
- [12] Матусис Л.И. Исследование жирно кислотного состава липидов кожи методом газо-жидкостной хроматографии / Л.И. Матусис // *Лабораторное дело.* – 1988. – №6. – С. 26–30.
- [13] Максимовский Ю.М. Состояние пародонта при генерализованном остеопорозе у женщин с недостаточной функцией яичников / Ю.М. Максимовский, А.И. Мотиль, В.Е.Новиков // *Стоматология.* – 1991. – №1. – С. 24–26.
- [14] Тарасенко Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: 14.00.16 / Л.М. Тарасенко; Полтавский мед. стомат. институт. – М., 1985. – 41 с.
- [15] Корневская Н.А. Влияние стресса на состояние тканей челюстно-лицевой области / Н.А. Корневская, И.В. Городецкая // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2009. – Т. 8. – №3. – С. 1–20.
- [16] Antonova J.N. Changes in the masticatory muscles periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress / J.N. Antonova // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2008. – Vol. 38. – №9. – P. 891–896.
- [8] Stal'naya, I. D., & Garishvili, T. (1977) Metod opredeleniya dienovykh konyugacij nenasyschennykh vysshikh zhirnykh kislot [The method for determining diene conjugations of unsaturated higher fatty acids]. *Sovremennye metody biokhimi*, (Orekhovich, V. N., ed), (P. 63–64). Moscow. [in Russian].
- [9] Putilina, E. F. (1982) Opredelenie aktivnosti glutation-reduktazy [Determination of glutathione reductase activity]. *Metody biokhimicheskikh issledovanij*. Moscow. [in Russian].
- [10] Pahomova, V., Kozlyanina, N., & Kryukova, G. (1982) Avtorskoe svidetel'stvo 922637 SSSR. MКИ 01 33/48. Sposob opredeleniya aktivnosti glutation-peroksidazy v biologicheskikh tkanyakh [The method for determining the activity of glutathione peroxidase in biological tissues]. *Biulleten*, 15. [in Russian].
- [11] Trudolyubova, M. G. (1977) Kolichestvennoe opredelenie RNK i DNK v subkletochnykh frakciyakh kletok zhivotnykh [Quantification of RNK and DNK in subcellular fractions of animal cells]. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [12] Matusis, L. I. (1988) Issledovanie zhirno kislotnogo sostava lipidov kozhi metodom gazo-zhidkostnoj khromatografii [Study of fatty acid composition of skin lipids by gas-liquid chromatography]. *Laboratornoe delo*, 6, 26–30. [in Russian].
- [13] Maksimovskij, Yu. M., Motil' A. I., & Novikov, V. E. (1991) Sostoyanie parodonta pri generalizovannom osteoporoze u zhenshchin s nedostatochnoj funkciej yaichnikov [Condition of periodontal disease in generalized osteoporosis in women with insufficient ovarian function]. *Stomatologiya*, 1, 24–26. [in Russian].
- [14] Tarasenko, L. M. (1985) *Patogenez povrezhdeniya parodonta pri stresse*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Pathogenesis of periodontal damage during stress. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [15] Koronevskaya, N. A., & Gorodeckaya, I. V. (2009) Vliyaniye stressa na sostoyaniye tkanej chelyustno-licevoj oblasti [The influence of stress on the state of the tissues of the maxillofacial region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 8(3), 1–20. [in Russian].
- [16] Antonova, J. N. (2008) Changes in the masticatory muscles periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress. *Neurosci. Behav. Physiol*, 38(2), 891–896. doi: 10.1007/s11055-008-9068-4.

References

- [1] Baclum, V., & Lopez, R. (2013) Periodontal disease epidemiology-learned and unlearned? *Periodontal*, 62(1), 37–58. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00449.x.
- [2] Smetnik, V. P., & Smetnik, A. A. (2013) E'strogeny i kostnaya tkan' [Estrogens and bone tissue]. *Farmateki*, 12, 17–21. [in Russian].
- [3] Suri, V. (2014) Menopause and oral health. *J. Midlife Health*, 5(3), 115–120. doi: 10.4103/0976-7800.141187.
- [4] Sherbakov, I. V., Oreshaka, O. V., & Demytyeva, E. A. (2015) Izmeneniya sostoyaniya tkanej parodonta u zhenshchin pri vyrazhennom deficite e'strogenov [The state alteration of women's periodontal tissues in the presence of the frank estrogen deficiency]. *Institut stomatologii*, 1(66), 70–71. [in Russian].
- [5] Korenevskaya, N. A. (2009) Vozdejstvie stressa na sostoyaniye tkanej polosti rta. Aktual'nye problemy ehksperimental'noj i klinicheskoy mediciny [The impact of stress on the condition of the tissues of the mouth. Actual problems of experimental and clinical medicine]. *Aktual'nye problemy e'ksperimental'noj i klinicheskoy mediciny* Proceedings of the 67th Scientific and Practical Conference. Volgograd: Izd-vo VolGMU. [in Russian].
- [6] Kindlova M., Mrklas L., Maricova Z., Broukal Z. (1981) Age-dependent changes in the rat periodontium, *J. of Periodont. res.* 16, 497-503.
- [7] Vladimirov, Yu. A., & Archakov, A. I. (1972) *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh* [Peroxide oxidation of lipids in biological membranes]. Moscow : Nauka. [in Russian].

Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці

Є. М. Полякова*^{1,B,C,D,F}, Н. С. Луценко^{2,E}, Н. В. Гайдай^{1,A}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

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

Мета роботи. Визначити діагностичну точність, чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення ультразвукової діагностики гіперплазії ендометрія за допомогою порівняння результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з патогістологічним висновком.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз 156 історій хвороби пацієнток, котрим виконано гістерорезектоскопію або лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки, з наступним порівнянням передопераційного діагнозу за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження (ТвУЗД) і патогістологічного висновку. Відповідно до результатів ТвУЗД перед процедурою пацієнток поділили на 2 групи. Перша група – 71 жінка з передопераційним діагнозом гіперплазії ендометрія. У другій групі було 85 жінок, яким входження в порожнину матки виконали за іншими показаннями. За допомогою статистичних і математичних методів визначена діагностична цінність методу ТвУЗД для виявлення гіперплазії ендометрія та для патології, котра надалі потребує інвазивного втручання в порожнину матки.

Результати. У першій групі збіг передопераційного діагнозу (за даними ТвУЗД) із патогістологічним висновком гіперплазії ендометрія визначили тільки у 35 жінок, тобто позитивне прогностичне значення становило тільки 49,3 %. Аналіз другої групи жінок показав, що правильний діагноз (відсутність гіперплазії ендометрія) спостерігали у 52 випадках, тобто негативне прогностичне значення дорівнювало 61,18 %.

Чутливість ТвУЗД під час діагностики гіперплазії ендометрія становила тільки 51,47 % (95 % CI 39,03–63,78). Специфічність ТвУЗД під час діагностики гіперплазії ендометрія становила 59,09 % (95 % CI 48,09–69,46). Але щодо лікувальної тактики, то відсутність показань до інвазивного внутрішньоматкового втручання спостерігали в 4,22 % жінок першої групи та у 2,35 % другої групи.

Висновки. ТвУЗД має низьку діагностичну цінність для встановлення точного діагнозу гіперплазії ендометрія. ТвУЗД має високу діагностичну цінність для визначення лікувальної тактики (необхідності виконання гістерорезектоскопії чи лікувально-діагностичного вишкрібання порожнини матки) при внутрішньоматковій патології. Встановили низьку діагностичну цінність ТвУЗД під час діагностики гіперплазії ендометрія, що диктує необхідність додаткового аналізу, враховуючи кваліфікацію фахівців з УЗ-діагностики, з'ясування адекватності виконання наказу МОЗ № 676, який вимагає наведення таких параметрів, як структура ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО та рельєф порожнини матки, а в пацієнток у пери- і постменопаузі – визначення ендометріально-маткового співвідношення.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, точність ультразвукової діагностики.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 95–99

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155836

*E-mail: yep.obgyn@gmail.com

Діагностика гиперплазии эндометрия в рутинной гинекологической практике

Е. М. Полякова, Н. С. Луценко, Н. В. Гайдай

Цель работы – определить диагностическую точность, чувствительность, специфичность, позитивную и отрицательную прогностическую значимость ультразвуковой диагностики гиперплазии эндометрия при помощи сравнения результатов трансвагинального ультразвукового исследования с патогистологическим заключением.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 156 историй болезни пациенток, которым выполнены гистерорезектоскопия или лечебно-диагностическое выскабливание полости матки, с последующим сравнением предоперационного диагноза по данным трансвагинального ультразвукового исследования (ТвУЗИ) и патогистологического заключения. Согласно результатам ТвУЗИ перед процедурой пациенток поделили на 2 группы. Первая группа – 71 женщина с предоперационным диагнозом гиперплазия эндометрия. Во второй группе было 85 женщин, которым входение в полость матки проводили по другим показаниям. С помощью статистических и математических методов определена диагностическая ценность метода ТвУЗИ для диагностики гиперплазии эндометрия и для патологии, которая в последующем требует инвазивного вмешательства в полость матки.

Результаты. В первой группе совпадение предоперационного диагноза (на основании данных ТвУЗИ) с патогистологическим заключением гиперплазия эндометрия отмечено только у 35 женщин, т. е. позитивная прогностическая значимость составила только 49,3 %. Анализ второй группы женщин показал, что правильный диагноз (отсутствие гиперплазии эндометрия) установлен в 52 случаях, т. е. отрицательная прогностическая значимость составила 61,18 %.

Чувствительность ТвУЗИ при диагностике гиперплазии эндометрия составила всего 51,47 % (95 % CI 39,03–63,78). Специфичность ТвУЗИ при диагностике гиперплазии эндометрия составила 59,09 % (95 % CI 48,09–69,46). Однако относительно лечебной тактики отсутствие показаний к инвазивному внутриматочному вмешательству установлено только у 4,22 % женщин первой и у 2,35 % второй группы.

Выводы. ТвУЗИ имеет низкую диагностическую значимость для постановки точного диагноза гиперплазия эндометрия. ТвУЗИ имеет высокую диагностическую значимость для определения лечебной тактики (необходимость выполнения гистерорезектоскопии или лечебно-диагностического выскабливания полости матки) при внутриматочной патологии. Низкая диагностическая ценность ТвУЗИ при диагностике гиперплазии эндометрия диктует необходимость прове-

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, точность ультразвуковой диагностики.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 95–99

дення дополнительного анализа с учетом квалификации специалистов по УЗ-диагностике, выяснения адекватности выполнения приказа МОЗ № 676, требующего отражения таких параметров, как структура эндометрия, включения, звукопроводимость, наружный контур М-ЭХО и рельеф полости матки, а у пациенток в пери- и постменопаузе – вычисления эндометриально-маточного соотношения.

Key words:
endometrial
hyperplasia,
ultrasonography.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 95–99

Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice

Ye. M. Poliakova, N. S. Lutsenko, N. V. Haidai

Objective. To estimate the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) in diagnosis of endometrial hyperplasia using transvaginal ultrasonography (TVS) versus histopathological findings.

Materials and methods. This is a retrospective study of 156 patients who underwent hysteroresectoscopy or diagnostic curettage. A comparative analysis of the preoperative diagnosis according to the TVS and postoperative diagnosis according to the histopathological conclusion was performed. All the patients were divided into 2 groups based on the TVS results before the procedure. Group 1 included 71 women with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. Group 2 consisted of 85 women who underwent hysteroresectoscopy or diagnostic curettage for some other reasons. Using the statistical and mathematical methods, we determined the diagnostic value of TVS for diagnosis of both endometrial hyperplasia and pathology requiring subsequent invasive intervention into the uterine cavity.

Results. According to histopathological findings, endometrial hyperplasia was found only in 35 (49.30 % PPV) out of the 71 patients who were positively diagnosed using TVS. The other 36 patients (50.70 %) had a negative histopathological diagnosis. The women of Group 2 were diagnosed correctly (absence of endometrial hyperplasia) in 52 cases (61.18 % NPV), but findings were positive in 33 (38.82 %) women according to histopathological examination. The sensitivity of TVS in the diagnosis of endometrial hyperplasia was 51.47 % (95 %CI 39.03–63.78) and the specificity was 59.09 % (95 %CI 48.09–69.46). However, the absence of indications for invasive intrauterine intervention was observed only in 4.22 % of women in Group 1 and in 2.35 % in Group 2.

Conclusions. TVS has a low diagnostic value to identify an endometrial hyperplasia. TVS has a high diagnostic value for determination of intrauterine pathology which requires further hysteroresectoscopy or diagnostic curettage. Low diagnostic value of TVS in the diagnosis of endometrial hyperplasia necessitates an additional analysis considering the qualification of specialists performing ultrasound, the adequacy of the MOH Order No. 676 fulfillment, warranting reflection of parameters such as the endometrium structure, polypoid inclusions, sound conductivity, outer contour of the M-echo and uterine cavity surface as well as the endometrial-uterine ratio calculation in peri- and post-menopausal patients.

Гіперплазія ендометрія – гінекологічне захворювання, частий попередник карциноми ендометрія, найбільш поширеного злоякісного новоутворення жіночої статевий системи в розвинених країнах [1,2]. Її частота постійно збільшується [3,4]. Майже 80 % випадків карциноми ендометрія (тип I) розвивається з гіперплазії ендометрія, та кожен п'ятий випадок гіперплазії буде прогресувати до карциноми, якщо його не лікувати. [5]

Нині як гіперплазію ендометрію (ГЕ) розуміють нефізіологічну, неінвазивну, передракову проліферацію ендометрія, в результаті якої збільшується об'єм ендометріодної тканини зі змінами архітектури залоз (форми, розміру) та збільшенням індексу залози/stroma понад 1:1 [6].

ГЕ включає різний спектр морфологічних змін ендометрія в діапазоні від злегка більш виражених змін, що спостерігають у пізній проліферативній фазі менструального циклу, до неправильних, гетерохроматичних уражень, котрі схожі з карциномою ендометрія (КЕ) [7].

В Україні для діагностики ГЕ лікарі використовують протокол МОЗ № 676 від 31.12.2004 р. [8]. Відповідно до нього основним методом скринінгу та моніторингу патології ендометрія є трансвагінальне УЗД (ТвУЗД), що має визначати структуру ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО, рельєф порожнини матки. У пацієнок у пери- і постменопаузі слід також визначати ендометриально-маткове співвідношення (відношення товщини ендометрія до передньо-заднього розміру матки), яке дає змогу враховувати більший темп інволюції ендометрія порівняно з міометрієм. На практиці не завжди і не повністю висновки ТвУЗД показують необхідні параметри, що призводить до зниження діагностичної цінності. Однак оскільки ГЕ є попередни-

цею карциноми ендометрія, дуже важливо мати точний метод його скринінгу, що дає змогу ухвалити оптимальне рішення щодо тактики ведення пацієнтки надалі [9,10].

Мета роботи

Визначити діагностичну точність, чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення ультразвукової діагностики гіперплазії ендометрія за допомогою порівняння результатів трансвагінального ультразвукового дослідження з патогістологічним висновком.

Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективне вивчення 156 історій хвороби пацієнок, яким у ЗОЗ «Пологовий будинок № 3» м. Запоріжжя здійснили входження в порожнину матки та виконали порівняльний аналіз передопераційного діагнозу за даними ТвУЗД і післяопераційного діагнозу за даними патогістологічного висновку. Під час порівняння результатів як стандарт враховували результати патогістологічного висновку. У 121 випадку виконали гістерорезектоскопію, в 35 – фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання (ФЛДВ). ТвУЗД здійснили у різних лікувально-діагностичних закладах за вибором пацієнтки. За результатами ТвУЗД перед процедурою пацієнок поділили на 2 групи: перша – 71 жінка з передопераційним діагнозом гіперплазія ендометрія; друга група – 85 жінок, яким входження в порожнину матки здійснили за іншими показаннями. Патогістологічне

дослідження виконали в патанатомічних відділеннях Запорізької обласної клінічної лікарні або Запорізької університетської клініки за вибором жінки.

Математичне та статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою дескриптивного аналізу, використовуючи пакет прикладних ліцензійних програм Microsoft Word і Microsoft Excel. Для оцінювання чутливості, специфічності, точності, позитивного та негативного прогностичного значення використовували ліцензійну версію MedCalc statistical software [11].

Для характеристики інформативності ТвУЗД використовували основні операційні характеристики: чутливість (частка позитивних результатів ТвУЗД у групі хворих пацієнтів), специфічність (частка негативних результатів ТвУЗД у групі здорових); допоміжні характеристики: точність (частка правильних результатів ТвУЗД серед усіх обстежених), позитивне прогностичне значення, ППЗ (вірогідність гіперплазії ендометрія при позитивному результаті УЗД), негативне прогностичне значення, НПЗ (вірогідність відсутності гіперплазії ендометрія при негативному результаті УЗД), відношення правдоподібності позитивного результату (у скільки разів вище шанс наявності захворювання при позитивному результаті тесту) та відношення правдоподібності негативного результату (у скільки разів нижче шанс наявності захворювання при негативному результаті тесту).

Результати

З січня 2017 р. по січень 2018 р. виконали гістерорезектоскопію або ФЛДВ 156 пацієнткам із доброякісною патологією ендометрія, яких поділили на 2 групи залежно від наявності діагнозу гіперплазії ендометрія за даними ТвУЗД (1 група, 71 жінка) чи відсутності цього діагнозу (2 група, 85 жінок).

Дані аналізу віку та паритету пацієнток за групами наведені в таблиці 1.

Вік пацієнток – від 22 до 75 років, в середньому – 43 роки. Не виявили значущої різниці за середніми показниками віку пацієнток, кількістю вагітностей і кількістю пологів у жінок двох груп.

Під час кількісного аналізу за періодами життя (молодий, середній, літній і старечий вік) також не встановили статистично значущої різниці.

Під час гістологічного дослідження діагноз гіперплазії ендометрія, встановлений 71 жінці за результатами передопераційного ТвУЗД, підтвердили тільки у 35 випадках. ППЗ становило 49,3 %. Клінічно це означає, що правильний діагноз встановили тільки у 49 % жінок. У решти 36 (50,7%) осіб діагноз гістологічно не підтверджено, тобто мав місце хибнопозитивний результат ТвУЗД.

Аналіз другої групи жінок (85 осіб) показав: правильний діагноз (відсутність гіперплазії ендометрія) встановили тільки в 52 випадках, тобто НПЗ дорівнювало 61,18 %. У 33 осіб (38,82 %) яким діагноз гіперплазії ендометрія під час ТвУЗД не встановили, виявлена гіперплазія ендометрія. Отже, в 38 % випадків результати виявилися помилково негативними. Тобто чутливість ТвУЗД під час діагностики гіперплазії ендометрія становила тільки 51,47 % (95 % СІ 39,03–63,78), специфічність – 59,09 % (95 % СІ 48,09–69,46), відношення правдоподібності позитивного результату – 1,26 (95 % СІ 0,89–1,77), відношення

Таблиця 1. Вікові аспекти та особливості паритету пацієнток

	Гіперплазія ендометрія Група I (n = 71)	Відсутня гіперплазія ендометрія Група II (n = 85)	Загальні дані (n = 156)
Вік	45,34 ± 11,23 (42,69–48,03)	41,75 ± 11,44 (39,28–44,22)	43,38 ± 11,45 (41,57–45,19)
Кількість вагітностей	3,15 ± 2,12 (2,65–3,65)	2,20 ± 1,86 (1,80–2,60)	2,64 ± 2,04 (2,32–2,96)
Кількість пологів	1,35 ± 0,79 (1,16–1,54)	1,09 ± 0,81 (0,92–1,26)	1,21 ± 0,81 (1,08–1,34)

Дані наведені як середнє ± стандартне відхилення (95 % довірчий інтервал).

правдоподібності негативного результату – 0,82 (95 % СІ 0,61–1,11), точність ТвУЗД становила тільки 55,77 % (95 % СІ 47,61–63,71), що свідчить про неприпустимо низьку діагностичну цінність. Тому виконали додатковий аналіз захворювань за принципом уточнення реальної необхідності входження в порожнину матки. Виявилось, що хоча в 1 групі правильний діагноз встановлений тільки 49 % жінок, у решти пацієнток також були показання для входження в порожнину матки (поліпи, субмукозна міома матки). Відсутні показання для виконання гістерорезектоскопії або ФЛДВ тільки у 3 жінок (4,22 %). У другій групі показання для входження в порожнину матки відсутні у 2 жінок (2,35 %). Отже, хоча ТвУЗД має низьку діагностичну цінність для виявлення гіперплазії ендометрія, на діагностичну цінність для виявлення патології ендометрія, що потребує входження в порожнину матки, тобто на лікувальну тактику це не впливає.

Обговорення

Гіперплазія ендометрія – гінекологічне захворювання, що характеризується спектром нерегулярних морфологічних змін, у результаті яких аномальна проліферація ендометріальних залоз призводить до збільшення індексу залози/stroma порівняно з ендометрієм проліферативного типу [12]. Труднощі діагностики гіперплазії ендометрія клінічно зумовлені відсутністю значущих патогномічних клінічних ознак. Практично діагноз визначають на підставі результатів УЗ досліджень. Однак цей метод дослідження обмежений якістю апарата та досвідом лікаря-сонолога, який виконує дослідження [13].

Під час апаратних досліджень для підвищення точності результатів, зменшення ймовірності впливу «людського фактора», як-от особистісних девіацій у виконанні конкретної методики, дослідження здійснює на одному апараті один, максимум два дослідники. Однак у вітчизняній практиці ланцюжок «один фахівець із сонографії – один оперуючий гінеколог» – нереальний. Лікар також не має права направляти на дослідження тільки до одного фахівця-сонолога, в якості роботи якого він упевнений. Пацієнтка має право та робить ТвУЗД у будь-яких установах за своїм бажанням. Нині є велика кількість кабінетів УЗД, усі вони мають ліцензію на виконання досліджень, але їхня якість відрізняється [14]. Точність УЗ діагностики в рутинній гінекологічній практиці нині стала проблемою, оскільки саме на підставі висновку лікаря-сонолога в більшості випадків ухвалюють рішення про здійснення оперативного втручання або інвазивних процедур. Неточність УЗ діагностики обертається необґрунтованими, марними операціями, що позначається на здоров'ї жінок і є фінансовим тяга-

рем і для родини пацієнтки, і для держави. Саме тому виникла необхідність отримання уявлення про точність результатів УЗД під час оцінювання роботи міського гінекологічного відділення, коли УЗ дослідження виконуються різними (здебільшого приватними) лікарями, робота та спеціалізація яких не перевіряється та не контролюється. «Золотим стандартом» точності морфологічних змін вважають патогістологічне дослідження [15]. Тому результати передопераційного діагнозу пацієнток порівнювали з даними патоморфологічних висновків.

Результати відрізняються від прийнятих уявлень про високу діагностичну точність УЗД (чутливість 100 %, специфічність 96,15 %, ППЗ 68,14 %, НПЗ 100 %) [16]. Виявилося, що тільки у 49,3 % пацієнток передопераційний діагноз гіперплазії ендометрія збігався з даними патогістологічного висновку (ПГВ), тобто мав місце правильний діагноз. У решти жінок (50,7 %) виявили розбіжність діагнозу, що свідчить про низьку якість досліджень, майже на рівні «вгадування».

Однак під час вивчення передопераційних даних не з позиції точності, а з позиції обґрунтованості, необхідності інвазивного втручання, а саме входження в порожнину матки (лікувальної тактики) ситуація змінилася. Серед 36 пацієнток, у яких не підтвердився діагноз гіперплазії ендометрія, у 91,6 % були показання для інвазії в порожнину матки. Дані ПГВ показали наявність у них поліпів або субмукозної міоми матки. Хоча це положення є дискусійним, оскільки є різні, в тому числі й неінвазивні методи лікування субмукозної міоми матки.

Аналіз показав: у 71 випадку входження в порожнину матки на підставі висновку ТвУЗД про наявність гіперплазії ендометрія повністю необґрунтоване входження, в результаті якого зареєстрували секреторні або проліферативні зміни відповідної фази циклу, відзначали в 4,22 % випадків. Тобто хибнопозитивний результат щодо тактики лікування має припустимі значення, а щодо точності діагнозу неприпустимо високі значення.

Отже, розбіжність даних ТвУЗД і ПГ діагностики свідчить про необхідність продовження досліджень, вивчення причин високої кількості хибнопозитивних результатів, що може бути пов'язано:

– з невиконанням наказу МОЗ № 676, який передбачає наведення у протоколі таких параметрів, як структура ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО та рельєф порожнини матки. У пацієнток у пери- і постменопаузі потрібно наводити ендометріально-маткове співвідношення. Саме комплексне оцінювання стану ендометрія, що наведено в наказі, дає змогу встановити правильний діагноз, а неповні результати призводять до неправильної діагностики;

– з недостатньою кваліфікацією або, можливо, спеціалізацією лікарів-сонологів, коли спеціалізацію з УЗ-діагностики проходить лікар терапевт, сімейний лікар та ін., які недооцінюють значення окремих ознак зміни стану ендометрія.

Тільки з'ясування причин недостатньої точності ТвУЗД під час діагностики патології ендометрія дасть змогу визначити реальні шляхи зміни ситуації, уникнути необґрунтованих втручань у порожнину матки й обрати оптимальний спосіб лікування, знизивши фінансове навантаження на родину та державу.

Висновки

1. ТвУЗД має низьку діагностичну цінність для встановлення точного діагнозу гіперплазії ендометрія.

2. ТвУЗД має високу діагностичну цінність для визначення внутрішньоматкової патології, що надалі потребує виконання входження в порожнину матки, для вибору лікувальної тактики.

3. Низька діагностична цінність ТвУЗД під час діагностики гіперплазії ендометрія диктує необхідність додаткового аналізу, враховуючи кваліфікацію фахівців з УЗ-діагностики, з'ясування адекватності виконання наказу МОЗ № 676, який вимагає показання таких параметрів, як структура ендометрія, включення, звукопровідність, зовнішній контур М-ЕХО та рельєф порожнини матки; в пацієнток у пери- і постменопаузі – визначення ендометріально-маткового співвідношення.

Перспективи подальших досліджень. З'ясувати причини недостатньої точності ТвУЗД під час діагностики патології ендометрія.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Полякова Є. М., лікар-інтерн акушер-гінеколог, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1257-1543

Луценко Н. С., д-р. мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Гайдай Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Полякова Е. Н., врач-интерн акушер-гинеколог, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Луценко Н. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Гайдай Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Poliakova Ye. M., MD, Intern, Obstetrician-gynecologist, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lutsenko N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia.

Haidai N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 04.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.10.2018

Список літератури

- [1] Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, et al. // International Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 136. – Issue 5. – P. E359–E386.
- [2] Role of dna methylation and epigenetic silencing of hand2 in endometrial cancer development / A. Jones, A.E. Teschendorff, Q. Li, et al. // PLoS Medicine. – 2013. – Vol. 10. – Issue 11. – P. e1001551.

- [3] Rodriguez A.M. Lack of improvement in survival rates for women under 50 with endometrial cancer, 2000–2011 / A.M. Rodriguez, K.M. Schmeler, Y.-F. Kuo // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 142. – Issue 4. – P. 783–793.
- [4] Gressel G.M. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer / G.M. Gressel, V. Parkash, L. Pal // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 131. – Issue 3. – P. 234–239.
- [5] Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study / E.T. Sletten, M. Arnes, L.M. Lysa, et al. // *Anticancer Research*. – 2017. – Vol. 37. – Issue 5. – P. 2529–2536.
- [6] New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H.O.D.D. Critchley, A.R.W.W. Williams, et al. // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 23. – Issue 2. – P. 232–254.
- [7] Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J.J. Kim, D.M. Benbrook, et al. // *Journal of gynecologic oncology*. – 2016. – Vol. 27. – Issue 1. – P. e8.
- [8] Наказ МОЗ України «Про внесення змін до наказів МОЗ України від 29 грудня 2005 року №782 та від 31 грудня 2004 року №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» від 24.03.2014 р. №205.
- [9] Accuracy of transvaginal ultrasonography, hysteroscopy and uterine curettage in evaluating endometrial pathologies / M.D. Wanderley, M.M. Alvares, M.F. Vogt, L.M. Sazaki // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. – 2016. – Vol. 38. – Issue 10. – P. 506–511.
- [10] Yela D.A. Comparison of endometrial assessment by transvaginal ultrasonography and hysteroscopy / D.A. Yela, P.H. Pini, C.L. Benetti-pinto // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2018. – Vol. 143. – Issue 1. – P. 32–36.
- [11] MedCalc statistical software. October 8, 2018. Retrieved from <https://www.medcalc.org/index.php>
- [12] WHO classification of tumours of female reproductive organs / ed. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, R.H. Young. – Lyon : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014.
- [13] Woodfield C.A. The usefulness of ultrasound imaging in gynecologic oncology / C.A. Woodfield // *PET Clinics*. – 2018. – Vol. 13. – Issue 2. – P. 143–163.
- [14] Froyman W. *Dewhurst's textbook of obstetrics & gynaecology* / W. Froyman, D. Timmerman. – Oxford : Wiley-Blackwell, 2012. – P. 499–518.
- [15] Endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound and the corresponding histopathologic diagnosis in women with postmenopausal bleeding / V. Patel, E.J. Wilkinson, S. Chamala, et al. // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2017. – Vol. 36. – Issue 4. – P. 348–355.
- [16] Maiti G. Comparison of transvaginal sonography with hysteroscopy and correlation with histopathological report in case of abnormal uterine bleeding / G. Maiti, P. Lele, D. Borse // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 710–714.
- [7] Chandra, V., Kim, J. J., Benbrook, D. M., Dwivedi, A., & Rai, R. (2016). Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*, 27(1), e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
- [8] Ministerstvo okhorony zdorovia (2014) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro vnesennia zmin do nakaziv MOZ Ukrainy vid 29 hrudnia 2005 roku №782 ta vid 31 hrudnia 2004 roku №676 «Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta hinekologichnoi dopomohy» vid 24.03.2014 r. №205 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Amendments to the Orders of the Ministry of Health of Ukraine» from December 29, 2005 №782 and from December 31, 2004 №676 «On Approval of Clinical Protocols on Obstetric and Gynecological Aid» from March 24, 2014 №205]. [in Ukrainian].
- [9] Wanderley, M. D., Alvares, M. M., Vogt, M. F., & Sazaki, L. M. (2016). Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia : Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 38(10), 506–511. doi: 10.1055/s-0036-1593774.
- [10] Yela, D. A., Pini, P. H., & Benetti-Pinto, C. L. (2018). Comparison of endometrial assessment by transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143(1), 32–36. doi: 10.1002/ijgo.12567.
- [11] (2018) MedCalc statistical software. Retrieved from <https://www.medcalc.org/index.php>
- [12] Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., & Young, R. H. (Eds.). (2014). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon, 2014: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- [13] Woodfield, C. A. (2018). The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clinics*, 13(2), 143–163. doi: 10.1016/j.cpet.2017.11.003.
- [14] Froyman, W., & Timmerman, D. (2012). *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology*. Oxford: Wiley-Blackwell. doi: 10.1002/9781119979449.
- [15] Patel, V., Wilkinson, E. J., Chamala, S., Lu, X., Castagno, J., & Rush, D. (2017). Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women with Postmenopausal Bleeding. *International Journal of Gynecological Pathology*, 36(4), 348–355. doi: 10.1097/PGP.0000000000000344.
- [16] Maiti, G., Lele, P., & Borse, D. (2018). Comparison of transvaginal sonography with hysteroscopy and correlation with histopathological report in case of abnormal uterine bleeding. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(2), 710–714. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20180199>.

References

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- [2] Jones, A., Teschendorff, A. E., Li, Q., Hayward, J. D., Kannan, A., Mould, T., et al. (2013). Role of DNA Methylation and Epigenetic Silencing of HAND2 in Endometrial Cancer Development. *PLoS Medicine*, 10(11), e1001551. doi: 10.1371/journal.pmed.1001551.
- [3] Rodriguez, A. M., Schmeler, K. M., & Kuo, Y. -F. (2016). Lack of improvement in survival rates for women under 50 with endometrial cancer, 2000–2011. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(4), 783–793. doi: 10.1007/s00432-015-2092-1.
- [4] Gressel, G. M., Parkash, V., & Pal, L. (2015). Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131(3), 234–239. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.031.
- [5] Sletten, E. T., Arnes, M., Lysa, L. M., Moe, B. T., Straume, B., & Orbo, A. (2017). Prediction of Relapse After Therapy Withdrawal in Women with Endometrial Hyperplasia: A Long-term Follow-up Study. *Anticancer Research*, 37(5), 2529–2536. doi: 10.21873/anticancer.11595.
- [6] Sanderson, P. A., Critchley, H. O., Williams, A. R., Arends, M. J., & Saunders, P. T. (2016). New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*, 23(2), 232–254. doi: 10.1093/humupd/dmw042.

Assessment of quality of life among women with polycystic ovary syndrome of different reproductive age

L. V. Pakharenko*, V. D. Vorobii, N. Ya. Kurtash, O. M. Perkhulyn

State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

Key words:

polycystic ovary syndrome, age groups, quality of life.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 100–103

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155842

*E-mail: ludapak@ukr.net

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most problematic neuroendocrine syndromes in gynecology. It affects 6–25 % of reproductive-age women.

Aim of research. To assess the quality of life in women with PCOS in early and active reproductive age.

Materials and methods. The basic group consisted of 90 women with PCOS and was divided into the I and II subgroups. 60 women aged 18–25 years formed the I subgroup, 30 patients aged 26–35 years – the II one. 30 women without this pathology were controls. Diagnosis of PCOS was based on the Rotterdam criteria. Quality of life was assessed with the help of the 36-Item Short Form Health Survey.

Results. The parameters of quality of life physical component in women of the basic group were slightly less than in controls. Statistically significant difference was determined only in persons of the II subgroup on the "Physical Functioning" and "General Health" scores by 11.59 % ($P = 0.039$) and 15.98 % ($P = 0.026$) lower, respectively, compared to controls. More pronounced and significant decrease in quality of life was found in parameters of the psychological component, especially the "Vitality" and "Social functioning" scores were by 16.51 % ($P = 0.021$) and 23.12 % ($P < 0.001$) lower, respectively, compared to healthy women. The overall scores of quality of life were lower in persons of the II subgroup than in I.

Conclusions. Decrease in quality of life is typical for women with PCOS. No significant difference was detected in the physical component score of quality of life between persons with PCOS and controls in the early reproductive age. Though, "Physical Functioning" and "General Health" scores were statistically lower in patients of active reproductive age compared to healthy individuals. However, a decrease in the psychological component of quality of life is typical for women with PCOS, especially for persons of the active reproductive age compared to those of the early one.

Ключові слова:

синдром полікістозних яєчників, вік, якість життя.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 100–103

Оцінювання якості життя жінок різного репродуктивного віку з синдромом полікістозних яєчників

Л. В. Пахаренко, В. Д. Воробій, Н. Я. Курташ, О. М. Перхулин

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – один із найбільш проблемних нейроендокринних синдромів у гінекології. Його виявляють у 6–25 % жінок репродуктивного віку.

Мета роботи – оцінити якість життя жінок із СПКЯ в активному та ранньому репродуктивному віці.

Матеріали та методи. 90 жінок із СПКЯ увійшли в основну групу, що складалася з I і II підгруп. 60 жінок віком 18–25 років утворили I підгрупу, 30 пацієнток віком 26–35 років – II підгрупу. Контрольна група включала 30 жінок без цієї патології. Діагноз СПКЯ ґрунтувався на критеріях, що запропоновані Роттердамським консенсусом. Якість життя вивчали за допомогою опитувальника SF-36.

Результати. Параметри фізичного компонента якості життя в жінок в основній групі були дещо меншими, ніж у контрольній. Статистично значуща відмінність визначена тільки в осіб II підгрупи порівняно з контролем за шкалами «Фізичне функціонування» – на 11,59 % менше ($p = 0,039$), «Загальний стан здоров'я» – на 15,98 % ($p = 0,026$). Більш виражене зниження констатувади щодо шкал психологічного компонента. Особливо відзначили зменшення показників шкал «Життєва активність» – на 16,51 % ($p = 0,021$), «Соціальне функціонування» – на 23,12 % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками. Значення всіх параметрів шкал були меншими в осіб II підгрупи порівняно з I.

Висновки. Зниження якості життя характерне для хворих із СПКЯ. Не виявили значущої різниці за показниками фізичного компонента якості життя жінок із СПКЯ у ранньому репродуктивному віці та контролі. Параметри шкал «Фізичне функціонування» та «Загальний стан здоров'я» були статистично нижчі в осіб із СПКЯ в активному репродуктивному віці порівняно зі здоровими жінками. Але зниження психологічної складової якості життя характерне для пацієнток із СПКЯ, особливо для жінок активного репродуктивного віку порівняно з раннім.

Ключевые слова:

синдром поликистозных яичников, возраст, качество жизни.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 100–103

Оценка качества жизни женщин разного репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников

Л. В. Пахаренко, В. Д. Воробий, Н. Я. Курташ, О. М. Перхулин

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – один из наиболее проблемных нейроендокринных синдромов в гинекологии. Его диагностируют у 6–25 % женщин репродуктивного возраста.

Цель работы. Оценить качество жизни женщин с СПКЯ в раннем и активном репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. 90 женщин с СПКЯ вошли в основную группу, которая состояла из I и II подгрупп. 60 женщин 18–25 лет составили I подгруппу, 30 пациенток в возрасте 26–35 лет – II подгруппу. Контрольная группа включала 30 женщин

без данной патологии. Диагноз СПКЯ основан на критериях, предложенных Роттердамским консенсусом. Качество жизни изучали с помощью опросника SF-36.

Результаты. Параметры физического компонента качества жизни у женщин основной группы были немного меньшими, чем в контроле. Статистически значимое различие определили только у лиц II подгруппы по сравнению с контролем по шкалам «Физическое функционирование» – на 11,59 % меньше ($p = 0,039$), «Общее состояние здоровья» – на 15,98 % ($p = 0,026$). Более выраженное снижение констатируется относительно шкал психологического компонента. Особенно отмечено уменьшение показателей шкал «Жизненная активность» – на 16,51 % ($p = 0,021$), «Социальное функционирование» – на 23,12 % ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми женщинами. Значения всех параметров шкал были меньше у лиц II подгруппы по сравнению с I.

Выводы. Снижение качества жизни характерно для больных с СПКЯ. Не установили существенную разницу в показателях физического компонента качества жизни женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте и контроле. Параметры шкал «Физическое функционирование» и «Общее состояние здоровья» были статистически ниже у лиц с СПКЯ в активном репродуктивном возрасте по сравнению со здоровыми женщинами. Тем не менее, снижение психологической составляющей качества жизни характерно для пациенток с СПКЯ, особенно для женщин активного репродуктивного возраста по сравнению с ранним.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most problematic neuroendocrine syndromes in gynecology. It affects 6–25 % of reproductive-age women [1]. Combination of hormonal problems, morphological changes of ovarian structures, metabolic disorders usually accompany patients with this neuroendocrine syndrome [2]. Such disorders influence many parameters of woman's life. Menstrual cycle dysregulation (amenorrhea, oligomenorrhea) is the most common complaint among PCOS patients and the reason for seeking gynecological care. Increased body weight, hirsutism are visual signs of this neuroendocrine syndrome which are ignored by most of the women with PCOS. Such abnormalities as impaired glucose tolerance and possible diabetes mellitus are frequently developed [3]. Few persons consult a doctor at the onset of diseases when they are adolescence. Most of the patients visit a gynecologist in adulthood exactly with infertility problem when they are going to be pregnant and the fertilization attempts were unsuccessful for more than 1–2 years.

All the above mentioned indicates that PCOS greatly influence the psychological status of women and their quality of life [4,5]. Depressive or aggressive behavior is typical for such patients [6] and can be associated with hyperandrogenia [7] as well as with all above mentioned complaints.

Aim

To assess the quality of life in women with PCOS in early and active reproductive age.

Materials and methods

Diagnosis of PCOS was based on the Rotterdam criteria with the presence of two or three of the following ones: polycystic ovaries (at least 12 or more follicles or increased ovarian volume more than 10 cm³), oligo-ovulation or anovulation and clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism [8]. The basic group consisted of 90 women with PCOS and was divided into the I and II subgroups. 60 women aged 18–25 years formed the I subgroup, 30 patients aged 26–35 years – the II one. 30 women without this pathology were controls. Inclusion criteria: presence of PCOS, age range 18–35 years, written informed consent from the patient. Exclusion criteria: alimentary obesity, congenital adrenal hyperplasia, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome, acromegaly, hormone producing tumors of ovaries and adrenal glands, thyroid gland diseases.

Ultrasound examination of pelvic organs was conducted with apparatus Voluson 730 Pro using 3.5 and 7.5 MHz transducers. Luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, prolactin, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate were measured with standard sets of reagents "XEMA" (RF), serum anti-Mullerian hormone and cortisol were determined using reagents "Beckman Coulter Company" (USA) on the 5–6th days of menstrual cycle, progesterone (set "XEMA" (RF)) – on the 18th–22^d days using an absorbance microplate reader (Tecan Sunrise). Also we determined blood glucose level, amount of insulin, lipoproteins. Quality of life was studied with the help of the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36).

Statistica 6.0 software package was used for statistical analysis. Descriptive statistics (mean, standard error of mean), nonparametric statistics (Mann–Whitney test for comparison between two independent samples) and χ^2 -criterion were calculated. Differences with p-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

The average age of the basic group patients was 24.33 ± 0.46 years (21.98 ± 0.33 years in the I subgroup, 29.03 ± 0.59 – in II), in the control one – 24.87 ± 1.03 years. Body mass index (BMI) was 14.73 % higher in persons with PCOS (25.94 ± 0.55) compared to the healthy individuals (22.61 ± 0.59, $P = 0.001$). Such difference was attributable mainly to the II subgroup women. Thus, this difference was statistically significantly higher by 25.87 % (28.46 ± 0.94, $P < 0.001$) in the II subgroup. BMI was only 9.15 % higher in the I subgroup compared to the healthy persons (24.68 ± 0.63, $P = 0.055$).

Most women in the control group had normal BMI – 25 (83.34 %), 4 (13.33 %) individuals were overweight, and 1 (3.33 %) was class I obese. Only 49 (54.45 %) patients with PCOS were normal-weight ($\chi^2 = 6.77$, $P = 0.009$), 21 persons (23.33 %) were overweight and 20 (22.22 %; $\chi^2 = 4.33$, $P = 0.037$) were obese (12 (13.33 %) – class I obese, 7 (7.78 %) – class II, 1 (1.11 %) – class III). But these indices did not show statistically significant difference between the I subgroup ((40 (66.67 %) patients had normal BMI, 11 (18.33 %) – were overweight and 9 (15.00 %) persons were obese (class I – 5 women (8.33 %) and 4 (6.67 %) – class II)) and healthy women. In the II subgroup only one third of individuals had normal weight (9 (30.00 %; $\chi^2 = 15.27$, $P < 0.001$), 10 (33.33 %) were overweight and 11 (36.67 %;

Table 1. Quality of life of women with polycystic ovary syndrome (SF-36 survey)

Score	Control group (n = 30)	I subgroup (n = 60)	II subgroup (n = 30)	Basic group (n = 90)
Bodily pain	79.17 ± 4.75	74.68 ± 3.12	73.63 ± 4.94	74.33 ± 2.64
Physical Functioning	82.00 ± 3.71	77.08 ± 2.74	72.50 ± 3.59*	75.56 ± 2.19
Role-Physical Functioning	75.83 ± 4.87	66.25 ± 3.93	64.17 ± 5.18	65.56 ± 3.12
General Health	76.33 ± 3.45	68.05 ± 3.30	64.13 ± 3.72*	68.05 ± 3.29
Vitality	79.00 ± 3.32	67.02 ± 3.24*	63.83 ± 4.64*	65.96 ± 2.65*
Social Functioning	80.93 ± 3.68	66.25 ± 3.46*	58.77 ± 4.22*	62.22 ± 2.80*
Role-Emotional Functioning	81.33 ± 4.31	72.20 ± 3.07	66.13 ± 5.18*	70.18 ± 2.68*
Mental Health	83.33 ± 3.82	73.70 ± 3.31	69.33 ± 4.51*	72.24 ± 2.66*

*: a significant difference between indicators of the study and control groups ($P < 0.05$).

$\chi^2 = 8.44$, $P = 0.004$) were obese (class I – 7 (23.34 %) persons, II – 3 (10.00 %), III – 1 (3.33 %)).

The age at menarche was later in individuals with PCOS (14.43 ± 0.14 years) than in the healthy women (13.03 ± 0.17 years, $p < 0.001$). In the I and II subgroups this index was equal (14.42 ± 0.17 and 14.47 ± 0.26 years, respectively).

The main complaint of the basic group patients was irregular menses with which they decided to visit a doctor. Women of the I subgroup had prolonged delay of menstruations for a period from 3 to 6 months in anamnesis. In addition, all persons had oligomenorrhea, 17 (28.33 %) – amenorrhea. But 17 (56.67 %) women of the II subgroup besides disorders of the menstrual cycle consulted a gynecologist also because of infertility. We believe that active reproductive-age women make a conscious decision to become pregnant unlike women in early adulthood. That is why in the II subgroup a significant part of women consulted a gynecologist because of this problem. All women of the control group had regular menstrual cycle.

Parameters of reproductive anamnesis were not statistically different between persons of two observed groups. Thus, 16 (53.33 %) of controls had never been pregnant and 14 (46.67 %) of them had pregnancies in anamnesis. In the basic group these indices were 53 (58.89 %) and 37 (41.11 %), respectively, (in the I subgroup – 39 (65.00 %) and 21 (35.00 %), in II – 14 (46.67 %) and 16 (53.33 %), respectively). But infertility (primary or secondary) had 4 (13.33 %) healthy persons and 31 (34.44 %, $\chi^2 = 3.89$, $P = 0.049$) patients with PCOS (14 (23.33 %) in the I subgroup and 17 (56.57 %) – in II ($\chi^2 = 10.55$, $P = 0.001$)). Other observed patients who had never been pregnant did not have desire for childbirth and prevented pregnancy.

Clinical signs of hyperandrogenia (acne, male pattern hair growth on pubic area, face, hirsutism) had most of women in the basic group – 55 (61.11 %) ((41 (68.33 %) and 14 (46.67 %) in the I and II subgroups, respectively). However, laboratory increase in androgens (free testosterone, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate) was determined only in 23 (25.56 %) persons: (11 (18.33 %) patients in the I subgroup and 12 (40.00 %) in II; $\chi^2 = 3.86$, $P = 0.049$ between the I and II subgroups). We founded that not all persons with PCOS had increased luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio more than 2.5 – only 59 (65.56 %) individuals (37 (61.67 %) and 22 (73.33 %), respectively). But the serum amount of anti-mullerian hormone was high in all patients of the basic group. Ultrasound changes of ovarian tissue indicating PCOS were determined in all women of the basic group.

As it has been mentioned, 41 (45.56 %) women had increased BMI versus 5 (16.67 %) controls ($\chi^2 = 6.77$,

$P = 0.009$). Such index was attributable mainly to the amount of persons in the II subgroup (21 (70.00 %) individuals ($\chi^2 = 15.27$, $P < 0.001$), in I – 20 (33.33 %) women ($\chi^2 = 2.00$, $P = 0.16$)). The other metabolic disorders such as insulin resistance, impaired glucose tolerance and lipid metabolism disorders were found only in 11 (18.33 %) persons with PCOS in early reproductive age and 17 (56.67 %) – in active one ($\chi^2 = 11.98$, $P < 0.001$ between the I and II subgroups). In the control group all individuals had normal hormonal levels and normal structure of ovaries according to echography.

Analyzing the results of quality of life we determined that SF-36 scores were lower in patients with PCOS than in healthy women (Table 1). Besides this, all the indices were worse in persons of active reproductive age compared to those of early one. It is worth mentioning that the physical component scores in women of the basic group were slightly lower than in controls – “Role-Physical Functioning” score by 13.55 %, “General Health” – by 10.85 %. Statistically significant difference was found only between women of the II subgroup and controls in the “Physical Functioning” scores by 11.59 % ($P = 0.039$) and “General Health” – by 15.98 % ($P = 0.026$) lower.

Statistically significant and more pronounced decrease in quality of life was found in parameters of the psychological component. The “Vitality” and “Social functioning” scores was determined to be especially decreased by 16.51 % ($P = 0.021$) and 23.12 % ($P < 0.001$), respectively, as compared to healthy women. The results of all scores were lower in persons of the II subgroup in comparison to I.

Discussion

PCOS is associated with decreased quality of life [4]. A number of pathogenetic mechanisms and pathological factors as well as clinical manifestations influence it. We determined more significant changes in psychological component of quality of life compared to physical one in PCOS patients, similar to other scientists [5,9,10]. Problems with self-esteem, self-perception and sexual dysfunction are usually associated with PCOS [11]. Results of our study have demonstrated that persons of active reproductive age face greater challenges with increased body weight, metabolic changes than women in early reproductive age. It is believed that obesity had an adverse impact on the psychological aspects of quality of life [9,12,13]. Besides this, desire for children, pregnancy and childbirth is far more common for older women. It is known, that women with metabolic syndrome and PCOS have problems with fertility, pregnancy

course and adverse pregnancy outcomes [14,15]. Disorders of menstrual function together with infertility become not only medical problem for them but also psychological one that influences negatively their quality of life. So, nowadays medical aspects of PCOS are associated with psychological parameters of women. That is why such persons are in need of psychosomatic consultation [1,4,16].

Conclusions

1. In women with PCOS, menstrual dysfunction, morphological changes in the ovaries, hormonal disorders are present. Metabolic disorders are more pronounced in patients of active reproductive age compared to early one ($P < 0.05$).

2. Decrease in quality of life is typical for women with PCOS. There is no significant difference in the physical component of quality of life between PCOS women of early reproductive age and controls. Though, the "Physical Functioning" and "General Health" scores are statistically significantly decreased in patients of active reproductive age compared to the healthy individuals.

3. However, the decrease in the psychological component of quality of life is typical for women with PCOS, especially for persons of active reproductive age compared to early one.

Prospects for further research. In the future, we will study the levels of depression and anxiety in women with PCOS.

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

Information about authors:

Pakharenko L. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Vorobii V. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Kurtash N. Ya., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Perkhulyin O. M., MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Відомості про авторів:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства та гінекології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Воробій В. Д., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства та гінекології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Курташ Н. Я., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Перхулін О. М., асистент каф. акушерства та гінекології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Воробий В. Д., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Курташ Н. Я., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Перхулин О. М., ассистент каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.06.2018

References

- [1] Setji, T. L., & Brown, A. J. (2014). Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med*, 127(10), 912–919. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.017.
- [2] Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 14(5), 270–284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
- [3] Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., et al. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*, 24(4), 455–467. doi: 10.1093/humupd/dmy007.
- [4] Böttch, B., Fessler, S., Friedl, F., Toth, B., Walter, M. H., Wildt, L., & Riedl, D. (2017). Health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome: validation of the German PCOSQ-G. *Arch Gynecol Obstet*, 297(4), 1027–1035. doi: 10.1007/s00404-017-4623-2.
- [5] Borghi, L., Leone, D., Vegni, E., Galiano, V., Lepadatu, C., Sulpizio, P., & Garzia, E. (2018). Psychological distress, anger and quality of life in polycystic ovary syndrome: associations with biochemical, phenotypical and socio-demographic factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 39(2), 128–137. doi: 10.1080/0167482X.2017.1311319.
- [6] Balıkcı, A., Erdem, M., Keskin, U., Bozkurt Zincir, S., Gülsün, M., Özçelik, F., et al. (2014). Depression, Anxiety, and Anger in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Noro Psikiyatr Ars*, 51(4), 328–333. doi: 10.5152/npa.2014.6898.
- [7] Khomami, M. B., Tehrani, F. R., Hashemi, S., Farahmand, M., & Azizi, F. (2015). Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One*, 10(4), e0123608. doi: 10.1371/journal.pone.0123608.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81, 19–25. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- [9] Kaczmarek, C., Haller, D. M., & Yaron, M. (2016). Health-Related Quality of Life in Adolescents and Young Adults with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 29(6), 551–557. doi: 10.1016/j.jpog.2016.05.006.
- [10] ZareMobini, F., Kazemi, A., & Farajzadegan, Z. (2018). A comprehensive mental health care program for women with polycystic ovary syndrome: protocol for a mixed methods study. *Reprod Health*, 15(1), 46. doi: 10.1186/s12978-018-0488-5.
- [11] Bazarganipour, F., Ziaei, S., Montazeri, A., Foroozafard, F., Kazemnejad, A., & Faghizadeh, S. (2014). Health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a model-based study of predictive factors. *J Sex Med*, 11(4), 1023–1032. doi: 10.1111/jsm.12405.
- [12] Panico, A., Messina, G., Lupoli, G. A., Lupoli, R., Cacciapuoli, M., Moscatelli, F., et al. (2017). Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*, 11, 423–429. doi: 10.2147/PPA.S119180.
- [13] Shishegar, F., Ramezani Tehrani, F., Mirmiran, P., Hajian, S., & Baghestani, A. R. (2016). Comparison of the Association of Excess Weight on Health Related Quality of Life of Women with Polycystic Ovary Syndrome: An Age- and BMI-Matched Case Control Study. *PLoS One*, 11(10), e0162911. doi: 10.1371/journal.pone.0162911.
- [14] Tziomalos, K., & Dinas, K. (2018). Obesity and Outcome of Assisted Reproduction in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 149. doi: 10.3389/fendo.2018.00149.
- [15] Palomba, S., Falbo, A., Daolio, J., Battaglia, F. A., & Sala, G. B. (2018). Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidences. *Minerva Ginecol*, doi: 10.23736/S0026-4784.18.04230-2.
- [16] Tan, J., Wang, Q. Y., Feng, G. M., Li, X. Y., & Huang, W. (2017). Increased Risk of Psychiatric Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Southwest China. *Chin Med J (Engl)*, 130(3), 262–266. doi: 10.4103/0366-6999.198916.

Гендерні особливості параноїдної шизофренії в сучасних умовах

Я. Ю. Марункевич

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

параноїдна шизофренія, гендерні особливості.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 104–111

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155846

E-mail: yaroslavamarunkevych@gmail.com

Мета роботи – вивчення клініко-психопатологічних і соціально-психологічних особливостей хворих на параноїдну шизофренію в гендерному аспекті.

Матеріали та методи. Проаналізували особливості клініко-психопатологічної феноменології та соціальної підтримки у 53 чоловіків і 49 жінок, які хворі на параноїдну шизофренію та перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні імені академіка О. І. Ющенка у 2015–2018 рр.

Результати. Встановили, що найпоширенішими симптомами параноїдної шизофренії є вірогідні та виражені зміни загальної якості поведінки (100,0 %), негативна симптоматика (96,1 %) та стійка маячна симптоматика (93,1 %), рідше виявляли хронічну параноїдну симптоматику (66,7 %) та маячення оволодіння, впливу чи бездіяльності та маячне сприйняття (61,8 %), а також вербальні галюцинації (58,8 %). У чоловіків вірогідно частіше виявляли симптоматику відчуження психічних процесів (34,0 % проти 16,3 %, $p < 0,05$), стійкі маячні ідеї (98,1 % проти 87,8 %, $p < 0,05$), неологізми, шперрунги, розірваність мовлення (24,5 % проти 8,2 %), кататонічну поведінку (13,2 % проти 2,0 %, $p < 0,05$) і негативну симптоматику (100,0 % проти 91,8 %, $p < 0,05$). У чоловіків вірогідно більшими є вираженість маячення ($5,45 \pm 0,82$ бала проти $4,96 \pm 1,19$ бала, $p < 0,05$), розладів мислення ($4,42 \pm 1,01$ бала проти $3,71 \pm 0,74$ бала, $p < 0,01$), усієї негативної симптоматики, моторної загальмованості ($3,74 \pm 1,13$ бала проти $2,96 \pm 1,37$ бала, $p < 0,01$), зниження критичності до свого стану ($5,30 \pm 1,07$ бала проти $4,80 \pm 1,19$ бала, $p < 0,05$), порушень волі ($4,49 \pm 0,95$ бала проти $3,92 \pm 0,86$ бала, $p < 0,01$), завантаженості психічними переживаннями ($4,70 \pm 0,82$ бала проти $4,27 \pm 0,76$ бала, $p < 0,05$).

У хворих на параноїдну шизофренію виявили низькі показники за шкалою непрацездатності, що відповідають очевидній дисфункції. У чоловіків встановили вірогідно нижчі показники за всіма шкалами. Визначили кореляційні зв'язки між вираженістю симптоматики шизофренії та показниками непрацездатності.

Хворим на параноїдну шизофренію притаманні високі показники депресії (загалом – $58,39 \pm 14,64$ бала, в чоловіків – $63,34 \pm 13,50$ бала, в жінок – $53,04 \pm 14,05$ бала, $p < 0,01$), особистісної тривожності ($48,83 \pm 10,89$ бала, $51,74 \pm 9,20$ бала та $45,69 \pm 11,77$ бала відповідно, $p < 0,05$), реактивної тривожності ($44,98 \pm 7,44$ бала, $47,49 \pm 5,54$ бала та $42,27 \pm 8,30$ бала відповідно, $p < 0,01$), самопочуття ($32,04 \pm 4,37$ бала, $30,72 \pm 3,47$ бала та $33,47 \pm 4,82$ бала відповідно, $p < 0,01$), активності ($29,03 \pm 3,75$ бала, $28,04 \pm 2,78$ бала, $30,10 \pm 4,35$ бала, $p < 0,01$), настрою ($29,16 \pm 4,46$ бала, $30,17 \pm 3,50$ бала та $28,06 \pm 5,12$ бала відповідно, $p < 0,01$).

Хворі на параноїдну шизофренію мають низький рівень соціальної підтримки з боку сім'ї ($0,47 \pm 0,66$ бала, $0,36 \pm 0,68$ бала та $0,59 \pm 0,61$ бала відповідно, $p < 0,05$), друзів ($0,79 \pm 0,74$ бала, $0,66 \pm 0,78$ бала та $0,94 \pm 0,66$ бала, $p < 0,05$) та значущих інших ($0,56 \pm 0,74$ бала, $0,40 \pm 0,66$ бала та $0,73 \pm 0,78$ бала, $p < 0,05$).

Висновки. Результати свідчать про наявність гендерних відмінностей у клініко-психопатологічних проявах і соціально-психологічних характеристиках хворих на параноїдну шизофренію.

Ключевые слова:

параноидная шизофрения, гендерные особенности.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 104–111

Гендерные особенности параноидной шизофрении в современных условиях

Я. Ю. Марункевич

Цель работы – изучение клинико-психопатологических и социально-психологических особенностей больных параноидной шизофренией в гендерном аспекте.

Материалы и методы. Проанализированы особенности клинико-психопатологической феноменологии и социальной поддержки у 53 мужчин и 49 женщин, больных параноидной шизофренией, находившихся на стационарном лечении в Винницкой областной психоневрологической больнице имени академика А. И. Ющенко в 2015–2018 гг.

Результаты. Установлено, что наиболее распространенными симптомами параноидной шизофрении были достоверные и выраженные изменения общего качества поведения (100,0 %), негативная симптоматика (96,1 %) и стойкая бредовая симптоматика (93,1 %), реже диагностировали хроническую параноидную симптоматику (66,7 %) и бред овладения, воздействия или бездействия и бредовое восприятие (61,8 %), а также вербальные галлюцинации (58,8 %). У мужчин достоверно чаще отмечена симптоматика отчуждения психических процессов (34,0 % против 16,3 %, $p < 0,05$), стойкие бредовые идеи (98,1 % против 87,8 %, $p < 0,05$), неологизмы, шперрунги, разорванность речи (24,5 % против 8,2 %, $p < 0,05$), кататоническое поведение (13,2 % против 2,0 %, $p < 0,05$) и негативная симптоматика (100,0 % против 91,8 % $p < 0,05$).

У мужчин достоверно большей были выраженность бреда ($5,45 \pm 0,82$ балла против $4,96 \pm 1,19$ балла, $p < 0,05$), расстройств мышления ($4,42 \pm 1,01$ балла против $3,71 \pm 0,74$ балла, $p < 0,01$), всей негативной симптоматики, моторной заторможенности ($3,74 \pm 1,13$ балла против $2,96 \pm 1,37$ балла, $p < 0,01$), снижения критичности к своему состоянию ($5,30 \pm 1,07$ балла против $4,80 \pm 1,19$ балла, $p < 0,05$), нарушений воли ($4,49 \pm 0,95$ балла против $3,92 \pm 0,86$ балла, $p < 0,01$), загруженности психическими переживаниями ($4,70 \pm 0,82$ балла против $4,27 \pm 0,76$ балла, $p < 0,05$).

У больных параноидной шизофренией отмечены низкие показатели по шкале нетрудоспособности, соответствующие очевидной дисфункции. У мужчин установлены достоверно более низкие показатели по всем шкалам. Определены корреляционные связи между выраженностью симптоматики шизофрении и показателями нетрудоспособности.

Для больных параноидной шизофренией характерны высокие показатели депрессии (в целом – $58,39 \pm 14,64$ балла, у мужчин – $63,34 \pm 13,50$ балла, у женщин – $53,04 \pm 14,05$ балла, $p < 0,01$), личностной тревожности ($48,83 \pm 10,89$ балла, $51,74 \pm 9,20$ балла и $45,69 \pm 11,77$ балла соответственно, $p < 0,05$), реактивной тревожности ($44,98 \pm 7,44$ балла, $47,49 \pm 5,54$ балла и $42,27 \pm 8,30$ балла соответственно, $p < 0,01$), самочувствия ($32,04 \pm 4,37$ балла, $30,72 \pm 3,47$ балла и $33,47 \pm 4,82$ балла соответственно, $p < 0,01$), активности ($29,03 \pm 3,75$ балла, $28,04 \pm 2,78$ балла, $30,10 \pm 4,35$ балла, $p < 0,01$), настроения ($29,16 \pm 4,46$ балла, $30,17 \pm 3,50$ балла и $28,06 \pm 5,12$ балла, $p < 0,01$).

Больные параноидной шизофренией имеют низкий уровень социальной поддержки со стороны семьи ($0,47 \pm 0,66$ балла, $0,36 \pm 0,68$ балла и $0,59 \pm 0,61$ балла, $p < 0,05$), друзей ($0,79 \pm 0,74$ балла, $0,66 \pm 0,78$ балла и $0,94 \pm 0,66$ балла, $p < 0,05$) и значимых других ($0,56 \pm 0,74$ балла, $0,40 \pm 0,66$ балла и $0,73 \pm 0,78$ балла, $p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии гендерных различий в клинико-психопатологических проявлениях и социально-психологических характеристиках больных параноидной шизофренией.

Gender peculiarities of paranoid schizophrenia in the modern context

Ya. Yu. Marunkevych

The purpose of the work is to study the clinical-psychopathological and social-psychological features of patients with paranoid schizophrenia in terms of gender aspect.

Materials and methods. The article analyzes peculiarities of clinical and psychopathological phenomenology and social support in 53 men and 49 women with paranoid schizophrenia who were in inpatient treatment at the Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital Academic Yushchenko Memorial in 2015–2018.

Results. It was established that the most common symptoms of paranoid schizophrenia were expressed and significant changes in the general behavioral quality (100.0 %), negative symptoms (96.1%) and persistent delusional symptomatology (93.1 %), while chronic paranoid symptoms (66.7 %) and delusion of mastery, influence or inactivity, and delusional perception (61.8 %), as well as verbal hallucinations (58.8 %) were less common. At the same time, men showed significantly more symptoms of alienation of mental processes (34.0 % versus 16.3 %, $P < 0.05$), persistent delusional ideas (98.1 % versus 87.8 %, $P < 0.05$), neologisms, sperrung, incoherent speech (24.5 % versus 8.2 %), catatonic behavior (13.2 % versus 2.0 %, $P < 0.05$) and negative symptoms (100.0 % versus 91.8 %, $P < 0.05$).

Men had significantly greater severity of delusion (5.45 ± 0.82 points versus 4.96 ± 1.19 points, $P < 0.05$), thought disorder (4.42 ± 1.01 points versus 3.71 ± 0.74 points, $P < 0.01$), all the negative symptoms, motor retardation (3.74 ± 1.13 points versus 2.96 ± 1.37 points, $P < 0.01$), a decline in insight into illness (5.30 ± 1.07 points versus 4.80 ± 1.19 points, $P < 0.05$), disturbance of volition (4.49 ± 0.95 points versus 3.92 ± 0.86 points, $P < 0.01$), preoccupation (4.70 ± 0.82 points versus 4.27 ± 0.76 points, $P < 0.05$).

Patients with paranoid schizophrenia ranked low on the disability scale, which corresponded to apparent dysfunction, and men showed significantly lower rates on all the scales. Correlation revealed relations between the symptoms of schizophrenia severity and disability rates.

Patients with paranoid schizophrenia were characterized by high rates of depression (in general 58.39 ± 14.64 points, men – 63.34 ± 13.50 points, women – 53.04 ± 14.05 points, $P < 0.01$), trait anxiety (48.83 ± 10.89 points, 51.74 ± 9.20 points, and 45.69 ± 11.77 points accordingly, $P < 0.05$), state anxiety (44.98 ± 7.44 points, 47.49 ± 5.54 points and 42.27 ± 8.30 points, $P < 0.01$), well-being (32.04 ± 4.37 points, 30.72 ± 3.47 points and 33.47 ± 4.82 points, $P < 0.01$), activity (29.03 ± 3.75 points, 28.04 ± 2.78 points, 30.10 ± 4.35 points, $P < 0.01$), mood (29.16 ± 4.46 points, 30.17 ± 3.50 points and 28.06 ± 5.12 points, $P < 0.01$).

Patients with paranoid schizophrenia had a low family (0.47 ± 0.66 points, 0.36 ± 0.68 points and 0.59 ± 0.61 points, $P < 0.05$), friends (0.79 ± 0.74 points, 0.66 ± 0.78 points and 0.94 ± 0.66 points, $P < 0.05$) and significant others (0.56 ± 0.74 points, 0.40 ± 0.66 points and 0.73 ± 0.78 points, $P < 0.05$) social support.

Conclusions. The obtained data testify to the presence of gender differences in clinical-psychopathological manifestations and social-psychological characteristics of patients with paranoid schizophrenia.

Key words:

paranoid schizophrenia, gender peculiarities.

Zaporozhye medical journal

2019; 21 (1), 104–111

Шизофренія – одна з найактуальніших проблем сучасної психіатрії, вона вражає найбільш продуктивну вікову категорію населення, входить до десятки захворювань із найбільшою інвалідизацією, а також є серйозним економічним тягарем для суспільства; більшість хворих соціально не адаптовані [1–5]. Попри активізацію наукових досліджень різних аспектів шизофренії, низка важливих питань, що пов'язані з клініко-психопатологічними аспектами, соціально-психологічним функціонуванням, залишаються недостатньо вивченими [6–8]. Гендерний фактор є одним із провідних у визначенні епідеміологічних характеристик, клініко-феноменологічних особливостей, а також сучасного патоморфозу шизофренії. Це ставить гендерні особливості в ряд найбільш актуальних чинників, що потребують ґрунтового дослідження [9–15].

Мета роботи

Вивчення клініко-психопатологічних і соціально-психологічних особливостей хворих на параноїдну шизофренію в гендерному аспекті.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 102 особи (53 чоловіки і 49 жінок), які хворі на параноїдну шизофренію (код за МКХ-10 F20.00) і перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні імені академіка О. І. Ющенка у 2015–2018 рр., надали усвідомлену згоду на участь у дослідженні. Середній вік обстежених хворих – $34,8 \pm 5,6$ року (чоловіків – $33,62 \pm 4,98$ року, жінок – $36,00 \pm 5,94$ року, $p < 0,01$). Середня тривалість

захворювання на параноїдну шизофренію на час обстеження становила $7,9 \pm 3,3$ року (в чоловіків $9,2 \pm 3,1$ року, у жінок $8,7 \pm 3,0$ року, $p > 0,05$). Дослідження включало клінічне обстеження з оцінювання наявності та виразності психопатологічної шизофренічної симптоматики відповідно до критеріїв МКХ-10, використовуючи шкалу оцінювання позитивних і негативних синдромів (PANSS) (S. Kay, L. Opler, A. Fiszbein, 1987), психіатричної шкали інвалідності WHO/DAS (Disability assessment Scale, 1988), шкали депресії The Zung self-rating depression scale (1965) в адаптації Т. І. Балашової (1999), шкал особистісної та реактивної тривожності С. D. Spilberger у модифікації Ю. Л. Ханіна (1978), методики для оцінки самопочуття, активності та настрою – САН (В. А. Доскін, Н. А. Лаврентьев, В. Б. Шамрай, М. П. Мірошников, 1973), багатовимірної шкали сприйняття соціальної підтримки – MSPSS Д. Зімет в адаптації В. М. Ялтонського, Н. А. Сироти (2002). Статистичний аналіз розбіжностей виконали з використанням точного критерію Фішера, непараметричного тесту Манна–Уїтні та методу рангової кореляції Спірмена. Прийнятним вважали рівень статистичної значущості розбіжностей 95,0 % ($p < 0,05$).

Результати

Аналіз симптоматики шизофренії відповідно до критеріїв МКХ-10 показав, що найпоширенішим симптомом параноїдної шизофренії в досліджених хворих були вірогідні та виражені зміни загальної якості поведінки (виявлені в усіх обстежених), негативна симптоматика (96,1 %) та стійка маячна симптоматика (93,1 %). Значно менш поширеними були хронічна параноїдна симптоматика (66,7 %) та маячення оволодіння, впливу чи бездіяльності та маячне сприйняття (61,8 %), а також вербальні галюцинації (58,8 %). Решта симптомів мала незначне поширення (табл. 1, рис. 1).

У чоловіків вірогідно частіше виявляли симптоматику відчуження психічних процесів (луна думок, відчуття вкладання або відібрання думок, передача думок на відстань): 34,0 % проти 16,3 % у жінок ($p < 0,05$), стійкі маячні ідеї (98,1 % проти 87,8 % відповідно, $p < 0,05$), неологізми, шперрунги, розірваність мовлення (24,5 % проти 8,2 %, $p < 0,05$), кататонічна поведінка (13,2 % проти 2,0 %, $p < 0,05$) і негативна симптоматика (100,0 % проти 91,8 %, $p < 0,05$).

Таблиця 1. Клінічна симптоматика шизофренії відповідно до критеріїв МКХ-10

Варіації ознаки	Кількість хворих із симптомом, осіб						p чоловіки/жінки
	чоловіки		жінки		разом		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
A. Луна думок, відчуття вкладання або відібрання думок, передача думок на відстань	18	34,0	8	16,3	26	25,5	<0,05
B. Маячення оволодіння, впливу, бездіяльності; маячне сприйняття	33	62,3	30	61,2	63	61,8	>0,05
C. Вербальні галюцинації	32	60,4	28	57,1	60	58,8	>0,05
D. Стійкі маячні ідеї	52	98,1	43	87,8	95	93,1	<0,05
E. Хронічні галюцинації з маяченням	36	67,9	32	65,3	68	66,7	>0,05
F. Неологізми, шперрунги, розірваність мови	13	24,5	4	8,2	17	16,7	<0,05
G. Кататонічна поведінка	7	13,2	1	2,0	8	7,8	<0,05
H. Негативні симптоми	53	100	45	91,8	98	96,1	<0,05
I. Вірогідні та виражені зміни загальної якості поведінки	53	100	49	100	102	100	>0,05

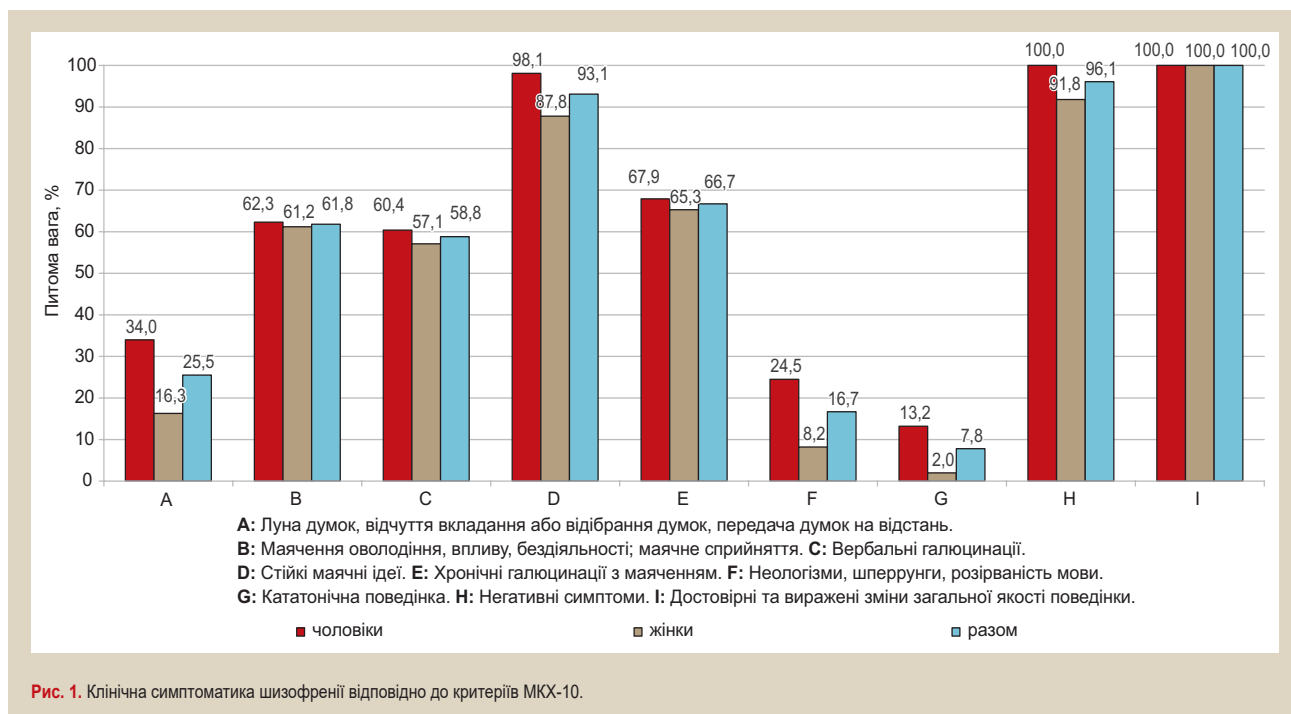


Рис. 1. Клінічна симптоматика шизофренії відповідно до критеріїв МКХ-10.

Таблиця 2. Особливості продуктивної, негативної та загальної симптоматики за шкалою PANSS

№ з/п	Симптом	Значення показника за шкалою PANSS, бали			р чоловіки/ жінки
		чоловіки	жінки	разом	
Позитивна симптоматика					
1.	Маячення	5,45 ± 0,82	4,96 ± 1,19	5,22 ± 1,04	<0,05
2.	Розлади мислення	4,42 ± 1,01	3,71 ± 0,74	4,08 ± 0,95	<0,01
3.	Галюцинації	3,64 ± 1,47	3,49 ± 1,66	3,57 ± 1,56	>0,05
4.	Збудження	3,60 ± 1,03	3,76 ± 1,01	3,68 ± 1,02	>0,05
5.	Ідеї величі	1,40 ± 1,20	1,31 ± 0,82	1,35 ± 1,03	>0,05
6.	Підозрілість, ідеї переслідування	3,92 ± 1,28	3,84 ± 1,34	3,88 ± 1,31	>0,05
7.	Ворожість	3,51 ± 1,09	3,49 ± 1,28	3,50 ± 1,18	>0,05
Негативна симптоматика					
1.	Притуплений афект	4,64 ± 1,00	3,90 ± 1,25	4,28 ± 1,18	<0,01
2.	Емоційна відгородженість	4,62 ± 0,88	3,73 ± 1,24	4,20 ± 1,15	<0,01
3.	Труднощі у спілкуванні	4,62 ± 0,92	3,65 ± 1,11	4,16 ± 1,12	<0,01
4.	Пасивно-апатична соціальна відгородженість	4,79 ± 0,88	3,86 ± 1,14	4,34 ± 1,11	<0,01
5.	Порушення абстрактного мислення	3,58 ± 1,17	2,63 ± 0,83	3,13 ± 1,12	<0,01
6.	Порушення спонтанності та плавності мовлення	3,28 ± 0,84	2,76 ± 0,60	3,03 ± 0,78	<0,01
7.	Стереотипне мислення	3,34 ± 1,34	2,47 ± 0,89	2,92 ± 1,22	<0,01
Загальна симптоматика					
1.	Соматична заклопотаність	2,19 ± 1,40	2,71 ± 1,73	2,44 ± 1,58	>0,05
2.	Тривога	4,28 ± 0,95	4,65 ± 0,90	4,46 ± 0,94	>0,05
3.	Почуття провини	1,25 ± 0,70	1,55 ± 1,08	1,39 ± 0,91	>0,05
4.	Напруженість	4,51 ± 0,97	4,73 ± 0,76	4,62 ± 0,88	>0,05
5.	Манірність і позування	2,02 ± 1,23	2,06 ± 1,16	2,04 ± 1,19	>0,05
6.	Депресія	4,06 ± 1,29	4,35 ± 1,32	4,20 ± 1,31	>0,05
7.	Моторна загальмованість	3,74 ± 1,13	2,96 ± 1,37	3,36 ± 1,30	<0,01
8.	Малоконтактність	4,04 ± 1,09	4,35 ± 1,16	4,19 ± 1,13	>0,05
9.	Незвичний зміст думок	1,85 ± 1,45	1,98 ± 1,30	1,91 ± 1,37	>0,05
10.	Дезорієнтованість	1,21 ± 0,60	1,35 ± 0,72	1,27 ± 0,66	>0,05
11.	Порушення уваги	4,25 ± 0,92	3,96 ± 0,61	4,11 ± 0,79	>0,05
12.	Зниження критичності	5,30 ± 1,07	4,80 ± 1,19	5,06 ± 1,15	<0,05
13.	Порушення волі	4,49 ± 0,95	3,92 ± 0,86	4,22 ± 0,95	<0,01
14.	Послаблення контролю імпульсивності	3,02 ± 0,77	2,94 ± 0,90	2,98 ± 0,83	>0,05
15.	Завантаженість психічними переживаннями	4,70 ± 0,82	4,27 ± 0,76	4,49 ± 0,82	<0,05
16.	Активна соціальна відстороненість	4,42 ± 1,06	4,47 ± 1,06	4,44 ± 1,06	>0,05
Інтегральні показники					
1.	Сумарний бал	110,13 ± 8,05	102,59 ± 9,50	106,51 ± 9,52	<0,01
2.	Важкість продуктивної симптоматики	25,94 ± 4,16	24,55 ± 5,01	25,27 ± 4,62	>0,05
3.	Важкість негативної симптоматики	28,89 ± 6,09	23,00 ± 6,05	26,06 ± 6,72	<0,01
4.	Вираженість інших психічних порушень	55,30 ± 2,30	55,04 ± 1,95	55,18 ± 2,13	>0,05
5.	Анергія	14,21 ± 2,63	11,94 ± 3,20	13,12 ± 3,12	<0,01
6.	Порушення мислення	11,30 ± 3,11	10,49 ± 2,91	10,91 ± 3,03	>0,05
7.	Збудження	10,13 ± 1,91	10,55 ± 1,62	10,33 ± 1,78	>0,05
8.	Параноїдна поведінка	11,47 ± 2,95	11,67 ± 3,04	11,57 ± 2,98	>0,05
9.	Депресія	11,77 ± 2,89	13,27 ± 3,33	12,49 ± 3,18	<0,05

Під час аналізу вираженості продуктивної, негативної та загальної симптоматики шизофренії з використанням шкали PANSS виявили, що у чоловіків вірогідно вищою є вираженість маячення (5,45 ± 0,82 бала проти 4,96 ± 1,19 бала у жінок, $p < 0,05$), розладів мислення (4,42 ± 1,01 бала проти 3,71 ± 0,74 бала, $p < 0,01$), усього спектра негативної симптоматики: притупленого афекту (4,64 ± 1,00 бала проти 3,90 ± 1,25 бала, $p < 0,01$), емоційної відгородженості (4,62 ± 0,88 бала проти 3,73 ± 1,24 бала, $p < 0,01$), труднощів у спілкуванні (4,62 ± 0,92 бала проти 3,65 ± 1,11 бала, $p < 0,01$), пасивно-апатичної соціальної відгородженості (4,79 ± 0,88 бала проти 3,86 ± 1,14 бала, $p < 0,01$), порушень абстрактного мислення (3,58 ± 1,17 бала проти 2,63 ± 0,83 бала, $p < 0,01$), порушень спонтанності і плавності мови

(3,28 ± 0,84 бала проти 2,76 ± 0,60 бала, $p < 0,01$) та стереотипного мислення (3,34 ± 1,34 бала проти 2,47 ± 0,89 бала, $p < 0,01$), а також деяких загальних симптомів, зокрема моторної загальмованості (3,74 ± 1,13 бала проти 2,96 ± 1,37 бала, $p < 0,01$), зниження критичності до свого стану (5,30 ± 1,07 бала проти 4,80 ± 1,19 бала, $p < 0,05$), порушень волі (4,49 ± 0,95 бала проти 3,92 ± 0,86 бала, $p < 0,01$) та завантаженості психічними переживаннями (4,70 ± 0,82 бала проти 4,27 ± 0,76 бала, $p < 0,05$). У жінок виявилися вищими показники вираженості соматичної заклопотаності, тривоги, почуття провини, напруженості, депресії, малоконтактності, однак ці розбіжності невірогідні (табл. 2). У чоловіків також вірогідно вищими є загальний показник вираженості психотичної симптоматики – 110,13 ± 8,05 бала

Таблиця 3. Показники за шкалою неприцездатності BOO3/DAS

№ з/п	Симптом	Значення показника за шкалою BOO3/DAS, бали			p чоловіки/ жінки
		чоловіки	жінки	разом	
1.1.	Самообслуговування	1,62 ± 0,49	1,92 ± 0,45	1,76 ± 0,49	<0,01
1.2.	Інтереси та зайнятість	1,42 ± 0,50	1,80 ± 0,58	1,60 ± 0,57	<0,01
1.3.	Діяльність в сім'ї та вдома	2,13 ± 0,48	2,43 ± 0,50	2,27 ± 0,51	<0,01
1.4.	Діяльність у загальносоціальному розумінні	2,02 ± 0,37	2,27 ± 0,60	2,14 ± 0,51	<0,05
2.1.	Участь у сімейних справах протягом попереднього місяця	2,15 ± 0,46	2,47 ± 0,54	2,30 ± 0,52	<0,01
2.2.	Роль у подружньому житті	1,02 ± 0,42	1,22 ± 0,51	1,12 ± 0,47	<0,05
2.3.	Шлюбна роль	1,85 ± 0,57	2,14 ± 0,46	1,99 ± 0,54	<0,01
2.4.	Батьківська роль	2,72 ± 0,66	3,10 ± 0,59	2,90 ± 0,65	<0,01
2.5.	Статева роль	2,11 ± 0,80	2,65 ± 0,72	2,37 ± 0,81	<0,01
2.6.	Соціальні контакти	2,28 ± 0,60	2,76 ± 0,72	2,51 ± 0,70	<0,01
2.7.	Професійна роль: робота	3,64 ± 0,59	4,02 ± 0,48	3,82 ± 0,57	<0,01
2.8.	Професійна роль: зацікавленість	3,00 ± 0,55	3,35 ± 0,56	3,17 ± 0,58	<0,01
2.9.	Захоплення та інформованість	1,45 ± 0,50	1,84 ± 0,51	1,64 ± 0,54	<0,01
2.10.	Поведінка в нестандартних і складних ситуаціях	1,72 ± 0,72	2,41 ± 0,89	2,05 ± 0,87	<0,01

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між вираженістю симптоматики шизофренії та показниками за шкалою неприцездатності BOO3/DAS

Показник	Значення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена		
	Продуктивна симптоматика	Негативна симптоматика	Загальна симптоматика
Самообслуговування	-0,477	-0,583	-0,267
Інтереси та зайнятість	-0,558	-0,625	-0,340
Діяльність у сім'ї та вдома	-0,604	-0,592	-0,342
Діяльність у загальносоціальному розумінні	-0,532	-0,580	-0,376
Участь у сімейних справах	-0,597	-0,604	-0,371
Поведінка в нестандартних і складних ситуаціях	-0,634	-0,723	-0,346
Роль у подружньому житті	-0,511	-0,590	-0,363
Шлюбна роль	-0,452	-0,669	-0,316
Батьківська роль	-0,540	-0,658	-0,379
Статева роль	-0,566	-0,659	-0,372
Соціальні контакти	-0,582	-0,703	-0,372
Професійна роль: робота	-0,474	-0,611	-0,268
Професійна роль: зацікавленість	-0,536	-0,655	-0,398
Захоплення та інформованість	-0,548	-0,657	-0,328

проти 102,59 ± 9,50 бала в жінок (p < 0,01), а також інтегральні показники важкості негативної симптоматики – 28,89 ± 6,09 бала проти 23,00 ± 6,05 бала відповідно (p < 0,01) та енергії – 14,21 ± 2,63 бала проти 11,94 ± 3,20 бала відповідно (p < 0,01).

Дослідження з використанням шкали оцінювання неприцездатності BOO3/DAS виявило низькі показники, що відповідають очевидній дисфункції. У чоловіків встановили вірогідно нижчі показники за всіма шкалами (табл. 3).

Проаналізували кореляційні зв'язки між виразністю психопатологічної симптоматики шизофренії та показниками за шкалою неприцездатності BOO3/DAS у різних сферах (табл. 4, рис. 2). Усі коефіцієнти кореляції статистично вірогідні (p < 0,05 і менше).

Найбільш тісні зворотні кореляційні зв'язки виявлені між вираженістю негативної симптоматики та порушеннями поведінки в нестандартних і складних ситуаціях (r = -0,723) і погіршенням соціальних контактів (r = -0,703); кореляції можуть бути оцінені як сильні (r > 0,7). Кореляційний зв'язок помірної сили (0,7 > r > 0,3) виявлений для всіх показників продуктивної та негативної симптоматики та показників неприцездатності. Натомість загальна симптоматика виявляє суттєво

менш тісні кореляції з показниками неприцездатності: більшість коефіцієнтів кореляції в межах 0,3–0,4, а для самообслуговування та професійної ролі (роботи) кореляції виявилися слабкими (r < 0,3).

Аналіз показників депресії показав доволі високі показники: 58,39 ± 14,64 бала, що відповідає рівню легкої депресії (у чоловіків вірогідно вище – 63,34 ± 13,50 бала, що відповідає рівню субдепресії, ніж у жінок – 53,04 ± 14,05 бала, p < 0,01). Відзначимо, що у 36 хворих (11,5 %) показник депресії перевищував 70 балів, що відповідає клінічно оформленому депресивному стану.

Обстеженим притаманні високі рівні особистісної та реактивної тривожності. Так, рівень особистісної тривожності і в чоловіків, і в жінок відповідав високому рівню: загалом – 48,83 ± 10,89 бала, у чоловіків – 51,74 ± 9,20 бала, у жінок – 45,69 ± 11,77 бала (p < 0,05). Рівень реактивної тривожності в чоловіків був вірогідно вищим, ніж у жінок: 47,49 ± 5,54 бала та 42,27 ± 8,30 бала відповідно (p < 0,01), загалом 44,98 ± 7,44 бала.

Під час аналізу показників за методикою «Самопочуття, активність, настрій» виявили низькі показники за всіма шкалами. У чоловіків показники були вірогідно (p < 0,01) нижчими за шкалами самопочуття (30,72 ± 3,47 бала проти 33,47 ± 4,82 бала, загалом 32,04 ± 4,37

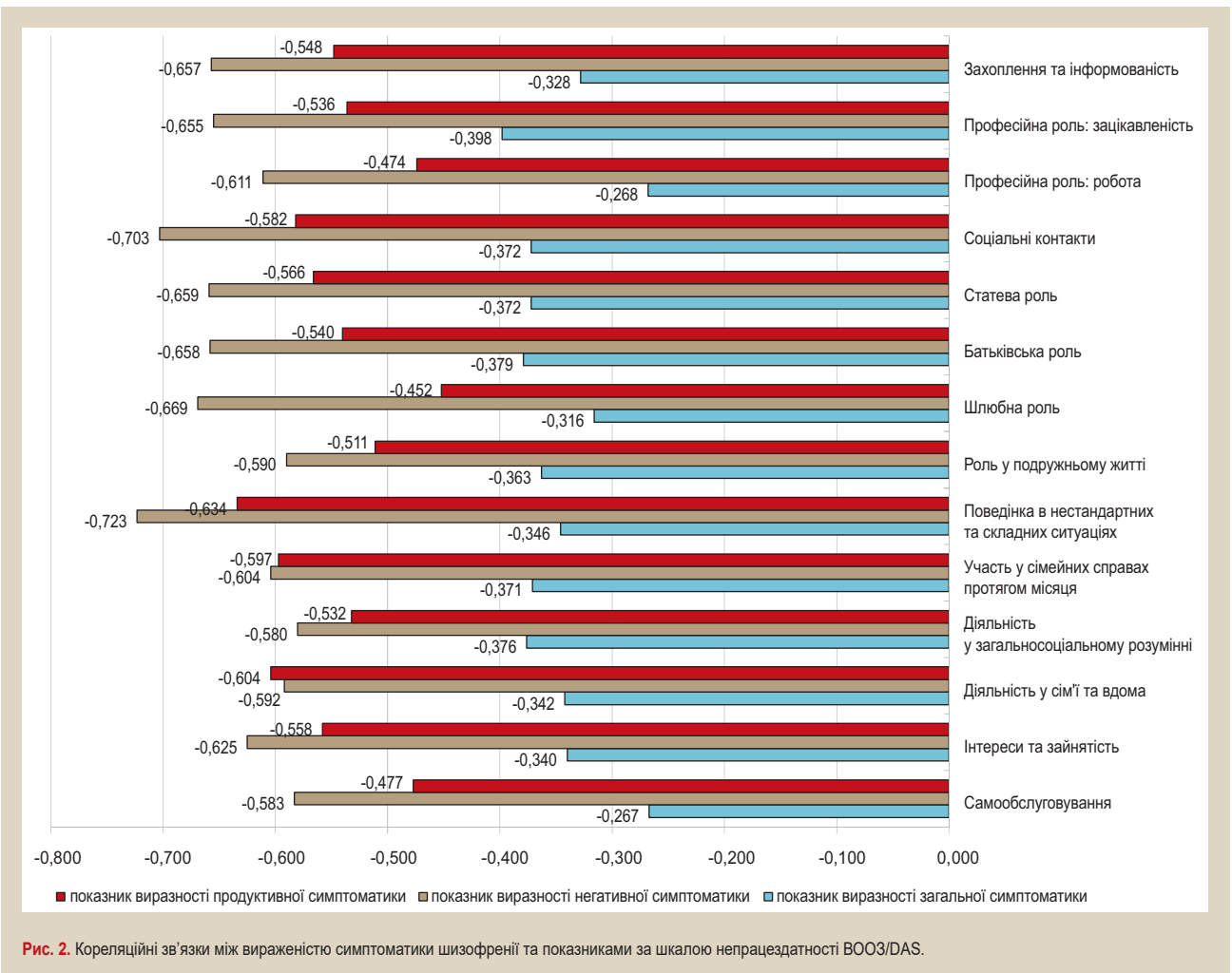


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між вираженістю симптоматики шизофренії та показниками за шкалою непрацездатності BOO3/DAS.

та активності ($28,04 \pm 2,78$ бала проти $30,10 \pm 4,35$ бала, загалом $29,03 \pm 3,75$ бала), а у жінок за шкалою настрою – $28,06 \pm 5,12$ бала проти $30,17 \pm 3,50$ бала в чоловіків (загалом $29,16 \pm 4,46$ бала).

Важливим фактором соціальної адаптації хворих на шизофренію є їхня соціальна підтримка з боку найближчого мікросоціального оточення. В обстежених усі показники соціальної підтримки як у чоловіків, так і в жінок, за всіма сферами (сім'ї, друзів і значущих інших) відповідають низькому рівню. Показники в чоловіків за всіма сферами є вірогідно ($p < 0,05$) гіршими, ніж у жінок. Так, у сфері соціальної підтримки сім'ї середній показник у чоловіків становив $0,36 \pm 0,68$ бала, у жінок $0,59 \pm 0,61$ бала, загалом $0,47 \pm 0,66$ бала. У сфері соціальної підтримки друзів показник у чоловіків дорівнював $0,66 \pm 0,78$ бала, у жінок – $0,94 \pm 0,66$ бала, загалом – $0,79 \pm 0,74$ бала. У сфері соціальної підтримки значущих інших показник у чоловіків становив $0,40 \pm 0,66$ бала, у жінок – $0,73 \pm 0,78$ бала, загалом – $0,56 \pm 0,74$ бала.

Обговорення

Виявлені в дослідженні загальні закономірності щодо загалом більшої важкості психотичної симптоматики параноїдної шизофренії в чоловіків порівняно з жінками

узгоджуються з даними сучасної наукової літератури. Насамперед це стосується важкості негативної симптоматики, усі складові якої виявилися значущо вираженішими в чоловіків. Але не виявили статистично значущі відмінності між чоловіками та жінками за вираженістю галюцинаторної симптоматики, збудження, маячних ідей величі, підозрілості, ідей переслідування та ворожості. У більшості сучасних досліджень повідомляється про більшу вираженість у жінок, які хворі на шизофренію, афективної симптоматики депресивного та тривожного спектра. У здійсненому дослідженні також встановили вищі показники депресії та тривоги в жінок, однак статистичний аналіз із використанням сучасних непараметричних методів засвідчив статистичну недостовірність цих відмінностей. На наш погляд, поступове нівелювання гендерних відмінностей у клінічній симптоматичній параноїдної шизофренії може бути однією з ознак її патоморфозу, передусім зумовленого поширенням у вітчизняній психіатричній практиці сучасних антипсихотичних препаратів. У нашому дослідженні доведено вірогідно гірший рівень працездатності чоловіків порівняно з жінками, що узгоджується з даними сучасної наукової літератури, де більшу глибину соціальної дезадаптації чоловіків пов'язують із більш раннім початком у них захворювання. У здійсненому дослідженні показано, що ці закономірності

зберігаються за відсутності вірогідних відмінностей за тривалістю захворювання, а отже їх можна розглядати як одну із системних гендерних відмінностей параноїдної шизофренії. Виявлені кореляційні зв'язки між вираженістю симптоматики шизофренії та показниками непрацездатності дадуть змогу доповнити сучасні наукові уявлення про клініко-патогенетичні механізми параноїдної шизофренії.

Висновки

1. Дослідження дало змогу встановити ряд гендерних особливостей клініко-психопатологічної та соціально-психологічної феноменології параноїдної шизофренії в сучасних умовах.

2. Зміни, що домінують у клінічній картині параноїдної шизофренії: порушення загальної якості поведінки, хронічна параноїдна симптоматика та вербальні галюцинації. Симптоматика відчуження психічних процесів, маячна симптоматика, порушення мовлення, кататонічна поведінка та негативна симптоматика у чоловіків виражена більше, ніж у жінок.

3. Чоловікам притаманна більша вираженість маячення, розладів мислення, усього спектра негативної симптоматики, моторної загальмованості, зниження критичності до свого стану, порушень волі та завантаженості психічними переживаннями, а жінкам – соматичної заклопотаності, тривоги, почуття провини, напруженості, депресії і малокожливості.

4. Хворим на параноїдну шизофренію притаманні низькі показники працездатності та високий рівень дисфункції. У чоловіків визначили гірший стан функціонування за всіма сферами.

5. Виразність психопатологічної симптоматики шизофренії зворотно корелює з показниками працездатності, найтісніші кореляції виявили між вираженістю негативної симптоматики та порушеннями поведінки в нестандартних і складних ситуаціях і погіршенням соціальних контактів.

6. У жінок, які хворі на параноїдну шизофренію, виявили ознаки депресії легкого ступеня, а в чоловіків – субдепресивного стану.

7. Хворим на параноїдну шизофренію притаманні високі рівні особистісної та реактивної тривожності; рівень тривожності в чоловіків є вірогідно вищим, ніж у жінок.

8. Хворі на параноїдну шизофренію мають низькі показники самопочуття, активності та настрою; в чоловіків показники вірогідно нижчі за шкалами самопочуття та активності, а у жінок – за шкалою настрою.

9. Хворі на параноїдну шизофренію характеризуються низьким рівнем соціальної підтримки за сферами сім'ї, друзів і значущих інших; показники у чоловіків за всіма сферами є вірогідно гіршими, ніж у жінок.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з детальним вивченням окремих клініко-психопатологічних і соціально-психологічних чинників у хворих на параноїдну шизофренію, а також із розробленням сучасних методів лікування та реабілітації хворих на параноїдну шизофренію.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Марункевич Я. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, наркології та психотерапії з курсом післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Марункевич Я. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом последипломного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Marunkevych Ya. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the course of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2018

Список літератури

- [1] Parnas J. Disordered self in the schizophrenia spectrum: A clinical and research perspective / J. Parnas, M.G. Henriksen // *Harv Review of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 22. – P. 251–265.
- [2] Nordgaard J. Self-disorders, neurocognition, and rationality in schizophrenia: A preliminary study / J. Nordgaard, R. Revsbech, M.G. Henriksen // *Psychopathology*. – 2015. – Vol. 48. – P. 310–316.
- [3] Self-stigma and schizophrenia: a cross-sectional study / K. Vrbova, J. Prasko, M. Holubova, et al. // *Neuropsychiatric Diseases Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – Issue 24. – P. 3011–3020.
- [4] Braga R.J. Anxiety comorbidity in schizophrenia / R.J. Braga, G.P. Reynolds, S.G. Siris // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 210. – Issue 1. – P. 1–7.
- [5] Impact of social anxiety on social cognition and functioning in patients with recent-onset schizophrenia spectrum disorder / A.M. Achim, R. Ouellet, M.A. Lavoie, et al. // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 145. – Issue 1–3. – P. 75–81.
- [6] Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder / S. Young, D. Pfaff, K.E. Lewandowski, et al. // *Psychopathology*. – 2013. – Vol. 46. – Issue 3. – P. 176–185.
- [7] Insight, positive and negative symptoms, hope, depression, and self-stigma: a comprehensive model of mutual influences in schizophrenia spectrum disorders / B. Schrank, M. Amering, A.G. Hay, et al. // *Epidemiology Psychiatric Science*. – 2014. – Vol. 23. – Issue 3. – P. 271–279.
- [8] Eaton K.E. A Sex-Specified Effect of Obstetrical Complications in Symptoms of Schizophrenia / K.E. Eaton, B.J. Gallagher, B.J. Jones // *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 3. – P. 143–149.
- [9] Ceskova E. Importance of Gender in the Treatment of Schizophrenia / E. Ceskova, R. Prikyl // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2012. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 140–147.
- [10] Дзержинская Н.А. Гендерные различия показателей социальной потерь у больных параноидной шизофренией / Н.А. Дзержинская, В.А. Ломтева // *Архив психиатрии*. – 2016. – Т. 22. – №1(84). – С. 47–52.
- [11] Female Specific Association between NNMT Gene and Schizophrenia in a Han Chinese population / G. Wang, Y. Zhang, Z. Le, et al. // *International Journal of Medical Scientific*. – 2014. – Vol. 11. – Issue 12. – P. 1234–1239.
- [12] Бобровникова А.С. Гендерные различия развития шизофрении / А.С. Бобровникова, С.Ю. Тарасова, В.В. Якимова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2015. – №4. – С. 34.
- [13] Морванюк Г.В. Гендерний підхід до діагностики та лікуванні параноїдної шизофренії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н.: 14.01.16 / Г.В. Морванюк; ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». – Х., 2016. – 24 с.
- [14] Ханько А.В. Гендерные особенности адаптации к болезни у пациентов с первыми приступами параноидной шизофрении / А.В. Ханько // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. – 2014. – Т. 7. – №1. – С. 44–49.
- [15] Малеваная О.В. Реабилитация и социальное функционирование больных параноидной шизофренией / О.В. Малеваная, Н.Н. Петрова // *Тюменский медицинский журнал*. – 2012. – №3. – С. 10–11.

References

- [1] Parnas, J., & Henriksen, M. G. (2014). Disordered self in the schizophrenia spectrum: A clinical and research perspective. *Harv Review of Psychiatry*, 22, 251–265. doi: 10.1097/HRP.000000000000040.
- [2] Nordgaard, J., Revsbech, R., & Henriksen, M. G. (2015). Self-disorders, neurocognition, and rationality in schizophrenia: A preliminary study. *Psychopathology*, 48(5), 310–316. doi: 10.1159/000435892.
- [3] Vrbova, K., Prasko, J., Holubova, M., Kamaradova, D., Ociskova, M., Marackova, M., et al. (2016). Self-stigma and schizophrenia: a cross-sectional study. *Neuropsychiatric Diseases Treatment*, 12(24), 3011–3020. doi: 10.2147/NDT.S120298.
- [4] Braga, R. J., Reynolds, G. P., & Siris, S. G. (2013). Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(1), 1–7. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.030.
- [5] Achim, A. M., Ouellet, R., Lavoie, M. A., Vallières, C., Jackson, P. L., & Roy, M. A. (2013). Impact of social anxiety on social cognition and functioning in patients with recent-onset schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, 145(1–3), 75–81. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.012.
- [6] Young, S., Pfaff, D., Lewandowski, K. E., Ravichandran, C., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2013). Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychopathology*, 46(3), 176–85. doi: 10.1159/000339556.
- [7] Schrank, B., Amering, M., Hay, A. G., Weber, M., & Sibitz, I. (2014). Insight, positive and negative symptoms, hope, depression, and self-stigma: a comprehensive model of mutual influences in schizophrenia spectrum disorders. *Epidemiology Psychiatric Science*, 23(3), 271–9. doi: 10.1017/S2045796013000322.
- [8] Eaton, K. E., Gallagher, J. B., & Jones, B. J. (2014). Sex-Specified Effect of Obstetrical Complications in Symptoms of Schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 8(3), 143–148A. doi: 10.3371/CSRP.GAJO.030113.
- [9] Ceskova, E., & Prikryl, R. (2012). Importance of Gender in the Treatment of Schizophrenia. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 14(6), 140–147. doi: 10.4088/PCC.12m01407.
- [10] Dzeruzhinskaya, N., & Lomteva, V. (2016). Gendernye razlichiya pokazatelej social'nykh poter' u bol'nykh paranoidnoj shizofreniej [Gender differences were revealed in the social loss of patients with paranoid schizophrenia]. *Arkhiv psykhiatrii*, 1(84), 47–52. [in Russian].
- [11] Wang, G. X., Zhang, Y., Lv, Z. W., Sun, M., Wu, D., Chen, X. Y., & Wu, Y. M. (2014). Female Specific Association between NNMT Gene and Schizophrenia in a Han Chinese population. *International Journal of Medical Scientific*, 11(12), 1234–9. doi: 10.7150/ijms.9426.
- [12] Bobrovnikova, A. S., Tarasova, S. Yu., & Yakimova, V. V. (2015). Gendernye razlichiya razvitiya shizofrenii [Gender differences in schizophrenia]. *Vestnik novykh medicinskikh tehnologij*, 4, 34. [in Russian]. doi: 10.12737/16776.
- [13] Morvaniuk, H. V. (2016). *Hendernyi pidkhid v diahnostytsi ta likuvanni paranoidnoi shyzofrenii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [The gender approach in the diagnosis and treatment of paranoid schizophrenia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [14] Khanko, A. V. (2014). Gendernye osobennosti adaptatsii k bolezni u pacientov s pervymi pristupami paranoidnoj shizofrenii [Gender specific of adjustment to the disease among patients with first-episode of paranoid schizophrenia]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*, 7(1), 44–49. [in Russian].
- [15] Malevanaya, O. V., & Petrova, N. N. (2012). Reabilitatsiya i social'noe funkcionirovanie bol'nykh paranoidnoj shizofreniej [Rehabilitation and social functioning of patients with paranoid schizophrenia]. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*, 3, 10–11. [in Russian].

Кардиопротекторная активность и скрининг в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов

О. В. Джигалюк*¹, Г. И. Степанюк¹, К. П. Шабельник², С. И. Коваленко²,
О. С. Пашинская¹

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, амиодарон, мексидол, тиотриазолин.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 112–117

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155852

*E-mail: dovgalenko1@ukr.net

Кардиопротекция – перспективное направление терапии инфаркта миокарда, и поиск новых веществ с кардиопротективными свойствами остается актуальной задачей в фармакологии. *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны, обладающие противогипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным, противовоспалительным и др. свойствами, могут быть носителями кардиопротекторной активности.

Цель работы – установить наличие и степень кардиопротекторного эффекта в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов на модели острого экспериментального инфаркта миокарда при различных режимах введения в организм, установить зависимость «структура–действие», определить соединение-лидер, перспективное для углубленного изучения его фармакологических свойств.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 300 нелинейных крысах (самцы и самки) массой 180–220 г. Инфаркт миокарда моделировали путем диатермокоагуляции коронарной артерии. В 1 серии опытов исследуемые вещества и референс-препараты амиодарон, мексидол и тиотриазолин вводили в профилактическом, а во 2 серии – в лечебном режиме. Величину кардиопротекторного эффекта оценивали по показателю летальности животных.

Результаты. О наличии кардиопротекторной активности у изучаемых соединений, как и у препаратов сравнения, свидетельствовало снижение показателя летальности животных с инфарктом в критические периоды эксперимента относительно контроля. Наиболее эффективным оказалось соединение ПК-66: показатель летальности в критический период эксперимента составил 20 % против 54 % в контроле, то есть был меньше контрольного в 2,7 раза. По степени кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм исследуемые вещества можно расположить в такой ряд: ПК-66 = амиодарон ≥ мексидол ≥ тиотриазолин > ПК-32 = ПК-51. Кардиопротекция, признаки которой установлены у соединения ПК-66, хорошо сочетается с наличием у него центрального анальгетического и церебропротекторного эффектов, что позволяет думать о полифакторном влиянии данной субстанции. Можем констатировать оригинальность полученного вещества и его потенциальных свойств.

Выводы. *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны – носители кардиопротекторной активности. В наибольшей степени кардиопротекторные свойства присущи 4-(4-оксо-4*H*-хиназолин-3-ил)бензойной кислоте (соединение ПК-66). Полученные данные свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности соединения ПК-66.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, аміодарон, мексідол, тіотріазолін.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 112–117

Кардіопротекторна активність і скринінг у ряду *N*-заміщених хіназолін-4(3*H*)-онів

О. В. Джигалюк, Г. И. Степанюк, К. П. Шабельник, С. И. Коваленко, О. С. Пашинська

Кардіопротекція – перспективний напрям терапії інфаркту міокарда, пошук нових речовин із кардіопротективними властивостями залишається актуальним завданням у фармакології. *N*-заміщені хіназолін-4 (3*H*)-они, яким притаманні протигіпоксичні, антиоксидантні, ангиопротекторні, протизапальні та інші властивості, можуть бути носіями кардіопротекторної активності.

Мета роботи – визначити наявність і ступінь кардіопротекторного ефекту в ряду *N*-заміщених хіназолін-4(3*H*)-онів на моделі гострого експериментального інфаркту міокарда при різних режимах введення в організм, встановити залежність «структура – дія», виявити сполуку-лідера, перспективну для поглибленого вивчення його фармакологічних властивостей.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на 300 нелінійних щурах (самці та самки) масою 180–220 г. Інфаркт міокарда моделювали шляхом діатермокоагуляції коронарної артерії. В 1 серії дослідів речовини, які вивчали, та референс-препарати аміодарон, мексидол і тіотріазолін вводили у профілактичному, а у 2 серії – в лікувальному режимі. Величину кардіопротекторного ефекту оцінювали за показником летальності тварин.

Результати. Про наявність кардіопротекторної активності в досліджуваних сполуках, як і в препаратах-порівняння, свідчило зниження показника летальності тварин з інфарктом у критичні періоди експерименту щодо контролю. Найбільш ефективним виявилася сполука ПК-66: показник летальності у критичний період експерименту становив 20 % проти 54 % у контролі, тобто був менше контрольного у 2,7 раза. За ступенем кардіопротекторної дії при лікувальному введенні в організм досліджуваних речовин можна розташувати в такий ряд: ПК-66 = аміодарон ≥ мексидол ≥ тіотріазолін > ПК-32 = ПК-51. Кардіопротекція, ознаки якої виявлені у сполуки ПК-66, добре поєднується з наявністю у неї центрального анальгетичного та церебропротекторного ефектів, що дає змогу говорити про поліфакторний вплив цієї субстанції. Можемо констатувати оригінальність отриманої речовини та її потенційних властивостей.

Висновки. *N*-заміщені хіназолін-4 (3*H*)-они – носії кардіопротекторної активності. Найбільше кардіопротекторні властивості притаманні 4-(4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл) бензойної кислоти (сполука ПК-66). Результати свідчать про перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей і безпеки з'єднання ПК-66.

Cardioprotective activity and screening of *N*-substituted of quinazolin-4(3*H*)-ones

O. V. Dzhyaliuk, H. I. Stepaniuk, K. P. Shabelnyk, S. I. Kovalenko, O. S. Pashynska

Cardioprotection is a promising direction of therapy for myocardial infarction and the search for new substances with cardioprotective properties remains an urgent task in pharmacology. *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones, which are characterized by antihypoxic, antioxidant, angioprotective, anti-inflammatory, and others properties may have the cardioprotective activity.

The purpose of the study is to detect the presence and the degree of cardioprotective effect in a number of *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones in the model of acute experimental myocardial infarction in different modes of administration, to determine a "structure – action" dependence, to identify a leader compound promising for in-depth study of its pharmacological properties.

Materials and methods. 300 non-linear rats of both sexes, weighing 180–220 g, were used in this study. Myocardial infarction was modeled by diathermocoagulation of the coronary artery. In the 1st series of experiments, the studied substances and reference drugs amiodarone, mexidol and thiotriazoline were administered in the prophylactic, and in the 2nd series – in the therapeutic regimen. The cardioprotective effect size was estimated on the basis of the mortality rate of animals.

Results. The cardioprotective activity of both the test compounds and reference drugs was evidenced by a decrease in the mortality rate of animals with a heart attack in the critical periods of the experiment relative to the control. The PC-66 has been found to be the most effective: the mortality rate was 20 % versus 54 % of the control in the critical period of the experiment, that is, it was 2.7 times less than in the control. The test substances by the degree of cardioprotective effect in the course of therapeutic introduction into the body can be arranged in the following order: PC-66 = amiodarone ≥ mexidol ≥ thiotriazoline > PC-32 = PC-51. Cardioprotection, the signs of which were found in the PC-66 compound, are well combined with the presence of central analgesic and cerebroprotective effects, which suggests the multifactorial effects of this substance. We can state the originality of the resulting substance and its potential properties.

Conclusions. *N*-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones exhibit cardioprotective activity. 4-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-yl) benzoic acid (compound PC-66) displays cardioprotective properties the most. The obtained data testify to the prospects of the pharmacological properties and safety of the PC-66 compound in-depth study.

Key words:
myocardial infarction, amiodarone, mexidol, thiotriazolin.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (1), 112–117

Недостаточная эффективность и наличие побочных (отрицательных) реакций у современных кардиопротекторных средств побуждают к поиску новых молекул с указанным действием, перспективных для создания на их основе более эффективных и безопасных лекарственных препаратов [6,11,19]. Поиск новых лекарств проводится во всем мире и включает как изучение протективных свойств давно известных субстанций [4,14], так и исследование новых синтезированных веществ с потенциальной протекторной активностью [3,12]. По мнению многих исследователей [5,15], второй путь более перспективен в научно-практическом плане.

В этом аспекте привлекают внимание мало изученные *N*-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны и подобные им соединения, обладающие полифункциональными фармакологическими свойствами (анальгетическим, противовоспалительным, антигипоксическим, актопротекторным, стимулирующим влиянием на кровоснабжение сердца и мозга) [9,16–18], что дает основание

предполагать наличие у веществ этого класса защитного действия на ишемизированный миокард. Эта гипотеза послужила основанием для проведения исследования.

Для исследования взяты 10 соединений *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, синтезированных на кафедре органической и биоорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора С. И. Коваленко. Принципиальная структура исследуемых веществ представлена на рис. 1. В качестве референс-препаратов взяты амиодарон, мексидол и тиотриазолин, которые широко применяются при ишемической болезни сердца и являются эталонными или стандартными для лечения данной патологии [10,19].

Цель работы

Установить наличие и степень кардиопротекторного эффекта в ряду *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов

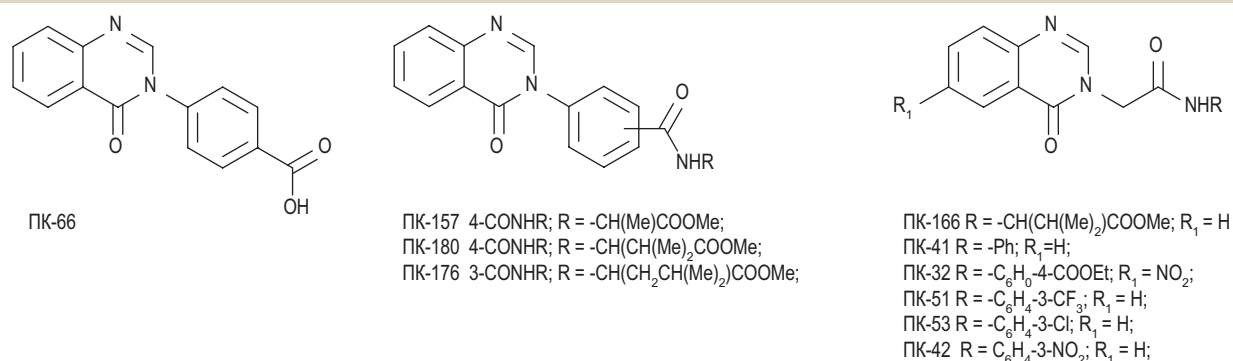


Рис. 1. Принципиальная структура *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-она.

на модели острого экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) при различных режимах введения в организм, установить зависимость «структура–действие», определить соединение-лидер, перспективное для углубленного изучения его фармакологических свойств.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 300 нелинейных крысах (самцы и самки) массой 180–220 г. ЭИМ моделировали путем диатермокоагуляции маргинальной ветви левой коронарной артерии по стандартизованному методу [7]. Для уточнения диагноза ИМ до и после манипуляции регистрировали ЭКГ во 2 стандартном отведении.

В первой серии опытов эффективность *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов изучали при их профилактическом введении группам ($n = 10$) животных в эмпирически взятой дозе 10 мг/кг внутривенно (в/вр). Референс-препараты амиодарон (КРКА, Словения), мексидол (Эллара, РФ) и тиотриазолин (Галичфарм, Украина) в дозах соответственно 10 мг/кг, 100 мг/кг и 100 мг/кг вводили аналогично. Все вещества и препараты сравнения вводили трижды перед моделированием ЭИМ с интервалом 24 часа. Контрольная группа крыс аналогично получала 0,9 % раствор NaCl (2 мл/кг массы тела). Степень кардиопротекторного действия изучаемых веществ оценивали по динамике величины показателя летальности животных в течение 72 часов после моделирования ЭИМ.

Все крысы находились в стандартных лабораторных условиях. Всех животных содержали в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (<https://rm.coe.int/168007a6a8>).

Во второй серии опытов у наиболее эффективных соединений первой серии защитное действие на ишемизированное сердце исследовали в условиях лечебного введения в организм. Лечение проводили 7 дней путем ежедневного в/вр введения группам крыс ($n = 15$) отдельно изучаемых соединений и референс-препаратов. В первый день вещества вводили дважды: первое введение тотчас после моделирования ЭИМ, второе – через 6 часов. Контрольная группа животных ($n = 50$) получала аналогично 0,9 % раствор NaCl. Эффективность терапии оценивали по показателю летальности в группах животных с ЭИМ через 4, 12, 24 и 48 часов, далее – на 4 и 8 день после моделирования патологического процесса.

Цифровые данные обрабатывали методом χ^2 , а при нулевом и 100 % значениях показателей вероятность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни в соответствии с современными рекомендациями [8]. Статистическая обработка полученных результатов проведена в лицензионном пакете Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J) с применением непараметрических методов оценки полученных результатов. Статистически значимыми считали изменения показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследования показали, что после моделирования диатермокоагуляционного ЭИМ у контрольных крыс

имело место прогрессирующее увеличение показателя летальности животных. Более половины (60 %) контрольных крыс с ЭИМ погибли через 4 часа после моделирования патологического процесса, что можно считать критическим периодом в развитии острой коронарной недостаточности (табл. 1). Это совпадает с данными других исследователей [13].

Профилактическое курсовое введение крысам *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, также как и отдельно амиодарона, мексидола и тиотриазолина способствовало снижению показателя летальности животных с ЭИМ в критический период эксперимента, что может быть признаком наличия у исследуемых соединений, как и у референс-препаратов, кардиопротекторного эффекта. Важно отметить, что в наибольшей мере указанный эффект проявился у 4-(4-оксо-4*H*-хиназолин-3-ил) бензойной кислоты (ПК-66, 10 мг/кг), под влиянием которой показатель летальности животных в критический период эксперимента установлен в 20 % против 60 % в контроле ($p \leq 0,05$). Структурная модификация соединения ПК-66 как путем введения по карбоксильной группе остатков метиловых эфиров аминокислот аланина (ПК-157), валина (ПК-180) и лейцина (ПК-176), так и перемещение карбоксамидной группы по фенольному фрагменту в положение 3 (ПК-176) не привела к усилению активности. Отмеченные соединения, хотя и содержат несколько пептидных связей и должны принимать участие в процессах регенерации, при ЭИМ увеличивали показатель летальности животных до 20–30 % по сравнению с ПК-66.

Дальнейшая направленная модификация структуры хиназолин-4(3*H*)-онов, а именно замена фенолкарбоксильного (ПК-66) или фенолкарбамидного (ПК-157, 180, 176) фрагментов в положении 3 на этилкарбамидный (ПК-166) или этилкарбанилидный (ПК-41, 32, 51, 53, 42) фрагменты, в некоторых случаях положительно сказывается на динамике выживаемости животных. Положительно на динамику летальности животных также сказывается модификация, направленная на введение нитрогруппы в положение 6 (ПК-32), что связано, вероятно, со структурным подобием этого соединения к блокаторам кальциевых каналов (нифедипин и др.). Важно, что соединение с лабораторным шифром ПК-32 снижало показатель летальности животных в критический период эксперимента на 30 %, против 60 % в контроле ($p \leq 0,05$).

Проведенная модификация показала, что кардиопротекторная активность в наибольшей мере характерна для соединений, которые имеют в положении 3 хиназолин-4(3*H*)-онов подобные структурные фрагменты, а именно фенолкарбоксильный (ПК-66) или этилкарбоксанилидный фрагменты (ПК-32), и существенно важно для последнего, наличие нитрогруппы в положении 6 молекулы.

Следовательно, лучше всего защитное действие на ишемизированное сердце проявилось при курсовом превентивном введении крысам с ЭИМ соединения ПК-66 – под его влиянием показатель летальности снизился относительно контроля в 3 раза. На фоне ПК-66 имело место увеличение продолжительности жизни крыс с ЭИМ после 72 часов эксперимента. По эффективности в критический период эксперимента (4 часа) ПК-66 при-

Таблица 1. Влияние *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов, амиодарона, мексидола и тиотриазолина при их профилактическом введении в организм на летальность (в %) крыс с ЭИМ (n = 10)

№ п/п	Условия опыта	Динамика летальности крыс (%) через						
		1 час	4 часа	8 часов	12 часов	24 часа	48 часов	72 часа
11	0,9 % NaCl (2 мл/кг)	40	60	70	70	80	90	90
12	ПК-66 (5 мг/кг, в/бр)	20	30*	40*	50	50*	60*	70
13	ПК-66 (10 мг/кг, в/бр)	10*	20*	20*	30*	40*	40*	50*
14	ПК-66 (15 мг/кг, в/бр)	20	40	40*	40*	60	60*	70
15	ПК-157 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	70	70	80	100
16	ПК-180 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	60	80	100	100
77	ПК-176 (10 мг/кг, в/бр)	20	40	50	60	60	80	100
88	ПК-166 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	60	60	70	70	90
99	ПВ-41 (10 мг/кг, в/бр)	30	50	50	60	60	80	100
110	ПК-32 (10 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	30*	40*	50*	70
111	ПК-51 (10 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	40*	60*	70*	70
112	ПК-53 (10 мг/кг, в/бр)	20	40	50	60	60	80	100
113	ПВ-42 (10 мг/кг, в/бр)	30	40	60	60	60	80	100
114	Амиодарон (10 мг/кг, в/бр)	20*	20*	20*	40*	50*	60*	60*
115	Мексидол (100 мг/кг, в/бр)	20	30*	30*	40*	50*	50*	60*
116	Тиотриазолин (100 мг/кг, в/бр)	20	40	40*	40*	50*	60*	60*

*: $p \leq 0,05$ относительно показателя животных контрольной группы.

Таблица 2. Влияние наиболее эффективных соединений на летальность (%) крыс с ЭИМ при лечебном введении в организм (n = 15–50)

Условия эксперимента	n	Динамика летальности (%) через					
		4 часа	12 часов	24 часа	48 часов	4 суток	8 суток
ЭИМ + 0,9 % NaCl (контр.)	50	40	54	58	70	70	80
ЭИМ + ПК-66 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	20*	26,7*	26,7*	40*	40*
ЭИМ + ПК-32 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	40*	40	40*	60	66,7
ЭИМ + ПК-51 (10 мг/кг, в/бр)	15	20*	40	46,7	46,7	66,7	73,3
ЭИМ + амиодарон (10 мг/кг, в/бр)	15	13,3*	20*	26,7*	40*	40*	40*
ЭИМ + мексидол (100 мг/кг, в/бр)	15	20*	26,7*	40	40*	40*	46,7*
ЭИМ + тиотриазолин (100 мг/кг, в/бр)	15	26,7*	26,7*	40*	40*	53,3*	53,3*

*: $p \leq 0,05$ относительно контроля.

равнялось к амиодарону и мексидолу, незначительно превосходя тиотриазолин ($p > 0,05$). Профилактическое применение ПК-66 как в большей (15 мг/кг в/бр), так и меньшей (5 мг/кг в/бр) дозах не привело к существенному снижению показателя летальности крыс с ЭИМ в критический период эксперимента (табл. 1). Это дает основание считать дозу 10 мг/кг в/бр оптимальной для ПК-66. У остальных исследуемых соединений, в частности ПК-53, ПК-176 и ПВ-42 кардиопротекторное действие было значительно слабее и статистически незначимым, а у других соединений этого ряда оно не проявилось в дозе 10 мг/кг в/бр.

Таким образом, при профилактическом введении изучаемых *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов крысам с ЭИМ наибольший по величине защитный эффект на сердце установлен у соединений с лабораторными шифрами ПК-32, ПК-51 и ПК-66. Именно эти вещества взяты для дальнейшего исследования кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм.

Во второй серии опытов установлено, что в контрольной группе животных более половины (27 из 50) крыс с ЭИМ, т. е. 54 % погибли на 12 ч наблюдения, что можно считать критическим периодом эксперимента. В конце исследования (8 день) показатель летальности в контроле составил 80 %. Лечение крыс с ЭИМ при помощи *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов с лабораторными шифрами ПК-32, ПК-51 и ПК-66, взятых в дозах

10 мг/кг в/бр, как и под влиянием референс-препаратов в тех же дозах, что и в первой серии опытов, сопровождалось снижением величины показателя летальности животных в критический период эксперимента, а заодно и увеличением продолжительности жизни крыс. Наиболее эффективным, как и в первой серии опытов, оказалось соединение ПК-66: под его действием показатель летальности в критический период эксперимента составил 20 % против 54 % в контроле, то есть был меньше контрольного в 2,7 раза. При этом по эффективности в указанный период эксперимента ПК-66 приравнивалось к амиодарону, незначительно превышая мексидол и тиотриазолин ($p > 0,05$). При этом защитное действие на ишемизированное сердце соединений ПК-32 и ПК-51 было вдвое меньше, чем у ПК-66. То есть по степени кардиопротекторного действия при лечебном введении в организм исследуемые вещества можно расположить в такой ряд: ПК-66 = амиодарон \geq мексидол \geq тиотриазолин $>$ ПК-32 = ПК-51 (табл. 2).

Обсуждение

Оценивая результаты исследования кардиопротекторного действия *N*-замещенных хиназолин-4(3*H*)-онов при ЭИМ как при профилактическом, так и при лечебном введении в организм, можно считать, что соединением-лидером является ПК-66 в оптимальной дозе

10 мг/кг в/бр. Именно в этой дозе данное соединение показало наибольшую степень защитного действия на крыс с ЭИМ в критические периоды эксперимента. При этом по величине кардиопротекторного эффекта в отмеченных условиях эксперимента ПК-66 в оптимальной дозе 10 мг/кг сопоставимо с амиодароном и мексидолом, незначительно превосходя тиотриазолин ($p > 0,05$) при превентивном введении в организм. Кардиопротекция, признаки которой установлены у соединения ПК-66, – перспективное направление терапии ишемической болезни сердца и соответствует современным направлениям фармакотерапии данной патологии [6]. Отмеченное свойство ПК-66 хорошо сочетается с наличием у него центрального анальгетического и церебропротекторного эффектов [18], что позволяет думать о полифакторном влиянии данной субстанции. Подобные эффекты доказаны и для сходных химических соединений, что, по мнению исследователей, указывает на их дальнейшую перспективность для изучения антиишемических свойств [16,17].

Сопоставляя полученные результаты со сходными экспериментальными работами [1,3,12], посвященными кардиопротекции, можем констатировать оригинальность полученного вещества и его потенциальных свойств. Также результаты нашего исследования сопоставляются с современными тенденциями в разработке новых терапевтических агентов для лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, в частности [5,15] с направленностью на синтез новых химических соединений с кардиопротективными свойствами.

Выводы

1. N-замещенные хиназолин-4(3H)-оны – носители кардиопротекторной активности.
2. В наибольшей степени кардиопротекторные свойства присущи 4-(4-оксо-4H-хиназолин-3-ил)бензойной кислоте (соединение ПК-66).
3. Полученные данные свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности соединения ПК-66.

Перспективы дальнейшего исследования. Изучение пригодности данной субстанции для создания нового лекарственного препарата для лечения ишемической болезни сердца.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Джигалюк О. В., аспирант каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Степанюк Г. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пашинская А. С., доцент каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Відомості про авторів:

Джигалюк О. В., аспірант каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Степанюк Г. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
 Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Пашинська О. С., доцент каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Information about authors:

Dzhyhaliuk O. V., Postgraduate Student, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Stepaniuk H. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Schabelnyk K. P., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kovalenko S. I., PhD, Dr. hab., Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Pashynska O. S., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 02.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список литературы

- [1] Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (MWELL Study) / A.A. Bavry, K.E. Park, C.Y. Choi, et al. // *Cardiology and Therapy*. – 2017. – Vol. 6. – Issue 1. – P. 81–88.
- [2] Experimental and early investigational drugs for angina pectoris / I.Y. Elgendy, D.E. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2016. – Vol. 25. – Issue 12. – P. 1413–1421.
- [3] Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential / Y. Feng, P.V. LoGrasso, O. Defert, et al. // *J Med Chem*. – 2016. – Vol. 59. – Issue 6. – P. 2269–300.
- [4] Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets / A. Fukushima, K. Milner, A. Gupta, et al. // *Curr Pharm Des*. – 2015. – Vol. 21. – Issue 25. – P. 3654–64.
- [5] Gupta A.K. Antagonist molecules in the treatment of angina / A.K. Gupta, D. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 14. – Issue 17. – P. 2323–2342.
- [6] Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart Cardiovascular research / D.J. Hausenloy, D. Garcia-Dorado, H.E. Bøtker, et al. // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – Issue 6. – P. 564–585.
- [7] Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S.R. Houser, K.B. Margulies, A.M. Murphy, et al. // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111. – Issue 1. – P. 131–150.
- [8] Moyé L. Statistical Methods for Cardiovascular Researchers / L. Moyé // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – Issue 3. – P. 439–453.
- [9] Effect of 5-R-Thio-Tetrazolo (1, 5-C)Quinazoline Derivatives on the Physical Performance in Different Types of Physical Exercise / O. Toziuk, O. Kryvoviaz, S. Kryvoviaz, et al. // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 11. – Issue 3. – S532–S535.
- [10] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction / P.T. O’Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – Issue 4. – P. e362–e425.

- [11] Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists / M. Neri, I. Riezzo, N. Pascale, et al. // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7018393.
- [12] Cardiovascular effects of a novel selective Rho kinase inhibitor, 2-(1H-indazole-5-yl)amino-4-methoxy-6-piperazine triazine (DW1865) / K.S. Oh, B.K. Oh, C.H. Park, et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 702. – Issue 1–3. – P. 218–26.
- [13] Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats / B.F. Polegato, M.F. Minicucci, P.S. Azevedo, et al. // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2016. – Vol. 106. – Issue 2. – P. 105–112.
- [14] Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease / M. Qintar, J.A. Spertus, K.L. Gosch, et al. // *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*. – 2016. – Vol. 2. – Issue 3. – P. 208–214.
- [15] Research advances in kinase enzymes and inhibitors for cardiovascular disease treatment / R. Shahin, O. Shaheen, F. El-Dahiyat, et al. // *Future Science OA*. – 2017. – Vol. 3. – Issue 4. – FSO204.
- [16] Design, synthesis and biological evaluation of steroidal tetrazoles as antiproliferative and antioxidant agents / M. Shamsuzzaman, A. Asif, A. Ali, et al. // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – Vol. 3. – Issue 11. – P. 1075–1080.
- [17] Complex copper compounds with pentaaminotetrazole are the new challenge in treatment and prevention of free-radical conditions / I. Shugalei, M. Ilyushin, V. Sokolova, et al. // *Chem. J. Moldova*. – 2013. – Vol. 8. – Issue 1. – P. 6–13.
- [18] Вплив похідних тетразоло[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, Н.Г. Черноіван, С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойніков // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2012. – Т. 7. – №4. – P. 81–85. [in Ukrainian].
- [19] Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization / J. Stirrup, A. Velasco, F.G. Hage, et al. // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2017. – Vol. 24. – Issue 3. – P. 1046–1053.
- [12] Oh, K. S., Oh, B. K., Park, C. H., Seo, H. W., Kang, N. S., Lee, J. H., et al. (2013) Cardiovascular effects of a novel selective Rho kinase inhibitor, 2-(1H-indazole-5-yl)amino-4-methoxy-6-piperazine triazine (DW1865). *Eur J Pharmacol*, 702(1–3), 218–26. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.027.
- [13] Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Gonçalves, A. F., Lima, A. F., Martinez, P. & F., Zornoff, L. A. M. (2016). Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(2), 105–112. doi: 10.5935/abc.20160015.
- [14] Qintar, M., Spertus, J. A., Gosch, K. L., Beltrame, J., Kureshi, F., Shafiq, A., & Arnold, S. V. (2016). Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*, 2(3), 208–214. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw016.
- [15] Shahin, R., Shaheen, O., El-Dahiyat, F., Habash, M., & Saf-four, S. (2017). Research advances in kinase enzymes and inhibitors for cardiovascular disease treatment. *Future Science OA*, 3(4), FSO204. doi: 10.4155/foa-2017-0010.
- [16] Shamsuzzaman, M. A., Ali, A., Mashrai, A., Khanam, H., Sherwani, M., & Owais, M. (2014) Design, synthesis and biological evaluation of steroidal tetrazoles as antiproliferative and antioxidant agents. *Eur. Chem. Bull.*, 3(11), 1075–1080.
- [17] Shugalei, I., Ilyushin, M., Sokolova, V., Dubjago, N., Bachurina, I., & Garabadzhiu, A. (2013) Complex copper compounds with pentaaminotetrazole are the new challenge in treatment and prevention of free-radical conditions. *Chem. J. Moldova*, 8(1), 6–13. dx.doi.org/10.19261/cjm.2013.08(1).01.
- [18] Stepanyuk, G. I., Tozyuk, O. Y., Chormoivan, N. G., Kovalenko, S. I., & Voskoboynik, O. Y. (2012) Vplyv pokhidnykh tetrazolo[1,5-s]khinazolinu na fizychnu vytrivalist shchuriv pry riznykh temperaturykh rezhymakh [Effect of tetrazolo[1,5-c]quinazoline derivatives on the rats physical endurance at different temperatures]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 7(4), 81–85. [in Ukrainian].
- [19] Stirrup, J., Velasco, A., Hage, F. G., & Reyes, E. (2017). Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(3), 1046–1053. doi: 10.1007/s12350-017-0811-5.

References

- [1] Bavry, A. A., Park, K. E., Choi, C. Y., Mahmoud, A. N., Wen, X., & Elgendy, I. Y. (2017). Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (IMWELL Study). *Cardiology and Therapy*, 6(1), 81–88. doi: http://doi.org/10.1007/s40119-016-0081-3.
- [2] Elgendy, I. Y., Winchester, D. E., & Pepine, C. J. (2016). Experimental and early investigational drugs for angina pectoris. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(12), 1413–1421. doi: 10.1080/13543784.2016.1254617.
- [3] Feng, Y., LoGrasso, P. V., Defert, O., & Li, R. (2016) Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. *J Med Chem.*, 59(6), 2269–300. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00683.
- [4] Fukushima, A., Milner, K., Gupta, A., & Lopaschuk, G. D. (2015) Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets. *Curr Pharm Des*, 21(25), 3654–64. doi: 10.2174/1381612821666150710150445.
- [5] Gupta, A. K., Winchester, D., & Pepine, C. J. (2013). Antagonist molecules in the treatment of angina. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(17), 2323–2342. doi: 10.1517/14656566.2013.834329.
- [6] Hausenloy, D. J., Garcia-Dorado, D., Botker, H. E., Davidson, S. M., Downey, J., Engel, F. B., et al. (2017). Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular research*, 113(6), 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049.
- [7] Houser, S. R., Margulies, K. B., Murphy, A. M., Spinale, F. G., Francis, G. S., Prabhu, S. D., et al. (2012). Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation Research*, 111(1), 131–150. doi: 10.1161/RES.0b013e3182582523.
- [8] Moyé, L. (2016). Statistical Methods for Cardiovascular Researchers *Circulation Research*, 118(3), 439–453. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306305.
- [9] Toziuk, O., Kryvoviaz, O., Kryvoviaz, S., Ivko, T., & Balicka O. (2017). Effect of 5-R-Thio-Tetrazolo (1, 5-C)Quinazoline Derivatives on the Physical Performance in Different Types of Physical Exercise. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 11(3). S532–S535. doi: http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1455.
- [10] O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E. Jr., Chung, M. K., de Lemos, J. A., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2013, 127(4), e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- [11] Neri, M., Riezzo, I., Pascale, N., Pomara, C., & Turillazzi, E. (2017). Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators of Inflammation*, 2017, 7018393. doi: 10.1155/2017/7018393.

Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств

И. Ф. Беленичев*¹, В. А. Визир¹, В. И. Мамчур², А. В. Курята²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро

Ключевые слова: тиотриазолин, фармакодинамика, кардиотонические свойства, клиническая эффективность.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 118–128

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856

*E-mail: i.belenichev1914@gmail.com

Цель работы – на основании анализа результатов экспериментальных и клинических исследований раскрыть фармакологическую характеристику тиотриазолина, показать особенности его терапевтического действия и преимущества перед другими метаболитотропными кардиопротекторами.

В результате анализа специализированной литературы установлено, что коллективом ученых на основе молекулы 1,2,4-триазола, отобранной среди более 1000 соединений, разработан и создан качественно новый инновационный препарат катионно-анионного действия – тиотриазолин, который является первым представителем класса метаболитотропных цито- и кардиопротекторов и проявляет противоишемические, кардиопротекторные, антиоксидантные, энерготропные, мембрано-протективные и иммуномодулирующие свойства. Препарат широко применяется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний органов зрения. Механизм действия тиотриазолина заключается в повышении экспрессии антиоксидантных ферментов, снижении концентрации свободных радикалов, активации компенсаторного малат-аспартатного шунта продукции энергии, нормализации работы цикла Кребса и иницировании Red/Oxi-зависимой экспрессии факторов транскрипции в условиях ишемии. На примере фармакодинамики и клинической эффективности тиотриазолина разработана современная концепция метаболитотропной кардиопротекции. Тиотриазолин относится к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества). Тиотриазолин уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии, нарушений ритма сердца, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, а также улучшает качество и продолжительность жизни (оценены с помощью Миннесотского опросника и Ноттингемского профиля здоровья) пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии). Применение тиотриазолина имеет и социальное значение, т. к. приводит к снижению летальности и инвалидизации больных с патологией сердечно-сосудистой системы, снижению слепоты после травмы, ожогов глаз, катаракты. Обозначена экономическая эффективность от применения тиотриазолина за счет сокращения времени пребывания больных с патологией сердечно-сосудистой системы в стационаре, снижения расходов государства на лечение и реабилитацию этой категории больных; применение препарата приводит к повышению работоспособности лиц, деятельность которых связана с повышенной нагрузкой на зрительный анализатор.

Ключові слова: тіотриазолін, фармакодинаміка, кардіотонічні засоби, клінічна ефективність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 118–128

Місце тіотриазоліну в галереї сучасних метаболітотропних лікарських засобів

І. Ф. Беленічев, В. А. Візір, В. Й. Мамчур, О. В. Курята

Мета роботи – на підставі аналізу результатів експериментальних і клінічних досліджень розкрити фармакологічну характеристику тіотриазоліну, показати особливості його терапевтичної дії та переваги перед іншими метаболітотропними кардіопротекторами.

У результаті аналізу фахової літератури встановлено: колективом учених на основі молекули 1,2,4-тріазолу, що відібрана серед понад 1000 сполук, розроблений і створений якісно новий інноваційний препарат катионно-аніонної дії – тіотриазолін, який є першим представником класу метаболітотропних цито- і кардіопротекторів і проявляє протиішемічні, кардіопротекторні, антиоксидантні, енерготропні, мембранопротективні та імуномодулювальні властивості. Препарат широко застосовують для лікування захворювань серцево-судинної системи, захворювань органів зору. Механізм дії тіотриазоліну полягає в підвищенні експресії антиоксидантних ферментів, зниженні концентрації вільних радикалів, активації компенсаторного малат-аспартатного шунта продукції енергії, нормалізації роботи циклу Кребса та ініціювання Red/Oxi-залежної експресії факторів транскрипції в умовах ішемії. На прикладі фармакодинаміки та клінічної ефективності тіотриазоліну розроблена сучасна концепція метаболітотропної кардіопротекції. Тіотриазолін належить до V класу токсичності (майже нетоксичні речовини). Тіотриазолін зменшує кількість і тривалість епізодів ішемії, порушень ритму серця, збільшує толерантність до фізичних навантажень, а також поліпшує якість і тривалість життя (оцінено за допомогою Мінесотського опитувальника і Ноттінгемського профілю здоров'я) пацієнтів із патологією серцево-судинної системи (стабільна стенокардія, інфаркт міокарда, постінфарктне ремоделивання міокарда, хронічна серцева недостатність, аритмії). Застосування тіотриазоліну має і соціальне значення, оскільки призводить до зниження летальності та інвалідації хворих із патологією серцево-судинної системи, зниження сліпоті після травми, опіків очей, катаракти. Визначена й економічна ефективність від застосування тіотриазоліну шляхом скорочення часу перебування хворих із патологією серцево-судинної системи у стаціонарі, зниження витрат держави на лікування та реабілітацію цієї категорії хворих; застосування препарату призводить до покращення працездатності осіб, діяльність яких пов'язана з підвищеним навантаженням на зоровий аналізатор.

Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines

I. F. Bielenichev, V. A. Vizir, V. Yo. Mamchur, O. V. Kuriata

We want to show pharmacological characterization of Tiotriazoline, based on results of tentative analysis and clinical research, also features of its therapeutic action and advantage over another metabolitotropic cardio protectors. As a result of the literary sources

analysis, we found out that the team of scientists led by professor I. A. Mazur had developed and created qualitatively new innovative medicine of cation-anionic action, namely Thiotriazolol, which is based on 1,2,4-triazole molecule and was selected among more than 1000 compounds. This drug is the first representative of the class of metabolotropic cyto- and cardioprotectors and it exhibits anti-ischemic, cardioprotective, antioxidant, energotropic, membrane-protective and immunomodulating properties and is widely used to treat diseases of the cardiovascular system and eye diseases. The mechanism of action of Thiotriazolol is to increase the expression of antioxidant enzymes, reduce the concentration of free radicals, activate a compensatory malate-aspartate shunt of energy production, normalize the work of the Krebs cycle, and initiate Red/Oxi-dependent expression of transcription factors in ischemia. Using the example of pharmacodynamics and clinical efficacy of Thiotriazolol, the modern concept of metabolotropic cardioprotection was further developed. Thiotriazolol belongs to V class of toxicity (practically non-toxic substances). Thiotriazolol reduces the number and duration of ischemia episodes, cardiac arrhythmias, increases tolerance to physical activity, and also improves the quality and lifetime (assessed using the Minnesota questionnaire and Nottingham health profile) of patients with cardiovascular pathology (stable angina, myocardial infarction, post infarction myocardial remodeling, chronic heart failure, arrhythmias). We can add that application of Thiotriazolol have social value because it leads to the decrease in mortality and disability of patients with pathology of the cardiovascular system, also decrease in blindness after injury, eye burns, cataracts. The economic efficiency from the Thiotriazolol use is also indicated by reducing the time spent by patients with pathology of the cardiovascular system in the hospital, as a result reducing the state's expenses for the treatment and rehabilitation of this category of patients; also by increase the efficiency of persons whose activities are associated with increased load on the visual analyzer.

Key words:

Thiotriazolol, pharmacodynamics, harmlessness, cardioprotective agents, clinical effectiveness.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 118-128

Начало тысячелетия ознаменовалось значительным распространением сердечно-сосудистых заболеваний, занявших 2–3 место в структуре смертности промышленно развитых стран. Хроническая сердечная недостаточность – одно из грозных осложнений, смертность от которого у больных с сердечно-сосудистой патологией колеблется от 10 % до 50 %. Лидирующее место среди причин развития сердечной недостаточности занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и одно из ее грозных проявлений – инфаркт миокарда [2,4,20]. При ишемии миокарда изменяется биохимизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы, снижается эффективность функционирования клеток, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности работы сердца в целом. Прогрессирование ишемии неизбежно приводит к необратимому повреждению и гибели клеток – развитию инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям ритма и проводимости сердца. Лекарственные препараты, которые способны прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией, и объединенные названием «метаболические кардиопротекторы», оказывают защитное действие на миокард и имеют несомненные перспективы в клинической практике [8,9,25]. По мнению многих экспертов, одним из лидеров в данном направлении является оригинальный отечественный препарат тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), который был разработан в НПО «Фарматрон» в тесном сотрудничестве с фармацевтическими предприятиями, а также с рядом научно-исследовательских институтов и вузов Украины.

Цель работы

На основании анализа результатов экспериментального и клинического исследования раскрыть фармакологическую характеристику тиотриазолина, показать особенности его терапевтического действия и преимущества перед другими метаболитотропными кардиопротекторами.

Тиотриазолин стал первым отечественным украинским оригинальным препаратом. Сейчас Тиотриазолин и его лекарственные формы выпускают фармацевтические производители, имеющие соответствующие

лицензии и сертификаты соответствия условий GMP: ДП «Завод химических реактивов» НТК «Институт монокристаллов» НАНУ (субстанция), корпорация «Артериум» (2,5 % раствор для парентерального применения, таблетки), ООО Опытный завод ГЦНЛС (глазные капли), ЧАО «Лекхим-Харьков» (суппозитории).

История создания тиотриазолина начинается с 1960-х годов. Тогда на кафедре фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета совместно с кафедрами медико-биологического профиля (фармакологии, патологической и нормальной физиологии, микробиологии) велся целенаправленный поиск новых биологически активных веществ, было синтезировано более 10 тысяч новых производных 1,2,4-триазола. В результате этого поиска в качестве потенциального лекарственного препарата обнаружили вещество, которое в дальнейшем получило название тиотриазолин. Доклинические исследования, выполненные согласно требованиям Фармакологического комитета МЗ СССР и Государственного экспертного центра МЗ Украины, показали: тиотриазолин проявляет высокие антиоксидантные, противоишемические, кардиопротективные и противогипоксические свойства, по силе которых превосходит референс-препараты. В изучении фармако-токсикологических свойств тиотриазолина принимали участие коллективы кафедр медико-биологического профиля Запорожского государственного медицинского университета, Днепрпетровской государственной медицинской академии, Национального медицинского университета им. А. Богомольца, Института фармакологии и токсикологии АМНУ, Национального фармацевтического университета, Луганского государственного медицинского университета. С 1984 по 1994 г. проведен целый комплекс доклинических исследований тиотриазолина в лабораториях, аттестованных ГЭЦ МЗ Украины. Установлено, что тиотриазолин обладает низкой токсичностью при различных путях введения четырем видам животных, т. е. препарат относится к V классу токсичности [11] (практически нетоксичные вещества) (табл. 1).

При проведении доклинических исследований определена ED_{50} тиотриазолина при различных путях введения (табл. 2).

Тиотриазолин не проявляет кумулятивных свойств, не обладает кожнораздражающим действием на

Таблица 1. Показатели острой токсичности тиотриазолина (ЛД₅₀, мг/кг)

Путь введения	мыши	крысы	собаки	кролики
Внутрижелудочно	6500	10300	–	–
Внутривенно	–	890	свыше 3000	свыше 2000
Внутримышечно	2350	5150	–	2500

Таблица 2. ЕД₅₀ (мг/кг) тиотриазолина при изучении кардиопротективного и противоишемического действия в эксперименте

Путь введения	крысы	собаки	кролики
Внутрижелудочно	100	–	100
Внутривенно	50	25	25
Внутримышечно	100	–	–

неповрежденную кожу, местнораздражающим действием на неповрежденную слизистую оболочку глаза, не вызывает аллергических реакций, не имеет ulcerогенного и иммунотоксического действий. Работами на основании токсикологического анализа, комплексных поведенческих, физиологических и биохимических исследований, а также патоморфологической оценки состояния внутренних органов белых крыс и собак установлено, что внутрибрюшинное, внутривенное и внутрижелудочное введение тиотриазолина в терапевтической (50–100 мг/кг), промежуточной (250–500 мг/кг) и субтоксической (500–1000 мг/кг) дозах в течение 90 и 180 суток не вызывает структурных изменений, не приводит к возникновению дистрофических и гемодинамических нарушений, а также к развитию деструктивных реакций в исследованных тканях животных. Введение препарата не вызывает необратимых изменений биохимических показателей функционального состояния печени и почек [11]. Исследованиями установлено, что тиотриазолин не проявляет тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного и канцерогенного действий [12,13].

Разработаны и изучены на доклиническом этапе такие лекарственные формы тиотриазолина: растворы для парентерального применения от 1 % до 5 % (широко применяется 2,5 % раствор, показана нецелесообразность создания 5 % раствора для инъекций тиотриазолина вследствие проявлений раздражающего действия данной лекарственной формы при внутримышечном введении животным), глазные капли, мазь и таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г.

В это же время уточнялся механизм действия и цепь химического превращения в организме. В результате исследований доказаны безвредность и высокая эффективность препарата, его кардиопротективные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противоишемические и антиаритмические свойства, а также его положительное воздействие на функцию печени. Установлен механизм фармакологического действия тиотриазолина. Отмечено, что основной механизм политропного органопротективного действия тиотриазолина – антиоксидантный. Практически все заболевания сопровождаются развитием оксидативного стресса в органах и тканях. При этом происходит образование большого количества активных форм кислорода (АФК) и монооксида азота, свободных радикалов и продуктов перекисидации липидов и белков. Избыток АФК и NO в

условиях антиоксидантной недостаточности приводит к окислительной модификации липидов, нуклеиновых кислот и белков. Окислительная модификация белковых фрагментов рецепторов, ионных каналов, синаптических структур нейрона приводит к нарушению генерации, образования, проводимости нервного импульса, нарушает синаптическую передачу и, как следствие, приводит к ухудшению функции клеток. Известно также, что под действием АФК в клетке происходит активация экспрессии редокс-чувствительных генов, одни из которых необходимы для защиты клеток от токсических эффектов окислительного стресса, а другие, при избытке АФК, инициируют апоптоз. В развитие многих заболеваний большой вклад вносит также такое патогенетическое звено, как ишемия. Ее прямое следствие – нарушение кислородного режима тканей, резкое снижение аэробной продукции АТФ и его дефицит, активация анаэробного гликолиза и формирование метаболического лактат-ацидоза, смещение pH в кислую сторону, что приводит к снижению активности ферментов и активации многих патохимических реакций. Энергодефицит тормозит работу синапсов, ионных каналов, повышается пассивная проницаемость мембран для Ca⁺⁺. В дальнейшем формируется вторичная митохондриальная дисфункция, и митохондрии из «электростанций клетки», вырабатывающих АТФ, превращаются в источники АФК и проапоптотических белков. Гипоксия, ишемия, воспаление приводят к оксидативному стрессу, вторичной митохондриальной дисфункции, энергодефициту и лактат-ацидозу в клетке. Это ведет к повреждению мембран клеток и клеточных органелл АФК свободными радикалами и продуктами перекисидации, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции и гибели клеток по типу апоптоза или даже некроза. Механизм антиоксидантного действия тиотриазолина обусловлен также наличием в его структуре тиоловой группы, обладающей высокими восстановительными и антиоксидантными свойствами. Тиольная группа в структуре тиотриазолина является ловушкой для АФК и свободных радикалов, а также может регулировать окисление/восстановление тиольных групп митохондриальной поры и тормозить формирование митохондриальной дисфункции, энергодефицита и апоптоза.

Основные эффекты тиотриазолина:

1. *антиоксидантный эффект* представлен двумя механизмами: прямой – переводит свободные радикалы кислорода и АФК в неактивное состояние; непрямой – реактивирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу) и защищает от «перерасхода» эндогенные антиоксиданты (а-токоферол и глутатион) [14, 18,25,27,28];

2. *противоишемический и энерготропный* – усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий и повышает утилизацию глюкозы, свободных жирных кислот, гликогена в клетках, ограничивает малопродуктивный анаэробный гликолиз и предотвращает развитие лактоацидоза в клетках, нормализует работу ферментов цикла Кребса, а в условиях субтотальной ишемии активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт энергии (более продуктивный и безопасный, чем анаэробный гликолиз) [7–9,14,15,25,27–29];

3. *мембраностабилизирующий* – сохраняет целостность мембран клеток, защищает фосфолипиды мембран от перекисного окисления, нормализует трансмембранные процессы, сохраняет пороговую чувствительность мембранных рецепторов [1, 14, 27, 28];

4. *противовоспалительный* – снижает содержание циркулирующих иммунных и иммуномодулирующих комплексов, ограничивает выброс ими медиаторов воспаления, снижает экспрессию провоспалительного цитокина IL-1b, стабилизирует мембраны базофилов, тучных клеток и эозинофилов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, повышает уровень интерферона [25, 27];

5. *репаративный* – стимулирует регенерацию эпителия, восстанавливает микроциркуляторное русло, активирует белоксинтетические процессы [8, 10, 25, 27];

6. *антиапоптотический* – тормозит NO-зависимые механизмы апоптоза, повышает уровень антиапоптотического белка bcl-2 [1, 25–27].

За период 1988–2018 гг. ряд авторов подробно изучили антиоксидантное действие тиотриазолина: активирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион-пероксидазу), способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта (α -токоферола), нормализует тиол-дисульфидную систему и повышает уровень восстановленного глутатиона, тормозит окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, снижая образование маркерных продуктов этих процессов (нитротирозина, 8-гидроксигуанина, карбонилированных белков и малонового диальдегида). По силе антиоксидантного действия тиотриазолин достоверно превосходит в несколько раз такой природный антиоксидант, как α -токоферол, а также известные синтетические антиоксиданты – дибунол (ионол), эмоксипин, мексидол, ацетилцистеин. Исследованиями *in vitro* показано, что тиотриазолин в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} М снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ONOO $^-$). Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря тому, что в его структуре содержится тиольная группа, придающая всей молекуле высокие восстановительные свойства и способная принимать от АФК электроны. В результате сера в тиольной группе переходит с двух- до четырехвалентного состояния. Тиотриазолин уменьшает образование АФК в биоэнергетических реакциях в митохондриях, а также в ксантиноксидазной реакции. Наиболее изучено протективное действие тиотриазолина в отношении сульфгидрильных групп цистеиновых и метиониновых фрагментов белковых молекул. Тиотриазолин конкурирует с этими структурами за супероксидрадикал, в результате чего предотвращает как обратимую, так и необратимую их модификацию.

Более значимое по эффективности действие тиотриазолина реализуется в отношении необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко подвергаются окислению. Оказывая тормозящее воздействие на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов

белковых молекул, тиотриазолин нормализует сдвиги ред-окс-регуляции в условиях оксидативного стресса. Прежде всего, тиотриазолин предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передачу клеточного сигнала через рецепторно-ионноформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран. Опытами *in vitro* при моделировании оксидативного и нитрозирующего стресса реактивом Фентона и избытком нитропруссиды установлено, что тиотриазолин в концентрациях 10^{-5} – 10^{-7} М препятствует окислению цистеина и образованию цистеинсульфоксида, а также тормозит образование нитротирозина. Исходя из этого, можно полагать, что тиотриазолин препятствует необратимой инактивации фактора транскрипции NF- κ B, защищая от избытка АФК чувствительные остатки цистеина – Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах. Кроме того, тиотриазолин может участвовать в восстановлении этих групп при обратимой инактивации, принимая на себя роль Redox Faktor-1. Тормозя окислительную инактивацию фактора транскрипции NF- κ B при избытке АФК, тиотриазолин, возможно, усиливает активацию экспрессии редокс-чувствительных генов, которые необходимы для защиты клеток от токсических эффектов оксидативного стресса. Среди этих генов есть те, которые отвечают за синтез супероксиддисмутазы. Подобное утверждение нашло отражение в исследованиях, где убедительно показано влияние тиотриазолина на повышение активности супероксиддисмутазы в условиях ишемии и при других экстремальных состояниях организма.

Установлено, что тиотриазолин обладает антиапоптотическим действием. Выдвинуто предположение о тесной взаимосвязи подобного эффекта с антиоксидантным действием препарата [1, 27, 28]. По всей видимости, способность тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие посредством как прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и активирующего воздействия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, описанного ранее, способствует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный в условиях избытка АФК и монооксида азота. Тиотриазолин, уменьшая накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, возможно, тормозит MAP-киназный каскад проапоптотической системы JNK, снижая иницирование апоптоза. Кроме того, тиотриазолин повышает экспрессию антиапоптотического белка bcl-2. Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикал и пероксинитрит) как за счет прямого взаимодействия с ними, так и за счет торможения путей их образования, данный препарат снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (АО-ферментов, рецепторов, ферментов энергетического метаболизма).

Также тиотриазолин сохраняет тиол-дисульфидное равновесие в системе ред-окс регуляции, способствуя усилению синтеза факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям (АО-ферменты, факторы транскрипции, белки транспортной

системы). Установлено, что тиотриазолин регулирует АФК и NO-зависимые механизмы инициации апоптоза и рака не только за счет своих антиоксидантных свойств, но и за счет поддержания экспрессии bcl-2 на физиологическом уровне. Известно, что гиперэкспрессия этого белка может инициировать злокачественные новообразования, а дефицит – апоптоз.

Известно, что тиотриазолин тормозит окислительную модификацию нуклеиновых кислот, активация которой приводит к мутациям и раку. Об этом свидетельствует снижение 8-гидроксигуанина – маркера окислительной модификации нуклеиновых кислот под действием тиотриазолина при моделировании патологических состояний ишемического и токсического генеза. Антиоксидантный механизм действия тиотриазолина обеспечивает ему и умеренный фибринолитический эффект. Так, тиотриазолин уменьшает образование промежуточных и конечных продуктов окислительной модификации липидов и белков, которые принимают участие в формировании тромбоза как в норме, так и при ишемии миокарда. Тиотриазолин тормозит гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), пероксинитрита, кислородных радикалов, пероксидов, эпоксидов, альдегидов липопероксидов арахидоновой кислоты), которые вызывают расслабление гладкомышечных клеток стенок сосудов и замедление кровотока в результате опосредованной активации гуанилатциклазы, что способствует формированию тромба. Также при ишемии миокарда тиотриазолин значительно повышает активность глутатионпероксидазы в тромбоцитах, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что, вероятно, приводит к уменьшению в крови уровня тромбоксанов, участвующих в тромбообразовании. Не исключается влияние тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена.

Достаточно подробно изучен механизм энерготропного механизма тиотриазолина. В 1983–1995 гг. в результате изучения механизма действия тиотриазолина на кафедре фармакологии Запорожского государственного медицинского университета под руководством В. В. Дунаева установлено, что в основе эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный фонд АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбонном участке и влияния на активацию дикарбонного участка) и, тем самым, стабилизировать энергетический метаболизм клетки [8]. В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшает гиперпродукцию лактата и снижает явления некомпенсированного лактат-ацидоза и его прооксидантного действия. Тиотриазолин в условиях ишемии приводит к повышению содержания уровня АТФ на фоне увеличения фонда АДФ и, что принципиально важно, снижения уровня АМФ. Ключевую роль в энергообеспечении кле-

ток играют митохондрии. Установлено, что тиотриазолин обладает значительными митопротективными свойствами в условиях церебральной ишемии, алкогольной болезни, ХСН и токсического поражения печени [2,8,29]. Так, тиотриазолин регулирует скорость открытия циклоспорин-А-зависимой поры, сохраняет заряд мембраны митохондрии, а также увеличивает внутримитохондриальную концентрацию белка теплового шока – HSP₇₀, выполняющего роль шаперона и эндогенного цито- и органопротектора. Вероятнее всего, один из механизмов защитного действия тиотриазолина в условиях ишемии реализуется посредством активации малат-аспартатного челночного механизма, обеспечивающего протонами электронно-транспортную цепь. Компенсаторное наращивание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (пируватдегидрогеназная реакция), который при ишемии используется для синтеза свободных жирных кислот. Активация малат-аспартатного механизма под действием тиотриазолина способствует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза липидов. В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот и способствует их утилизации, повышает уровень РНК, активирует процессы протеинсинтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, обеспечивающих перестройку метаболизма ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и гиперпродукции АФК.

В 2009 г. на базе Нижегородской государственной медицинской академии РФ под руководством профессора И. В. Мухиной проведено внешнее независимое слепое исследование специфической активности тиотриазолина [15]. Подтверждено антиоксидантное, противоишемическое и энерготропное действие препарата, впервые изученное в Запорожье. Установлено: тиотриазолин – это единственный препарат, активирующий превращение лактата в пируват в условиях острой ишемии миокарда. Для того, чтобы глюкоза вступила в цикл Кребса и образовалась АТФ, необходимо наличие молекулы пирувата. Антагонистом пирувата в клетке является лактат (если мало пирувата, то много лактата и наоборот). Тиотриазолин стимулирует лактатдегидрогеназу в направлении образования пирувата из лактата, что, во-первых, устраняет лактат-ацидоз и нормализует внутриклеточный pH, во-вторых, стимулирует работу цикла Кребса за счет увеличения количества пирувата. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказано, что тиотриазолин по эффективности превосходит широко применяемые отечественные и, что особенно важно, зарубежные аналоги; это позволяет снизить затраты государства на импорт лекарственной продукции. Так, тиотриазолин по силе противоишемического и энерготропного действия превосходит такие аналоги, как милдронат, L-карнитин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавин, янговит, митомин, коэнзим Q₁₀, а по силе антиоксидантного действия превосходит такие аналоги, как мексидол, эмоксипин, селеназу, глутатион, троллокс. Глазные капли тиотриазолин по силе ранозаживляющего, противовоспалительного действия, а также по эффективности превосходят такие лекарственные

аналоги, как катахром, квинакс, тауфон, витафакол, вицеин, сенкаталин, адгелон, этаден.

Таким образом, в результате доклинических исследований в объеме, соответствующем требованиям ФК МЗ СССР и ГФЦ МЗ Украины, установлено: тиотриазолин обладает выраженными кардиопротективными, антиоксидантными, противоишемическими и ранозаживляющими свойствами, по силе превосходящими действие референс-препаратов, а также высоким профилем безопасности.

После проведенных исследований Фармакологическим комитетом МЗ СССР, а затем ГФЦ МЗ Украины разрешено проведение клинических испытаний на базе медицинских вузов Ленинграда, Харькова, Донецка, Киева, Запорожья.

Большой интерес представляют фундаментальные работы академика НАН и НАМН Украины, проф. А. Д. Визира, в которых впервые показана высокая эффективность применения тиотриазолина при лечении стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и хронической недостаточности кровообращения [24,25]. Профессор И. К. Следзевская и соавт. установили, что тиотриазолин на фоне базисной терапии способствовал более быстрому регрессу болевого синдрома, оказывал стабилизирующий эффект на зону инфаркта миокарда и предотвращал развитие отягощенного течения инфаркта миокарда и рецидивов. Одновременно профессор В. А. Бобров и профессор Б. Н. Безбородько установили способность препарата предупреждать развитие левожелудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда [3]. Профессор С. Н. Поливода и соавт. доказали эффективность тиотриазолина у больных постинфарктной стенокардией (стенокардия покоя в раннем постинфарктном периоде – через 10–14 дней после возникновения инфаркта миокарда) [17]. Изучена эффективность антиангинальной терапии в сочетании с тиотриазолином у больных пожилого возраста. Все исследуемые показатели сравнивали с идентичными параметрами лиц контрольной группы, в лечении которых применялись лишь базисные средства. При исследовании электрокардиографии оказалось, что все изучаемые показатели, характеризующие степень выраженности ишемии миокарда у больных, леченных тиотриазолином, имели положительную динамику по сравнению с контрольной группой.

В клинических исследованиях показано положительное влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с ИБС. Тиотриазолин заметно снижал общее периферическое сопротивление сосудов, достоверно увеличивал объем сердечного выброса с прогрессивным снижением расхода энергии миокардом. Наряду с этим, в группе пациентов, получавших тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в НМУ им. А. А. Богомольца (Киев) проведена оценка клинической эффективности тиотриазолина в сравнении с плацебо у 292 пациентов со стабильной стенокардией ФК II–III. В сравнении с плацебо, в группе тиотриазолина среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на

46,32 %, в контрольной группе – на 33,24 % (различие достоверно). Среднее количество эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 6,58 в исходном состоянии до 4,85 на заключительном визите в основной группе, с 4,74 до 3,90 в контрольной, относительное уменьшение составило 26,36 % в основной группе и 17,32 % в контрольной ($p = 0,008$). Доля пациентов с достаточной эффективностью в основной группе составила 42 % (95 % ДИ: 34,65–51,05 %), а в контрольной группе – 25 % (95 % ДИ: 18,62–33,12 %) ($p = 0,003$) [20,21].

Исследования, проведенные в Республике Беларусь [5,6], при остром коронарном синдроме (ОКС) показали, что тиотриазолин в парентеральной форме может назначаться с первого дня заболевания. Происходило достоверное снижение смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление сократительной функции миокарда. По итогам работы препарат включен в рекомендации МЗ Республики Беларусь по лечению пациентов с ОКС.

Особого внимания заслуживает исследование с участием 8298 пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе 5700 пациентов с различными вариантами ИБС. Целью работы стала оценка не только влияния эффективности тиотриазолина в амбулаторных условиях, но и изменения качества жизни. Доказанные эффекты тиотриазолина – это достоверное уменьшение числа желудочковых аритмий и коррекция нарушений ритма (экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла). Препарат имеет точку приложения и при миокардиодистрофиях, т. к. работает в условиях и недостатка, и достаточного количества O_2 . Кроме того, он улучшает метаболизм не только кардиомиоцита, но и клеток ЦНС, печени и т. д. Важно, что тиотриазолин благоприятно влиял на качество жизни, оцененное по классической методике с помощью Миннесотского опросника и Ноттингемского профиля здоровья: улучшение интегральных показателей качества жизни, увеличение показателей физической активности и повышение эмоционального фона.

Результаты последнего исследования по тиотриазолину, которое проходило в клинических центрах Украины (Запорожский государственный медицинский университет, Днепропетровская государственная медицинская академия, Институт кардиологии АМНУ им. Н. Стражеско), а также в Российской Федерации и Республике Беларусь – это основные результаты международного клинического исследования по оценке эффективности и переносимости лекарственных средств тиотриазолин (таблетки) и триметазидин-ратиофарм (таблетки) пациентами с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Исследование выполнено корректно по всем критериям GCP (всего 110 человек). При анализе результатов показано, что по эффективности препарат тиотриазолин не уступает препарату триметазидин – по критерию «увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 мин и более». Установлено достоверное снижение количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения

(8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. Таким образом, результаты многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о целесообразности включения тиотриазолина в комплексное лечение пациентов как с острым коронарным синдромом, так и с ИБС. Тиотриазолин улучшает клиническое течение заболевания, снижая количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а значит улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Также изучению роли метаболической терапии тиотриазолином в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом посвящен ряд работ, проведенных В. К. Ташук и соавт. [23]. В рандомизированном исследовании с участием 100 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, в котором участники основной группы ($n = 50$) получали стандартную терапию и тиотриазолин по схеме с 1 по 7 день – по 2 мл (100 мг) в/в 3 р/д, с 8 по 14 – по 4 мл в/м 2 р/д, показано очевидное превосходство включения тиотриазолина в комплексную терапию острого коронарного синдрома в сравнении с базисным лечением. По всем основным параметрам, характеризующим работу сердца и включенным в анализ эффективности, отмечена положительная динамика: увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов сердца, уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда и количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца. Позитивный эффект по шкале эффективности зафиксирован у 84 % пациентов, получавших комплексную терапию с включением тиотриазолина, и лишь у 54 % больных контрольной группы. Средняя оценка эффективности лечения по 3-балльной шкале составила 1,66 и 0,74 балла соответственно. Оценка безопасности тиотриазолина продемонстрировала хорошую переносимость препарата и отсутствие негативного влияния на жизненно важные функции, лабораторные показатели общего анализа крови, мочи и биохимических анализов крови.

В 2015 г. проведен метаанализ эффективности и безопасности применения тиотриазолина в лечении острого коронарного синдрома, включающий 33 исследования и 495 пациентов с данной патологией. При оценке изменений в результатах инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрическая проба) после курса терапии тиотриазолином отмечена положительная динамика по всем исследуемым показателям. В сравнении с исходными данными на ЭхоКГ отмечено увеличение фракции выброса на 10,7 % и уменьшение КСО на 9,2 %. Установлена существенная позитивная динамика ЭКГ: уменьшение количества эпизодов ишемии на 69,2 % и ее продолжительности на 51,5 %. Следует отметить благоприятное воздействие проведенной терапии на наличие и выраженность различных нарушений ритма у обследованных пациентов: суточное количество наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца сократилось на 42,5 % и 18,7 % соответственно, что свидетельствует о значительном улучшении электрофизиологических

параметров миокарда. По данным теста 6-минутной ходьбы, дистанция в основной группе увеличилась на 49,9 %. Авторы метаанализа пришли к выводу, что включение тиотриазолина в комплексную терапию пациентов, страдающих острым коронарным синдромом, значительно повышает ее эффективность, уменьшая количество и продолжительность эпизодов ишемии, нарушений ритма сердца и увеличивая толерантность к физическим нагрузкам [24]. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. Так, в ходе проведения КИ тиотриазолина установлено, что процент побочных эффектов составлял около 3 %, и они не носили характер серьезных (легкие и умеренные) и не были связаны с приемом препарата [17–19].

В работе [7] показана высокая эффективность применения тиотриазолина при лечении сосудистой патологии глаза – транссудативных форм центральных хориоретинальных дистрофий. Л. Э. Саржевской и Е. Н. Буяновой получены хорошие результаты при лечении тиотриазолином ожогов роговицы, сетчатки и при травме глаза по сравнению с ранее применяемой терапией. Эти исследования послужили основой для создания новой лекарственной формы тиотриазолина – 1,0 % глазных капель, которые широко используют в офтальмологии. Исследованиями Л. Н. Боярской (240 детей в возрасте от 4 до 15 лет) показано, что при включении Тиотриазолина в комплексное лечение детей с функциональной патологией сердечно-сосудистой системы улучшение состояния достигается в более короткие сроки и дает хорошие отдаленные результаты [25].

Многочисленными экспериментальными исследованиями В. Р. Стеца и О. Р. Пиняжко показано, что тиотриазолин в виде суппозитория обладает выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, ранозаживляющими, противоэрозийными, мембраностабилизирующими, гепатопротективными свойствами при ректальном введении [8,25]. Ректальное введение суппозитория с тиотриазолином (0,02 г на животное) крысам с резаной раной кожи, воспалительно-эрозивным поражением слизистой оболочки прямой кишки способствует ускорению пролиферации клеточных элементов, росту прочности послеоперационного рубца на 119 % ($p < 0,05$). Клиническая оценка эффективности применения суппозитория с тиотриазолином (Далмаксин), проведенная В. С. Артамоновым, показала положительный результат в динамике течения заболевания у женщин с язвенно-некротическими, неспецифическими поражениями влагалища и шейки матки, а также ускорение сроков эпителизации очагов криодеструкции эрозий шейки матки. По данным клинических исследований Т. В. Герасимова, ректальные суппозитории с тиотриазолином (Далмаксин) в составе патогенетической терапии больных с острыми и/или с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза дают значительный лечебный эффект. Эффективность суппозитория с тиотриазолином обусловлена уникальной комбинацией клинических эффектов – противовоспалительным действием и улучшением гомеостаза в органах малого таза. Включение в комплексную терапию воспалительных заболеваний органов малого

таза суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) имеет ряд преимуществ: позволяет гораздо быстрее добиться снижения интенсивности болевого синдрома и уменьшения выраженности признаков воспаления, а также способствует профилактике рецидивов. Н. Н. Волошиной проведено комплексное лечение 168 женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, при этом установлено, что репарация шейки матки после комплексного лечения с применением свечей с тиотриазолином (Далмаксин) проходит быстрее и с меньшим числом осложнений. Высокая эффективность суппозиториями с тиотриазолином имела место при лечении женщин с атрофическим кольпитом и послеродовой язвой влагалища. В процессе лечения суппозиториями с тиотриазолином исчезли субъективные ощущения на 3 день от начала терапии, полная эпителизация язвенных дефектов отмечена на 7–10 день. В группе женщин с послеродовыми язвами влагалища в результате применения суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) отмечено исчезновение отека тканей, эпителизация раневой поверхности на 5–6 день, что значительно уменьшает сроки их пребывания в стационаре. На основании анализа субъективных симптомов и ощущений, а также на основании объективных данных, полученных в процессе клинических исследований, отмечена хорошая переносимость суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) и отсутствие побочных эффектов. В конце 80-х гг. прошлого столетия В. Р. Стец и С. М. Дроговоз установили высокую гепатопротективную активность тиотриазолина на модели токсического поражения печени у крыс [8]. Показано, что введение тиотриазолина приводит к нормализации активности АлТ и АсТ, ЛДГ, снижает тимоловую пробу, повышает уровень белка и снижает активность оксидативного стресса.

Самогальская Е. Е. провела исследования гепатопротективного действия тиотриазолина при алкогольной болезни (135 больных). Показано, что применение тиотриазолина при лечении больных с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинико-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени. Включение тиотриазолина с пираретамом в комплексную терапию больных (62 пациента) субкомпенсированным циррозом печени приводит к существенному снижению симптомов печеночной энцефалопатии, улучшая качество жизни. Включение тиотриазолина в лечение больных (268 пациентов) с циррозом печени дает хороший терапевтический эффект. Так, назначение тиотриазолина наряду с клинической ремиссией приводило к нормализации маркеров фибротических процессов в течение 6 месяцев. Согласно шкале SF-36 установлено достоверное улучшение качества жизни пациентов. Проведенные через 1 год у больных с остеопатией исследования минерального обмена костной ткани показали позитивную динамику вследствие значительного улучшения функции печени [8, 16].

По инициативе НПО «Фарматрон» вместе с научными учреждениями и фармацевтическими заводами трижды (в 1993, 2002 и 2010 г.) проводили научно-практические конференции. Корпорацией «Артериум»

проведены семинары и коллоквиумы в Республике Беларусь, Узбекистане, Казахстане. Разработка и внедрение в клиническую практику тиотриазолина повлекли за собой открытия в фундаментальной медицине и фармации. Так, на основании результатов изучения фармакодинамики и клинической эффективности тиотриазолина в дальнейшем была разработана современная концепция метаболитотропной кардиопротекции, действие которой направлено на восстановление энергопродукции кардиоцитов в условиях ишемии за счет активации и регуляции компенсаторных шунтов энергии, снижение вредного воздействия свободных радикалов, а также на восстановление чувствительности рецепторов и ионных каналов сократительной и проводящей системы сердца. В процессе изучения механизма действия тиотриазолина подняты вопросы фундаментальной медицины, в частности открыта роль белков теплового шока (HSP₇₀) в механизмах эндогенной кардиопротекции. Показана роль нитрогидрической системы как в кардиопротекции, так и в кардиодеструкции [27].

Впервые разработаны методы финальной сушки термолабильных фармацевтических субстанций, в том числе тиотриазолина методом вакуумной микроволновой сушки, что позволяет существенно сократить время процесса, улучшить энергоэффективность и повысить качество готовой продукции. Разработан новый метод микронизации фармацевтических субстанций с использованием неклассических методов активации – ультразвукового и микроволнового излучения, что позволяет значительно улучшить их биодоступность при использовании. Профессиональный интерес ученых и врачей к тиотриазолину растет с каждым годом, о чем свидетельствует факт, что результаты создания и изучения тиотриазолина легли в основу 165 диссертаций по 5 наукам (фармация, медицина, ветеринария, биология, химия): собственно тиотриазолин (субстанция, лекарственные формы на его основе) – защищено 135 диссертаций, из них 27 докторских и 108 кандидатских; комбинированные лекарственные препараты с тиотриазолином – 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Продолжаются исследования качества действующего вещества, в процессе которых оказалось, что препараты тиотриазолина имеют высокую эффективность не только в кардиологии, но и в гастроэнтерологии, педиатрии, неврологии, гинекологии, травматологии, офтальмологии, комбустиологии, а также в комплексном лечении инфекционной и вирусной патологии.

С 1992 г. и до сегодня только по препарату тиотриазолин НПО «Фарматрон» получено 29 патентов Украины и 25 патентов Российской Федерации, которыми, в том числе защищены способы получения субстанции тиотриазолина и его лекарственных форм. С 2000 по 2018 г. рядом высших научных и учебных медицинских и фармацевтических учреждений, а также практикующими врачами Украины получены 138 патентов по тиотриазолину. Патенты получены в таких отраслях, как фармация – лекарственные средства и их формы, медицина – способы лечения и профилактики болезней человека, повышение эффективности лечения, уменьшение побочных эффектов базисной терапии

и т. д., ветеринария. География учреждений, получивших патенты, охватывает всю Украину: Киев, Харьков, Львов, Одесса, Черновцы, Тернополь, Симферополь, Луганск, Полтава, Ужгород, Днепро, Донецк, Винница, Запорожье; в Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород. Кроме того, в названных городах Украины, а еще в Херсоне, Белой Церкви, Ивано-Франковске, Немирове свои изобретения патентовали врачи, работающие в практической медицине – более 30 патентов. Это также подтверждает высокий практический и научный интерес к препарату, и, конечно же, его весьма широкий спектр действия и эффективность.

Приказом Министерства здравоохранения Украины от 12.01.1999 г. № 6 препарат тиотриазолин включен в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, которые могут закупаться из государственного и местных бюджетов учреждениями здравоохранения. В 2017 г. тиотриазолин внесен в Государственную Фармакопею Украины.

Тиотриазолин и его лекарственные формы зарегистрированы и успешно применяются не только в Украине, но и в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане, Узбекистане, Молдове, Азербайджане, Армении, Грузии, где на сегодня получено 31 регистрационное свидетельство. Общий объем производства тиотриазолина за период 2010–2015 гг. для потребностей Украины составил 5500 кг субстанции в год, по 1 190 000 упаковок 2,5 % ампульного раствора и 150 000 упаковок таблеток в год, а также глазных капель 700 тыс. упаковок, суппозиторииев более 130 тыс. упаковок в год. Все заводы, выпускающие препараты на основе тиотриазолина, имеют лицензии в соответствии с требованиями GMP.

Препараты тиотриазолина поставляются в Республику Беларусь, Молдову, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан, Российскую Федерацию, Грузию и Армению. На экспорт в среднем за год поставляется 2,5 % ампульного раствора – 500 тыс., таблеток – 50 тыс. упаковок.

Разработка, создание и внедрение тиотриазолина в клиническую практику имеет важное гуманитарное и экономическое значение. Так, тиотриазолин улучшает качество и продолжительность жизни больных с патологией сердечно-сосудистой системы (стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии). Применение тиотриазолина имеет и социальное значение, т. к. приводит к снижению летальности и инвалидизации больных с патологией сердечно-сосудистой системы, снижению слепоты после травмы, ожогов глаз, катаракты. Обозначена экономическая эффективность от применения тиотриазолина за счет сокращения времени пребывания больных с патологией сердечно-сосудистой системы в стационаре, снижения расходов государства на лечение и реабилитацию этой категории больных; применение препарата приводит к повышению работоспособности лиц, деятельность которых связана с повышенной нагрузкой на зрительный анализатор.

Стоит отметить, что за разработку и внедрение тиотриазолина и его лекарственных форм авторский

коллектив был удостоен Премии Кабинета Министров Украины (Распоряжение Кабинета Министров Украины № 297-р от 11.05.2017).

Выводы

1. В результате многочисленных и многолетних доклинических исследований установлено, что тиотриазолин проявляет высокую кардиопротективную, противоишемическую, антиоксидантную, гепатопротективную, репаративную и антиапоптотическую активность, по силе превосходящую эффективность многих метаболитотропных средств.

2. В основе механизма действия тиотриазолина лежит его способность восстанавливать тиол-дисульфидное равновесие в системе Red-Oxi регуляции, способствуя усилению синтеза факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям (АО-ферменты, факторы транскрипции, антиапоптотические факторы, белки шапероны), а также активировать компенсаторные митохондриально-цитозольные шунты энергии.

3. Доклиническими исследованиями показано, что тиотриазолин относится к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества), не проявляет кумулятивных свойств, не обладает раздражающим, аллергизирующим, иммунотоксическим, ulcerогенным, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим действием, не вызывает необратимых структурных и функциональных нарушений при длительном введении; клиническими исследованиями показана хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина при лечении ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

4. Многочисленные клинические испытания и более чем 20-летний опыт применения тиотриазолина в практическом здравоохранении указывают на то, что препарат улучшает качество и продолжительность жизни больных с патологией сердечно-сосудистой системы (стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней № 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мамчур В. И., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и лечебной работе, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Курята А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Відомості про авторів:

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Vizir V. A., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб № 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Mamchur V. Y., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової та лікувальної роботи, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Kuryata O. V., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 2, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Bielenichev I. F., Dr.hab. (Biology), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases № 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mamchur V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Scientific and Medical Work, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Kuriata O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Надійшла до редакції / Received: 04.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2018

Список литературы

- [1] Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова, и др. // Украинский медицинский часопис. – 2014. – № 1. – С. 22–28.
- [2] Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденной миокарда, обусловленной ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова. – К., 2000. – Вып. 2. – 8 с. – (Серия «В помощь практическому врачу»).
- [3] Клиническое испытание препарата Тиотриазолин у больных острым инфарктом миокарда / В.А. Бобров, И.К. Следзевская, Л.С. Мхитарян, А.Н. Пархоменко. – К.: Фарм. комитет МЗ Украины, 1993. – 15 с.
- [4] Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №4. – С. 137–143.
- [5] Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом / Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, Э.Э. Жизневская и др. // Здоровоохранение – 2010. – №3. – С. 65–67.
- [6] Применение тиотриазолина у больных с острым инфарктом миокарда / В.А. Лоллини, Т.Ф. Лысенко, Л. Г. Андаралова, Т. Я. Соловьева // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – №5. – С. 54–55.
- [7] Клінічні аспекти застосування в офтальмологічній практиці нового протиішемічного антиоксидантного препарату тиотриазолін при гострій судинній оптичній нейропатії / І.А. Мазур, С.Ф. Максименко, І.Ф. Беленичев, Т.С. Міхальчик // Ліки. – 1996. – №6. – С. 133–136.
- [8] Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко. – М., 2007. – 304 с.
- [9] Некоторые аспекты метаболитотропного действия тиотриазолина при артериальной гипертензии / Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов, А.О. Брызгалов, и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – №5. – С. 74–76.
- [10] Отчет об экспериментальном изучении специфической (рано-заживляющей и гепатопротекторной) активности тиотриазолина / В.Р. Стец, С.М. Дрогвоз, Т.Ф. Сарбаш, и др. – Запорожье, 1990. – 40 с.
- [11] Отчет об исследовании общетоксического действия препарата «Раствор тиотриазолина для внутривенных инъекций 2,5%» / В.С. Тишкин, И.Ф. Беленичев, В.И. Сериков. – Запорожье, 1990. – 41 с.
- [12] Отчет об изучении эмбриотоксических свойств нового лекарственного средства тиотриазолина и его лекарственных форм / В.И. Решетилов, М.В. Карзов, Е.Г. Кныш. – Запорожье, 1994. – 66 с.
- [13] Отчет об изучении мутагенных свойств нового лекарственного средства «Тиотриазолин» и его лекарственных форм / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, Е.Г. Кныш, и др. – Запорожье, 1994. – 123 с.
- [14] Отчет об экспериментальном исследовании антиангинальной и антиаритмической активности препарата тиотриазолин 2,5% для в/в инъекций 2 мл. / В.В. Дунаев, В.С. Тишкин, В.Р. Стец, и др. – Запорожье, 1994. – 74 с.

- [15] Мухина И.В. Отчет о независимой доклинической оценке специфической активности лекарственных форм тиотриазолина (2,5% раствор для инъекций и таблетки) / И.В. Мухина. – Н. Новгород, 2009. – 57 с.
- [16] Фролов В.М. Отчет по результатам открытого исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций 2,5% по 2 мл в ампулах и таблетки по 0,1 г производства АО Галичфарм в сравнении с препаратом Эссенциале, раствор для инъекций 2,5% по 5 мл в ампулах и капсулы по 0,3 г производства фирмы «Natterman» у пациентов с хроническими токсическими гепатитами / В.М. Фролов. – Луганск, 2006. – 34 с.
- [17] Поливода С.Н. Отчет об открытом исследовании по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин производства АО «Галичфарм» в лечении ишемической болезни сердца / С.Н. Поливода. – Запорожье, 2006. – 246 с.
- [18] Отчет клинического исследования «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК», IV фаза исследования. Код клинического исследования: Thiотriazolín KMP/0607 / науч. рук. Г.В. Дзяк. – К., 2010.
- [19] Отчет о проведении клинического исследования. Клиническое исследование по изучению фармакокинетики лекарственных средства тиотриазолин в двух лекарственных формах: таблетки по 0,1 г производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Тиотриазолин, раствор для инъекций 25 мг/мл, производства АО «Галичфарм» (Украина) при однократном введении с участием здоровых добровольцев / И.А. Зупанец, Ю.В. Подпрудников. – Харьков, 2011. – 156 с.
- [20] Нетяженко В.З. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования / В.З. Нетяженко, Т.И. Мальчевская. – Киев, 2010. – 155 с.
- [21] Савченко М.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля / М.А. Савченко, А.А. Терещенков, А.А. Савченко // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №2. – С. 87–94.
- [22] Сытый В.П. Эффективность Тиотриазолина в лечении хронической сердечной недостаточности / В.П. Сытый // Рецепт. – 2008. – №5(61). – С. 103–105.
- [23] Ташук В.К. Эффективность препарата Тиотриазолин в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / В.К. Ташук, Н.А. Солобоюкова, А.А. Макаров // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №8(79). – С. 34–43.
- [24] Симпозиум «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №27. – С. 1638–1643.
- [25] Мазур И.А. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И.А. Мазур, Л.И. Кучеренко, И.Ф. Беленичев. – Запорожье: Печатный мир, 2011. – 305 с.
- [26] Толпчий Н.В. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии / Н.В. Толпчий, А.С. Топорков // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №15. – С. 890–894.
- [27] Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, Л.И. Кучеренко. – Донецк: Изд-й дом Заславского, 2008. – 264 с.
- [28] Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Thiотriazolín on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats / I.F. Belenichev, I.A. Mazur, L.I. Kucherenko, et al. // Molecular Pharmacology. – 2010. – Vol. 1. – Issue 3. – P. 90–95.
- [29] Molecular and Biochemical Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats on the Background of Carvedilol and Thiотriazolín Usage / E.A. Nahoma, I.S. Chekman, I.F. Belenichev, et al. // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 73–85.

References

- [1] Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., & Pogotova, G. A. (2014) Antioxidant: kliniko-farmakologicheskij aspekt [Antioxidants: clinical and pharmacological aspects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1, 22–28. [in Russian].
- [2] Amosova, E. H. (2000) *Metabolicheskaya terapiya povrezhdenij miokarda, obuslovlivlenykh ishemiej: novyj podkhod k lecheniyu IBS i serdечноj nedostatochnosti* [Metabolic therapy of myocardial damage due to ischemia: a new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure]. Kyiv. [in Russian].
- [3] Bobrov, V. A., Sledzevskaia, I. K., Mkhitarian, L. S., & Parkhomenko, A. N. (1993) *Klinicheskoe ispytanie preparata Thiотriazolín u bol'nykh ostrym infarktomyokarda* [Clinical trial of the drug Thiотriazolín in patients with acute myocardial infarction]. Kyiv: Farm. komitet MZ Ukrainy. [in Russian].

- [4] Zhitnikova, L. M. (2012) Metabolicheskaya terapiya, ili kardiocitoprotekciya – kak neobkhodimyy komponent kombinirovanno terapiyi serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Metabolic therapy, or cardioprotection – as a necessary component of combination therapy for cardiovascular diseases]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 20(4), 137–143. [in Russian].
- [5] Kovsh, Ye. V., Bulgak, A. G., Zhiznevskaya, E. E., Shibeko, N. A., Kashitskaya, M. E., & Rabtsevich, V. A. (2010) Tiotriazolol v kompleksnoy terapii pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Tiotriazolol in complex therapy of patients with acute coronary syndrome]. *Zdravookhraneniye*, 3, 65–67. [in Russian].
- [6] Lollini, V. A., Lysenko, T. F., Andaralova, L. H., & Solov'eva, T. Ya. (2008) Primeneniye tiotriazololina u bol'nykh s ostrym infarktomyokarda [Use of tiotriazolol in patients with acute myocardial infarction]. *Zaporozhye medical journal*, 12(5), 54–55. [in Russian].
- [7] Mazur, I. A., Maksimenko, S. F., Belenichev, I. F., & Mikhalychuk, T. S. (1996) Klinicheskiye aspekty zastosovaniya v oftalmologicheskoy praktitsi novoho protyivishemichnoho antyoksidantnoho preparatu tiotriazolol pri hostriy syndromi opticheskoy neiropatii [Clinical aspects of application in the ophthalmic practice of a new anti-ischemic antioxidant preparation tiotriazolol in acute vascular optical neuropathy]. *Liky*, 6, 133–136. [in Ukrainian].
- [8] Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2007) *Metabolitotropnyye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Moscow. [in Russian].
- [9] Tolstikova, T. G., Khvostov, M. V., Bryzgalov, A. O., Bukhtiyarova, N. V., Kucherenko, L. I., & Pavlov, S. V. (2010) Nekotoryye aspekty metabolitotropnogo dejstviya tiotriazolol pri arterial'noy gipertenzii [Some aspects of the metabolitotropic action of tiotriazolol in arterial hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 12(5), 74–77. [in Russian].
- [10] Stec, V. R., Drogovoz, S. M., Sarbash, T. F., Sal'nikova, S. Yu., Syrcov, V. K., Evdokimov, E. I. (1990) *Otchet ob e'ksperimental'nom izuchenii spetsificheskoy (ranozahivlyayushchey i gepatoprotektoynoy) aktivnosti tiotriazolol [Report on the experimental study of the specific (wound-healing and hepatoprotective) activity of tiotriazolol]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [11] Tishkin, V. S., Belenichev, I. F., & Serikov, V. I. (1990) *Otchet ob issledovanii obshchetoksicheskogo dejstviya preparata «Rastvor tiotriazolol dlya vnutrivennykh in'ekcij 2,5%» [Report on the study of the general toxic effect of the drug «Tiotriazolol solution for intravenous injections of 2.5%»]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [12] Reshetilov, V. I., Karzov, M. V., & Knysh, E. G. (1994) *Otchet ob izuchenii embriotoksicheskikh svoystv novogo lekarstvennogo sredstva tiotriazolol i ego lekarstvennykh form [Report on the study of the embryotoxic properties of tiotriazolol and its dosage forms]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [13] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Knysh, E. G., Bondarenko, N. A., & Kovalev, S. P. (1994) *Otchet ob izuchenii mutagennykh svoystv novogo lekarstvennogo sredstva «Tiotriazolol» i ego lekarstvennykh form [Report on the study of the mutagenic properties of the new drug «Tiotriazolol» and its dosage forms]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [14] Dunaev, V. V., Tishkin, V. S., Stec, V. R., Mazur, I. A., & Knysh, E. H. (1994) *Otchet ob e'ksperimental'nom issledovanii antianginal'noy i antiaritmicheskoy aktivnosti preparata Tiotriazolol 2,5% dlya v/v in'ekcij 2 ml [Report on an experimental study of the antianginal and antiarrhythmic activity of the drug Tiotriazolol 2.5% for intravenous injection of 2 ml]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [15] Mukhina, I. V. (2009) *Otchet o nezavisimoy doklinicheskoy ocenke spetsificheskoy aktivnosti lekarstvennykh form tiotriazolol (2,5% rastvor dlya in'ekcij tabletki) [Report on the independent preclinical evaluation of the specific activity of the dosage forms of tiotriazolol (2.5% injection and tablets)]*. Nizhniy Novgorod. [in Russian].
- [16] Frolov, V. M. (2006) *Otchet po rezul'tatam otkrytogo issledovaniya po izucheniyu e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolol, rastvor dlya in'ekcij 2,5% po 2 ml v ampulakh i tabletki po 0,1 h proizvodstva AO Halychfarm v sravnenii s preparatom E'ssenciale, rastvor dlya in'ekcij 2,5% po 5 ml v ampulakh i kapsuly po 0,3 h proizvodstva firmy «Natterman» u pacientov s khronicheskimi toksicheskimi gepatitami [Report on the results of an open study on the effectiveness and tolerability of the drug Tiotriazolol, 2.5% injection solution for 2 ml in ampoules and 0.1 g tablets produced by JSC Galichpharm compared with Essentiale, 2.5% injection solution 5 ml in ampoules and 0.3 g capsules manufactured by Natterman in patients with chronic toxic hepatitis]*. Lugansk [in Russian].
- [17] Polivoda, S. N. (2006) *Otchet ob otkrytom issledovanii po ocenke e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolol proizvodstva AO «Halychfarm» v lechenii ishemiyeskoy bolezni serdca [Report on an open study assessing the efficacy and tolerability of the drug Tiotriazolol produced by Halychpharm JSC in the treatment of ischemic heart disease]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [18] Dzyak, G. V. (2010) *Otchet klinicheskogo issledovaniya «Dvoynoe slepoe, mnogocentrovoye, randomizirovannoye issledovaniye v paralel'nykh gruppakh po ocenke e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolol, tabletki proizvodstva OAO «Kievmedpreparat» v sravnenii s placebo u pacientov s IBS, stabil'noy stenokardiej napryazheniya II–III FK», IV faza issledovaniya. Kod klinicheskogo issledovaniya: Tiotriazolol KMP/0607 [Report of the clinical study «Double-blind, multi-center, randomized study in parallel groups to assess the effectiveness and tolerability of the drug Tiotriazolol, tablets manufactured by Kievmedpreparat compared with placebo in patients with coronary artery disease, stable angina, II–III FC», phase IV research. Clinical research code: Tiotriazolol]. Kyiv. [in Russian]*.
- [19] Zupanec, I. A., & Podpruzhnikov, Yu. V. (2011) *Otchet o provedenii klinicheskogo issledovaniya. Klinicheskoye issledovaniye po izucheniyu farmakokinetiki lekarstvennogo sredstva tiotriazolol v dvukh lekarstvennykh formakh: tabletki po 0,1 h proizvodstva OAO «Kievmedpreparat» (Ukraina) i Tiotriazolol, rastvor dlya in'ekcij 25 mg/ml, proizvodstva AO «Halychfarm» (Ukraina) pri odnokratnom vvedenii s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev [Report on the conduct of a clinical study. A clinical study on the pharmacokinetics of the drug tiotriazolol in two dosage forms: tablets of 0.1 g produced by Kievmedpreparat (Ukraine) and Tiotriazolol, injection solution 25 mg / ml, manufactured by JSC Halychpharm (Ukraine) when administered once healthy volunteers]*. Kharkov. [in Russian].
- [20] Netyazhenko, V. Z., Mal'chevskaya T. I. (2010) *Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii v lechenii ishemiyeskoy bolezni serdca: opyt dvoynogo slepogo randomizirovannogo mul'ticentrovogo issledovaniya [Possibilities of metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study experience]*. Kyiv. [in Russian].
- [21] Savchenko, M. A., Tetryukov, A. A., & Savchenko, A. A. (2012) Tiotriazolol kak vazhnyy komponent lecheniya pacientov kardiologicheskogo profilya [Tiotriazolol as an important component in the treatment of cardiac patients]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2, 87–94. [in Russian].
- [22] Sytyj, V. P. (2008) *E'ffektivnost' Tiotriazolol v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatocnosti [Tiotriazolol Efficacy in the Treatment of Chronic Heart Failure]*. *Recept*, 5(61), 103–105. [in Russian].
- [23] Taschuk, V. K., Solobiyukova, N. A., & Makarov, A. A. (2016) *E'ffektivnost' preparata Tiotriazolol v kompleksnom lechenii pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'emna segmenta ST [Effectiveness of tiotriazolol in a complex treatment of the patients with acute coronary syndrome without ST elevation]*. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 8(79), 34–43. [in Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371.
- [24] (2015) *Simpozium «Tiotriazolol: kardioprotekciya s pozicii dokazatel'noj mediciny» v ramkakh Rossijskogo nacional'nogo kongressa kardiologov [Symposium «Tiotriazolol: cardioprotection from the position of evidence-based medicine» within the framework of the Russian national congress of cardiology]*. *Rossiyskij medicinskij zhurnal*, 23(27), 1638–1643. [in Russian].
- [25] Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., & Belenichev, I. F. (2011) Tiotriazolol, tiodarony v lechenii serdechno-sosudistoy patologii [Tiotriazolol, thiodarone in the treatment of cardiovascular disease]. Zaporizhzhia: Pechatnyy mir. [in Russian].
- [26] Topchij, N. V. & Toporkov, A. S. (2015) *Vozmozhnosti primeneniya Tiotriazolol v kachestve sredstva metabolicheskoy terapii [The possibility of using Tiotriazolol as a means of metabolic therapy]*. *Russkij medicinskij zhurnal*, 23(15), 890–894. [in Russian].
- [27] Belenichev, I. F., Kolesnik, Yu. M., & Kucherenko, L. I. (2008) *Racional'naya neyroprotekcija [Rational neuroprotection]*. Doneck: Izdatel'skij dom Zaslavskogo. [in Russian].
- [28] Belenichev, I., Pavlov, S., Sokolik, E., Mazur, I., Buhtiyarova, N., & Kucherenko, L. (2010) *Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Tiotriazolol on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats*. *Molecular Pharmacology*, 1(3), 90–95.
- [29] Nahorna, E. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Kolesnik, Yu. M., Abramov, A. V., Gorchakova, N. A., & Levich, S. V. (2016) *Molecular and Biochemical Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats on the Background of Carvedilol and Tiotriazolol Usage*. *Biological Markers and Guided Therapy*, 3(1), 73–85. <http://dx.doi.org/10.12988/bmg.2016.637>.

Шкірно-фасціальний клапоть басейну надключичної артерії в реконструктивній хірургії голови та шиї

І. П. Феджага*^{1,3}, О. В. Кравець², В. А. Шамрай^{1,3}, В. І. Півторак¹, О. П. Феджага¹,
І. М. Плахотнюк¹, А. О. Ковальчук⁴

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна,

³Подільський регіональний центр онкології, м. Вінниця, Україна, ⁴Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

Мета роботи – навести дані сучасної фахової літератури щодо застосування клаптя басейну надключичної артерії у пластичному закритті дефектів голови та шиї, що виникають під час видалення злоякісних новоутворень і закриття опікових дефектів шкіри, м'яких тканин голови, шиї. Виконали огляд і порівняли із результатами сучасних досліджень із вивчення особливостей топографії поперечної артерії шиї та надключичної артерії, а також пікову швидкість кровотоку в них для забезпечення оптимального кровотоку в хірургічно сформованих клаптях надключичної артерії. Наведені результати дослідження особливостей топографії шкірних нервів шийного сплетення, врахування яких дає змогу зберігати або втрачати шкірну чутливість клаптя залежно від мети, що поставлена перед хірургом.

Описані результати аналізу післяопераційних ускладнень оперативного закриття постхірургічних дефектів м'яких тканин, шкіри і слизових голови та шиї після видалення злоякісних новоутворень голови та шиї з детальним описом характеру ускладнень, локалізації та розмірів дефектів, зв'язку з попереднім хіміопроменевим лікуванням, а також наведені власні результати лікування 77 хворих із застосуванням надключичного клаптя в реконструктивній онкохірургії голови та шиї. Наведені результати порівняльних досліджень застосування перфорантного шкірно-фасціального клаптя надключичної артерії, вільного мікросудинного клаптя передпліччя в онкології голови, шиї, в яких аналізували загальну тривалість операції та тривалість виділення клаптя, необхідність перебування в палаті інтенсивної терапії, частоту післяопераційних ускладнень, віддалені функціональні результати та загальну вартість лікування. В огляді описані результати застосування клаптя басейну надключичної артерії в закритті опікових дефектів голови та шиї з аналізом ускладнень і віддалених функціональних і косметичних результатів.

Висновки. На основі великого клінічного матеріалу (загалом 316 хворих), який отримали у 12 клініках за період понад 10 років, зробили висновок: шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії має низку переваг і рекомендується для широкого застосування у пластичному закритті дефектів після видалення злоякісних новоутворень і закритті опікових дефектів голови та шиї.

Ключові слова:

надключична артерія, клапоть, пухлини голови та шиї, дефект м'яких тканин.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 129–136

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155859

*E-mail: fedzhaga07@gmail.com

Кожно-фасциальный лоскут бассейна надключичной артерии в реконструктивной хирургии головы и шеи

И. П. Феджага, О. В. Кравец, В. А. Шамрай, В. И. Пивторак, О. П. Феджага, И. М. Плахотнюк, А. О. Ковальчук

Цель работы – представить современные данные в специализированной литературе о применения лоскута бассейна надключичной артерии в пластическом закрытии дефектов головы и шеи, возникающих при удалении злокачественных новообразований и закрытии ожоговых дефектов кожи и мягких тканей головы и шеи. Проведен обзор и сравнение результатов современных исследований по изучению особенностей топографии поперечной артерии шеи и надключичной артерии, а также пиковой скорости кровотока в них для обеспечения оптимального кровотока в хирургически сформированных лоскутах бассейна надключичной артерии. Показаны результаты исследования особенностей топографии кожных нервов шейного сплетения, учитывая которые возможно сохранить или утратить кожную чувствительность лоскута в зависимости от цели, которая поставлена перед хирургом.

Приведены результаты анализа послеоперационных осложнений оперативного закрытия постхирургических дефектов мягких тканей, кожи и слизистых головы и шеи после удаления злокачественных новообразований головы и шеи с подробным описанием характера осложнений, локализации и размеров дефектов, связей с предварительно проведенным химиолучевым лечением, а также представлены результаты собственного опыта применения у 77 больных надключичного лоскута в реконструктивной онкохирургии головы и шеи. Показаны результаты сравнительных исследований применения перфорантного кожно-фасциального лоскута бассейна надключичной артерии и свободного микрососудистого лоскута предплечья в онкологии головы и шеи, в которых анализировали общую продолжительность операции и длительность выделения лоскута, необходимость пребывания в палате интенсивной терапии, частоту послеоперационных осложнений, отдаленные функциональные результаты и общую стоимость лечения. В обзоре представлены результаты применения лоскута бассейна надключичной артерии в закрытии ожоговых дефектов головы и шеи с анализом осложнений и отдаленных функциональных и косметических результатов.

Выводы. На основе описанного клинического материала (в целом 316 больных), полученного в 12 клиниках за период более 10 лет, сделан вывод, что кожно-фасциальный лоскут бассейна надключичной артерии обладает рядом преимуществ и рекомендуется для широкого применения в пластическом закрытии дефектов после удаления злокачественных новообразований и закрытии ожоговых дефектов головы и шеи.

Ключевые слова:

надключичная артерия, лоскут, опухоли головы и шеи, дефект мягких тканей.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 129–136

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155859

*E-mail: fedzhaga07@gmail.com

Key words:

supraclavicular artery, surgical flaps, head and neck neoplasms, soft tissue injuries.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (1), 129–136

Supraclavicular fasciocutaneous flap for head and neck reconstructive surgery

I. P. Fedzhaha, O. V. Kravets, V. A. Shamrai, V. I. Pivtorak, O. P. Fedzhaha, I. M. Plachotniuk, A. O. Kovalchuk

The purpose of the work is to present modern data on the plastic closure of head and neck defects after malignant tumors removing and in burn injury of this region using supraclavicular flap in the professional literature. This article presents the review and comparison results of modern researches on topographical features of transverse cervical artery and supraclavicular artery, as well as these vessels peak blood flow velocity for the purpose of optimal blood supply preservation in the surgically formed supraclavicular artery flaps. The review describes the study results of topographical features of the cutaneous cervical plexus nerves, consideration of which makes it possible to save or not to save the skin sensibility of flap depending on the surgeon's goal. The review addresses the analysis results of complications following postoperative defects of soft tissue, skin and mucous membranes surgical closure after head and neck malignant neoplasms removal with a detailed description of the complications nature, localization and size of defects, relation to previous radiotherapy. Our own experience results of reconstruction with supraclavicular flap for head and neck oncosurgery in 77 patients are also presented. The review provides the results of comparative studies on perforating supraclavicular fasciocutaneous flap as well as the microvascular forearm free flap use, with the analysis of total operative time and duration of flap division, the need to stay in an intensive care unit, postoperative morbidity, long-term functional results and the total cost of treatment. There are the results of the supraclavicular flap use in head and neck burn wounds closure with the analysis of complications and long-term functional and cosmetic outcomes.

Conclusions. Based on the large clinical experience (a total of 316 patients) obtained in 12 clinics over a period of more than 10 years, it can be concluded that the supraclavicular fasciocutaneous flap has a number of advantages and is recommended for widespread use in the plastic closure of head and neck defects after burn injury and malignant tumors.

Місцевопоширений рак голови та шиї діагностують у значної частки хворих з онкологічними патологіями голови та шиї [1].

Актуальною проблемою хірургічного лікування місцевопоширеного раку голови, шиї є пластичне закриття чималих дефектів шкіри, м'яких тканин, слизових після видалення злоякісної пухлини [2–6].

Застосування регіональних клаптів у пластичному закритті пост-хірургічних онкологічних дефектів дає можливість досягти задовільних функціональних і косметичних результатів [7–13].

Попередник клаптя надключичної артерії описаний V. Kazanjian у 1949 р. як акроміальний, або еполетний клапоть, який модифікований S. Mathes і L. Vaskones у 1978 р. і названий шийно-плечовим клаптем [14]. У 1980 р. опубліковане дослідження Р. Blevis, Е. Luce, в якому описано високу частоту некрозів дистальної частини шийно-плечового клаптя [15]. У 1980-х роках застосування цього клаптя вважали суперечливим, незважаючи на публікації В. Lamberty, який описав надключичну артерію та визначив її анатомічну стабільність [16,17]. Наприкінці 1990-х N. Pallua описав результати анатомічних досліджень надключичного клаптя, а у 2000 р. уперше опубліковані результати застосування цього методу для заміщення дефектів голови, шиї в онкологічних хворих [18]. Пізніше з'явилися численні публікації з застосування надключичного клаптя у пластичному закритті дефектів ротоглотки [19,20], гортаноглотки [21], м'яких тканин голови, шиї [22], основи черепа [23,24], де автори застосовують назву надключичний клапоть [25].

Мета роботи

Виконати аналіз наукової літератури, описати власний досвід щодо особливостей використання клаптя басейну надключичної артерії в реконструкції дефектів голови та шиї, що виникають після видалення злоякісних новоутворень, навести відомості про анатомічні особливості кровопостачання та іннервації клаптя, а також про методи доопераційного обстеження, локалізацію та розміри

дефектів, що потребують пластичного заміщення, проаналізувати післяопераційні ускладнення та порівняти з іншими способами пластичного заміщення дефектів.

Анатомічні орієнтири під час взяття шкірно-фасціального надключичного клаптя (рис. 1) передбачають визначення за допомогою ручного доплера розташування надключичної артерії – гілки поперечної артерії шиї у трикутній ямці, обмеженій ключицею знизу, груднинно-ключично-соскоподібним м'язом спереду та зовнішньою яремною веною ззаду [26].

Здійснили ряд досліджень із вивчення анатомічних особливостей надключичного клаптя (НК) [27–31]. Виконали передопераційне визначення анатомічних варіантів грудної гілки надключичної артерії для формування однойменного шкірно-фасціального клаптя з порівнянням застосування ультразвукографії з контрастним підсиленням і 3D-реконструкцією та рутинної кольорової дуплексної ультразвукографії [32]. Провівши обидва дослідження у 20 пацієнтів (26 клаптів) за період 2009–2013 рр., визначили кількість гілок надключичної артерії, калібр (діаметр), пікову швидкість кровотоку та напрям розташування артерії. У випадках відсутності надключичної артерії визначали другий і третій перфорант внутрішньої грудної артерії. Дані передопераційного обстеження зіставили з інтраопераційними знахідками, що дало змогу встановити, що в усіх виявлених 37 артеріях у 16 клаптях, досліджених з допомогою рутинної кольорової дуплексної ультразвукографії, середній діаметр артерії становив $0,6 \pm 0,1$ см, середня пікова швидкість – $13,1 \pm 1,6$ см/с, а при застосуванні ультразвукографії з контрастним підсиленням і 3D-реконструкцією у 48 надключичних артеріях, визначених на 20 клаптях, середній діаметр артерії дорівнював $0,8 \pm 0,2$ см, середня пікова швидкість – $12,5 \pm 2,1$ см/с. 18 надключичних клаптів на судинній ніжці з надключичною артерією сформовані з піковою швидкістю кровотоку понад 10 см/с як альтернатива, 8 клаптів сформовано на ніжці з гілками внутрішньої грудної артерії. При формуванні всіх 48 НК отримали інтраопераційне підтвердження розташування та похо-

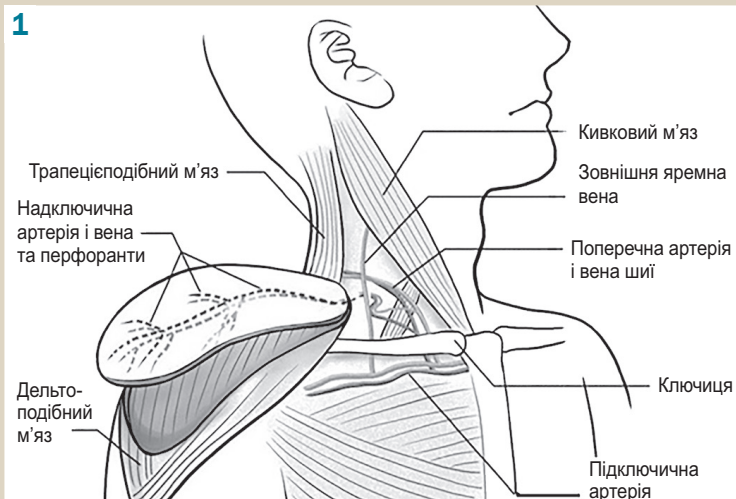


Рис. 1. Схема анатомічного дослідження надключичної артерії, що є гілкою поперечної шийної артерії, основним джерелом кровопостачання надключичного шкірно-фасціального клаптя. Надключичну артерію зображено у трикутнику між заднім краєм груднинно-ключично-соскоподібного м'яза, зовнішньою яремною веною та середньою третьою частиною ключиці (за Н. Ismail and A. Elshobaky, 2016).

Рис. 2. Розмітка перед висіченням надключичного клаптя в чоловіка К., 62 р. Власне спостереження.



дження її при застосуванні обох методів дослідження, однак застосування ультразвукографії з контрастним підсиленням і 3D-реконструкцією дає змогу краще оцінити параметри кровотоку у сформованому для реконструкції надключичному клапті [32].

Через скарги деяких пацієнтів на іррадіацію відчуттів у плече при контакті зі шкірною поверхнею надключичного клаптя вивчили [33] іннервацію НК і зв'язок проходження надключичних нервів із ніжкою клаптя. Провівши анатомічні дослідження на 7 свіжозаморожених трупах, встановили: гілки надключичних нервів виявляються під глибокою фасцією в окремому місці від судинної ніжки разом з основними нервовими гілками, що виходять з-під груднинно-ключично-соскоподібного м'яза поряд із середньою м'язовою черевця. Виявлено, що нервові гілки проксимальніше від судинної ніжки з однією гілкою виходять наперед клаптя, а інші проходять аксіально по довжині клаптя. Більшість (9 із 10) клаптів мають шкірні нерви, які проходять на 1–2 см спереду від судинної ніжки, в 1 із 10 – на 1–2 см позаду від судинної ніжки ближче до трапецієподібного м'яза. У 3 із 10 клаптів малі шкірні нерви були також позаду від судинної ніжки в більш дистальній частині клаптя. Отже, надключичні шкірні нерви (C3–C4) надключичного клаптя можуть бути легко ідентифіковані та можуть бути збережені або пересічені залежно від функцій, котрі виконуватиме клапоть [33].

Аналіз анатомічних особливостей судинної ніжки надключичного клаптя, які вивчені на 40 клаптях, висічених на 20 трупах та у 103 пацієнтів, показав: у всіх досліджуваних надключична артерія була гілкою поперечної артерії шії, 90 % випадків відходить на рівні середньої третини ключиці. Поперечна артерія шії в 5 % була гілкою підключичної артерії, в решти випадків – щито-шийного стовбура. Місця відходження надключичної та поперечної артерії шії були в середньому на відстані 4,12 см один від одного [34], а в дослідженнях на 14 трупах з обох боків [35] надключична артерія в 62,9 %

була гілкою поперечної артерії шії, у 37,1 % – гілкою надлопаткової артерії шії [35].

Чималі дефекти шкіри, м'яких тканин і слизових після видалення злоякісних пухлин голови та шії потребують пластичного заміщення, реконструкції з допомогою НК [20]. НК застосований у 12 пацієнтів [36], яким протягом 2013–2016 рр. виконали хірургічне лікування поширеного раку слизової порожнини рота, глотки, привушної слинної залози та шкіри привушної ділянки, що потребувало пластичного заміщення дефектів. Серед них описані 2 випадки реконструкції великих за розмірами дефектів бічної поверхні та кореня язика з приводу хірургічного лікування плоскоклітинного раку та реконструкції привушної ділянки після тотальної паротидектомії поєднаної з шийною дисекцією з проростанням пухлиною шкіри обличчя, шії. В обох випадках застосування НК дало змогу отримати задовільні функціональні та косметичні результати [36]. Анатомічною перевагою надключичного клаптя вважають велику дугу ротації, що в дослідженнях Di Benedetto [37] дорівнювала 180°.

Описані результати застосування НК у 22 пацієнтів [38] із реконструктивними операціями голови та шії: закриття дефектів шкіри шії в 10 пацієнтів, обличчя – у 8, скроневої кістки – в 4. Середня ширина клаптя становила 6,1 см, довжина – 21,0 см. Проксимальна частина клаптя деєпідермізувалась, тому довжина вкритої шкірою частини дорівнювала 9 см. Незначне розходження країв шкіри у донорській ділянці спостерігали у 3 пацієнтів, частковий некроз клаптя – у 2 хворих. У 1 пацієнта була повна втрата шкірної частини клаптя. Автори [38] не встановили статистично значущий зв'язок між некрозом і довжиною клаптя, а також розташуванням дефекту; вважають клапоть надійним, пластичним, легким для отримання та відповідним за кольором і текстурою до шкіри голови, шії [38].

Застосовуючи НК у 50 випадках за період з 2006 до 2011 р. для закриття зовнішніх дефектів голови та шії,



Рис. 3. Наскрізний дефект шкіри і слизової щоки в чоловіка К., 62 р..

Рис. 4. Висічений і прикладений до країв дефекта надключичний клапоть із деєпідермізованою проксимальною частиною з допомогою електродерматома власної конструкції.

Рис. 5. Вигляд післяопераційної рани після закриття дефекта надключичним клаптем.

а також для закриття дефектів порожнини рота [39], у 44 пацієнтів клапоть повністю прижився із неускладненим загоєнням післяопераційної рани. Час взяття всіх клаптів становив не більше ніж 1 годину. Серед описаних 4 ускладнених клаптів у 2 випадках спостерігали дистальну десквамацію епітелію на клапті, у 2 – некроз клаптя, ретроспективно встановлено передопераційне хіміопроменеє лікування. Перевагами застосування НК автори [40] вважають малу товщину клаптя, надійність, легкість і коротку тривалість у виконанні, а також хорошу альтернативу вільних васкуляризованих і шкірно-м'язових клаптів. У 16 із 28 пацієнтів із дефектами слизової оболонки щоки, яким для реконструкції застосовували надключичний клапоть, визначили задовільні

функціональні та косметичні результати протягом 6 місяців спостереження після операції [40].

Наш досвід включає застосування 77 клаптів надключичної артерії за період 2014–2017 рр. у пластичному закритті дефектів порожнини рота (28 клаптів), дефектів шкіри обличчя та шиї (32 клапті), рото- та гортаноглотки (17 клаптів), що виникали після видалення злоякісних новоутворень (плоскоклітинний рак – 72 випадки, саркоми – 5 випадків), якому передувало хіміопроменеє лікування – 62 пацієнти, а також у 15 первинних хворих. Серед пацієнтів 58 чоловіків, 19 жінок, середній вік – $56,4 \pm 5,5$ року. При закритті значних за розмірами наскрізних дефектів слизової та шкіри у 23 хворих надключичний клапоть застосовували в комбінації з іншими клаптями (субментальним, клаптем великого грудного м'яза тощо). Ширина клаптя становила в середньому 5–6 см, довжина – від 15 до 22 см. Тривалість взяття клаптя становила в середньому 60 хвилин. Застосування авторської моделі електродерматома ДК 717.0.00 (А. О. Ковальчук) дало змогу скоротити час деєпідермізації проксимальної частини клаптя з 25 хв до 2–3 хв. Розмір дефектів коливався від 5×4 см до 9×5 см. Частковий некроз клаптя спостерігали в 3 (3,9 %) хворих, тотальний некроз – в 1 (1,3 %), якого прооперували повторно; слинні нориці виявили у 3 (3,9 %) хворих, гематому на шиї – в 1 (1,3 %). Розходження країв післяопераційної рани та гнійних ускладнень не було. Регіонарні рецидиви на IV, V рівнях не спостерігали. Приклад застосування надключичного клаптя наведено на рис. 2–5 у пластичному комбінованому закритті наскрізного дефекту шкіри та слизової лівої щоки в чоловіка К., 62 роки, після видалення злоякісного новоутворення (плоскоклітинний рогувючий рак, ПГВ №26784-91/17), з передопераційним курсом телегаматерапії, СВД-42 Гр.

У реконструктивній хірургії голови та шиї важливе значення має дослідження мікробних ускладнень під час застосування регіонарних клаптів. За 2012–2015 рр. проаналізували застосування в 14 пацієнтів НК при реконструкції первинних дефектів голови та шиї [41] після видалення пухлин і повторних операціях у випадках невдалого застосування вільних мікросудинних клаптів. Розташування надключичної артерії визначали за допомогою комп'ютерної томографії, ангіографії. Середній час висічення клаптя – 50 хвилин. Застосування клаптя супроводжувалося позитивними функціональними результатами та невеликою кількістю ускладнень, тому автори вважають застосування НК альтернативою реконструкції вільними васкуляризованими клаптями.

Вивчали ризик розвитку інфекції в післяопераційній рані при застосуванні клаптя басейну надключичної артерії до 30 днів після операції [42]. У дослідженні ретроспективно за 2011–2014 р. проаналізовано 64 пацієнтів, із них 86 % прооперовано з приводу злоякісних новоутворень, 55 % – з передопераційною променевою терапією. 63 % усіх пацієнтів не мали мікробних ускладнень, у 7 пацієнтів (11 %) з високим ризиком інфекційних ускладнень після проведення умовно чистих операцій спостерігали інфекційні ускладнення в реципієнтній ділянці застосування клаптя. У жодного пацієнта не спостерігали повний некроз клаптя. Автори рекомендують застосування НК як такого, що супроводжується низьким

рівнем інфекційних ускладнень у реципієнтній ділянці. Здійснивши уніваріантний аналіз, автори пов'язують ці ускладнення з умовно чистими операціями при реконструкції дефектів порожнини рота, глотки.

Виконали аналіз післяопераційних ускладнень на основі ретроспективного дослідження 63 пацієнтів за період з 2008 до 2015 р. [43] з дефектами шкіри та слизових голови, шиї після хірургічного лікування злоякісних пухлин, яким виконали реконструкцію НК, у термін не менше ніж через 6 місяців після видалення пухлини. Серед них у 38 були шкірні дефекти, у 25 – слизові дефекти. Найбільш часті ускладнення: інфікування післяопераційної рани, частковий чи повний некроз клаптів, утворення нориць. Автори встановили статистично ($p < 0,02$) більшу частоту ускладнень, зокрема частковий і повний некроз клаптя при заміщенні слизових дефектів порівняно з дефектами шкіри. У результаті зробили висновок про більшу доцільність застосування клаптя басейну надключичної артерії для закриття шкірних дефектів порівняно зі слизовими.

Застосування вільних мікросудинних клаптів розширило показання до оперативних втручань при місцевопоширеному раку голови та шиї [44].

Здійснили порівняльні дослідження застосування вільних мікросудинних клаптів і НК. У 27 пацієнтів через 6 місяців після геміглотомії [45] порівняли результати застосування надключичного клаптя та вільно пересаженого клаптя передпліччя. Оцінювали функціональні результати (ковтання, мовлення, приживлення клаптя), а також стан донорської ділянки, який при застосуванні надключичного клаптя був кращим порівняно з вільним клаптем передпліччя.

Описали 5 випадків застосування острівцевого надключичного клаптя на ніжці [46] як протипагу вільного променевого клаптя передпліччя. У 2 пацієнтів його застосували для закриття фарингостомії після ларингектомії з резекцією гортаноглотки, в одного – для реконструкції бокових відділів обличчя після часткової резекції скроневої кістки, ще в одного – для закриття шкірного дефекту після ларингектомії з видаленням великої ділянки шкіри переднього відділу шиї, у 2 випадках – для первинного закриття глоткової нориці після ларингектомії. Автори визначили задовільні результати в усіх випадках і скорочення часу оперативного втручання порівняно з застосуванням вільних клаптів, а також нескладну хірургічну техніку його виконання та можливість використання для закриття дефектів шкіри та слизових.

Здійснили ретроспективне когортне дослідження 83 пацієнтів після реконструктивних операцій із приводу раку голови, шиї [47], серед них 50 мали III і IV стадії плоскоклітинного раку порожнини рота та ротоглотки. Із них у 25 пацієнтів реконструкцію виконали НК, у 25 – вільним шкірно-фасціальним промисловим клаптем. Переваги застосування надключичного клаптя полягали у скороченні часу операції (411 хв проти 576 хв), часу виділення клаптя (39 хв проти 93 хв), необхідності перебування в палаті інтенсивної терапії (32 % проти 96 %), рідшому накладенні трахеостоми (64 % проти 88 %). Не встановили статистично значущу різницю за частотою післяопераційних ускладнень та за післяопераційними функціональними результатами (ковтання). Загальна вартість лікування при застосуванні надключичного

клаптя була значно нижчою (в середньому 2621 € проти 4253 €).

Ретроспективне порівняння 18 випадків застосування НК і 16 випадків застосування вільного мікросудинного шкірно-фасціального клаптя [48] показало: за приблизно однакових типів, розмірів дефекту та віку пацієнтів клапоть басейну надключичної артерії був більшим ($164,6 \pm 60,0$ см² проти $111,0 \pm 68,0$ см², $p < 0,05$), супроводжувався меншим часом операції (588 ± 131 хв проти 816 ± 149 хв, $p < 0,05$), коротшим післяопераційним періодом, який потребував інтенсивної терапії (1,8 дня проти 5,6 дня, $p < 0,05$). Автори дійшли до висновку, що НК є методом першого вибору в реконструкції комплексних дефектів голови та шиї. Як альтернатива мікросудинним клаптям описано успішне застосування клаптя басейну надключичної артерії в 5 реконструктивних операціях в орофарингеальній ділянці [19].

Переваги застосування шкірно-фасціального клаптя басейну надключичної артерії широко використовують у реконструкції великих опікових дефектів голови та шиї [49]. Для відновлення опікових дефектів [50] застосували модифікований варіант НК, попередньо використовуючи балонну дилатацію шкіри підключичної ділянки та виділяючи передню гілку поперечної артерії шиї, яка, йдучи в дельто-пекторальну ямку, дає змогу включати у клапоть шкіру цієї ділянки, що є доволі тонкою та за кольором найбільше пасує для відновлення дефектів обличчя, шиї. Попереднє розтягування істотно збільшує розмір клаптя, що дає змогу закривати дефекти великих розмірів без застосування мікрохірургії.

Описані задовільні результати у 14 із 15 пацієнтів при застосуванні НК розмірами від 4×5 см до 10×17 см у реконструкції опікових дефектів обличчя [51] з попередньою балонною дилатацією шкіри в місці висічення клаптя. Серед описаних пацієнтів некроз НК спостерігали тільки в 1 хворого. У групі пацієнтів із задовільними результатами в одного пацієнта з венозним тромбозом клапоть врятовано накладенням обхідного венозного анастомоза.

Успішне застосування клаптя басейну надключичної артерії в хірургічній корекції опікових рубців і контрактур передньої поверхні шиї у 3 пацієнтів [52], який мав деякі відмінності порівняно з класичною методикою. Ця різниця полягала в переважному висіченні шкіри плеча, яка мала відмінності за кольором і текстурою порівняно зі шкірою шиї, хоча загалом отримали задовільні косметичні результати без інфекційних ускладнень і некрозів.

Висновки

Шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії має численні переваги: може бути заготовлений для пластики великих за розмірами дефектів шкіри та слизових шиї та голови до рівня виличної дуги, не потребує тривалого часу для взяття, дає змогу досягти позитивні косметичні і функціональні результати у пластиці постхірургічних онкологічних та опікових дефектів шкіри, м'яких тканин і слизових, супроводжується невеликою кількістю ускладнень і може бути альтернативою вільним мікросудинним клаптям.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Феджага І. П., канд. мед. наук, асистент каф. променевої діагностики, променевої терапії та онкології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, ЛОР-онколог вищої категорії, відділення пухлин голови та шиї, Подільський регіональний центр онкології, м. Вінниця, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2760-2242

Кравець О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення пухлин голови та шиї, Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0226-6238

Шамрай В. А., д-р мед. наук, доцент каф. променевої діагностики, променевої терапії та онкології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, заслужений лікар України, головний лікар, Подільський регіональний центр онкології, м. Вінниця, Україна.

Півторак В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. оперативної хірургії та клінічної анатомії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Феджага О. П., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, зав. хірургічного відділу, Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

Плахотнюк І. М., асистент каф. патологічної анатомії, судової медицини і права, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ковальчук А. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Сведения об авторах:

Феджага И. П., канд. мед. наук, ассистент каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, ЛОР-онколог высшей категории, отделение опухолей головы и шеи, Подольский региональный центр онкологии, г. Винница, Украина.

Кравец О. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, Национальный институт рака, г. Киев, Украина.

Шамрай В. А., д-р мед. наук, доцент каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, заслуженный врач Украины, главный врач, Подольский региональный центр онкологии, г. Винница, Украина.

Пивторак В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. оперативной хирургии и клинической анатомии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Феджага О. П., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, зав. хирургическим отделением, Университетская клиника Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

Плахотнюк И. М., ассистент каф. патологической анатомии, судебной медицины и права, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Ковальчук А. О., канд. мед. наук, доцент каф. общей хирургии, Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Information about authors:

Fedzhaha I. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Radiotherapy and Oncology, National Pirogov Memorial Medical University, ENT- Oncologist of the Highest Category of the Head and Neck Oncology Department, Podilsky Regional Center Of Oncology, Vinnytsia, Ukraine.

Kravets O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Head and Neck Oncology Department, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Shamrai V. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Radiotherapy and Oncology, National Pirogov Memorial Medical University, Honored Doctor of Ukraine, Chief Physician of the Podilsky Regional Center of Oncology, Vinnytsia, Ukraine.

Pivtorak V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Fedzhaha O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Head of the Surgical Department of the University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Plakhotniuk I. M., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Law, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Kovalchuk A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Analysis of the National Cancer Data Base to Describe Treatment Trends in Stage IV Oral Cavity and Pharyngeal Cancers in the United States, 1998–2012 / S. White-Gilbertson, S. Nelson, K. Zhan, et al. // *J Registry Manag.* – 2015. – Vol. 42. – Issue 4. – P. 146–151.
- [2] Risk factors for thirty-day readmission following flap reconstruction of oncologic defects of the head and neck / H.A. Osborn, V.K. Rathi, T. Tjoa, et al. // *Laryngoscope.* – 2018. – Vol. 128. – Issue 2. – P. 343–349.
- [3] A novel classification system for the evaluation and reconstruction of oral defects following oncological surgery / W.W. Liu, C.Y. Zhang, J.Y. Li, et al. // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 7049–7054.
- [4] Hunt J.P. The supraclavicular artery flap for lateral skull and scalp defects: effective and efficient alternative to free tissue transfer / J.P. Hunt, L.O. Buchmann // *J Neurol Surg Rep.* – 2014. – Vol. 75. – Issue 4. – P. e5–e10.
- [5] Nthumba P.M. The supraclavicular artery flap: a versatile flap for neck and orofacial reconstruction / P.M. Nthumba // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – Vol. 70. – Issue 8. – P. 1997–2004.
- [6] Extended supraclavicular fasciocutaneous island flap based on the transverse cervical artery for head and neck reconstruction after cancer ablation / W.L. Chen, D.M. Zhang, Z.H. Yang, et al. // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2010. – Vol. 68. – Issue 10. – P. 2422–2430.
- [7] Reconstruction of Large Facial Defects via Excision of Skin Cancer Using Two or More Regional Flaps / D.M. Lee, Y.C. Bae, S.B. Nam, et al. // *Arch Plast Surg.* – 2017. – Vol. 44. – Issue 4. – P. 319–323.
- [8] Aesthetic restoration of parotidectomy contour deformity using the supraclavicular artery island flap / M.T. Epps, C.L. Cannon, M.J. Wright, et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 127. – Issue 5. – P. 1925–31.
- [9] The versatile application of cervicofacial and cervicothoracic rotation flaps in head and neck surgery / F.Y. Liu, Z.F. Xu, P. Li, et al. // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 135.
- [10] Telang P. A study of the use of the supraclavicular artery flap for resurfacing of head, neck, and upper torso defects / P. Telang, M. Jagannathan, M. Devale // *Indian J Plast Surg.* – 2009. – Vol. 42. – Issue 1. – P. 4–12.
- [11] Boyette J.R. Cervicofacial advancement-rotation flap in midface reconstruction: forward or reverse? / J.R. Boyette, E. Vural // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 144. – Issue 2. – P. 196–200.
- [12] Hartman E.H. The use of the pedicled supraclavicular flap in noma reconstructive surgery / E.H. Hartman, P.A. Van Damme, S.H. Suominen // *Plast Reconstr Surg.* – 2006. – Vol. 118. – Issue 1. – P. 270.
- [13] Infratemporal fossa reconstruction following total auriculectomy: an alternative flap option / D.T.Jr. Pointer, P.L. Friedlander, R.G. Amadee, et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2010. – Vol. 63. – Issue 8. – P. e615–e618.
- [14] Mathes S. The cervicothoracic flap / S. Mathes, L. Vascones // *Plas. Reconstr.Surg.* – 1978. – Vol. 61. – Issue 1. – P. 7–12.
- [15] Blevins P. Limitations of the cervicothoracic flap in head and neck reconstruction / P. Blevins, E. Luce // *Plast Reconstr Surg.* – 1980. – Vol. 66. – Issue 2. – P. 220–224.

- [16] Lamberty B.G. Misconceptions regarding the cervico-humeral flap / B.G. Lamberty, G.C. Cormack // *Br J Plast Surg.* – 1983. – Vol. 36. – Issue 1. – P. 60–63.
- [17] Lamberty B.G. The supra-clavicular axial pattern flap / B.G. Lamberty // *Br J Plast Surg.* – 1979. – Vol. 32. – Issue 3. – P. 207–212.
- [18] Pallua N. The tunneled supraclavicular island flap: an optimized technique for head and neck reconstruction / N. Pallua, N.E. Magnan // *Plast Reconstr Surg.* – 2000. – Vol. 105. – Issue 3. – P. 842–851.
- [19] Oropharyngeal reconstruction using the supraclavicular artery island flap: a new flap alternative / A.G. Anand, E.J. Tran, C.P. Hasney, et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2012. – Vol. 129. – Issue 2. – P. 438–441.
- [20] Teymoortash A. Indications for reconstruction of mucosal defects in oropharyngeal cancer using a supraclavicular island flap / A. Teymoortash, M. Mandapathil, S. Hoch // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 43. – Issue 9. – P. 1054–1058.
- [21] Chiu E.S. Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes / E.S. Chiu, P.H. Liu, P.L. Friedlander // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – Vol. 124. – Issue 1. – P. 115–123.
- [22] A clinical experience of the supraclavicular flap used to reconstruct head and neck defects in late-stage cancer patients / H.R. Alves, L.C. Ishida, L.H. Ishida, et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2012. – Vol. 65. – Issue 10. – P. 1350–1356.
- [23] Herr M.W. The supraclavicular artery flap for head and neck reconstruction / M.W. Herr, K.S. Emerick, D.G. Deschler // *JAMA Facial Plast Surg.* – 2014. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 127–132.
- [24] Posterolateral skull base reconstruction using the supraclavicular artery island flap / J.M. Levy, F.N. Eko, H.S. Hilaire, et al. // *J Craniofac Surg.* – 2011. – Vol. 22. – Issue 5. – P. 1751–1754.
- [25] Supraclavicular flap repair in the free flap era / J. Trautman, S. Gore, M. Potter, et al. // *ANZ J Surg.* – 2018. – Vol. 88. – Issue 6. – P. 540–546.
- [26] Ismail H. Supraclavicular artery perforator flap in management of post-burn neck reconstruction: clinical experience / H. Ismail, A. Elshobaky // *Ann Burns Fire Disasters.* – 2016. – Vol. 29. – Issue 3. – P. 209–214.
- [27] The use of multislice CT angiography preoperative study for supraclavicular artery island flap harvesting / A.S. Adams, M.J. Wright, S. Johnston, et al. // *Ann Plast Surg.* – 2012. – Vol. 69. – Issue 3. – P. 312–315.
- [28] Vascular anatomy of the supraclavicular area revisited / C.A. Uysal, R. Ogawa, V.Q. Vinh, et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – Vol. 123. – Issue 6. – P. 1880–1881.
- [29] The subcutaneous cervicofacial flap revisited / W.G. Austen, B.M. Parrett, A. Taghnia, et al. // *Ann Plast Surg.* – 2009. – Vol. 62. – Issue 2. – P. 149–153.
- [30] Anatomic study on the transverse cervical vessels perforators in the lateral triangle of the neck and harvest of a new flap: The free supraclavicular transverse cervical artery perforator flap / A. Cordova, S. D'Arpa, R. Pirrello, et al. // *Surg Radiol Anat.* – 2009. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 93–100.
- [31] Moschella Vascular anatomy of the supraclavicular area revisited: feasibility of the free supraclavicular perforator flap / R. Cordova, S. Pirrello, J. D'Arpa, et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2008. – Vol. 122. – Issue 5. – P. 1399–1409.
- [32] Preoperative Imaging for Thoracic Branch of Supraclavicular Artery Flap: A Comparative Study of Contrast-Enhanced Ultrasound With Three-Dimensional Reconstruction and Color Duplex Ultrasound / Y. Gao, Y. Yuan, H. Li, et al. // *Ann Plast Surg.* – 2016. – Vol. 77. – Issue 2. – P. 201–205.
- [33] Supraclavicular artery island flap innervation: anatomical studies and clinical implications / T.T. Sands, J.B. Martin, E. Simms, et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2012. – Vol. 65. – Issue 1. – P. 68–71.
- [34] Anatomical and Clinical Studies of the Supraclavicular Flap: Analysis of 103 Flaps Used to Reconstruct Neck Scar Contractures / V. Vinh, T. Van Anh, R. Ogawa, H. Hyakusoku // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2009. – Vol. 123. – Issue 5. – P. 1471–1480.
- [35] Supraclavicular artery flap / V. Tafur, O. Magden, M. Edizer, A. Menderes // *J Craniofac Surg.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1938–1940.
- [36] Bruchhage K.L. Reconstruction with supraclavicular island flaps: An option in oncological treatment of head and neck carcinomas / K.L. Bruchhage, A. Leichter, B. Wollenberg // *HNO.* – 2017. – Vol. 65. – Issue 1. – P. 53–57.
- [37] From the "charrretera" to the supraclavicular fascial island flap: revisitation and further evolution of a controversial flap / G. Di Benedetto, A. Aquinati, M. Pierangeli, et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2005. – Vol. 115. – Issue 1. – P. 70–76.
- [38] Use of the supraclavicular artery island flap for reconstruction of cervicofacial defects / N. Kokot, K. Mazhar, L.S. Reder, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 150. – Issue 2. – P. 222–228.
- [39] Sandu K. Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients / K. Sandu, P. Monnier, P. Pasche // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 269. – Issue 4. – P. 1261–1267.
- [40] Usefulness of supraclavicular flap in reconstruction following resection of oral cancer / B.V. Padiyar, S.M. Azeem, M.A. Sagayaraj, S. Merchant // *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery.* – 2018. – Vol. 4. – Issue 2. – P. 148–152.
- [41] Supraclavicular artery island flap (SCAIF): a rising opportunity for head and neck reconstruction / L. Giordano, D. Di Santo, A. Occhini, et al. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273. – Issue 12. – P. 4403–4412.
- [42] Risk factors for surgical site infection after supraclavicular flap reconstruction in patients undergoing major head and neck surgery / N. Goyal, K.S. Emerick, D.G. Deschler, et al. // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38. – Issue 11. – P. 1615–1620.
- [43] Supraclavicular Flap Reconstruction of Cutaneous Defects Has Lower Complication Rate than Mucosal Defects / S. Kadakia, J. Agarwal, M. Mourad, et al. // *J Reconstr Microsurg.* – 2017. – Vol. 33. – Issue 4. – P. 275–280.
- [44] Effect of Overlapping Operations on Outcomes in Microvascular Reconstructions of the Head and Neck / L. Sweeny, E.L. Rosenthal, T. Light, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 156. – Issue 4. – P. 627–635.
- [45] Pedicled Supraclavicular Artery Island Flap Versus Free Radial Forearm Flap for Tongue Reconstruction Following Hemiglossectomy / S. Zhang, W. Chen, G. Cao, Z. Dong // *J Craniofac Surg.* – 2015. – Vol. 26. – Issue 6. – P. 527–530.
- [46] Utility and versatility of the supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction / J.A. González-García, C.M. Chiesa-Estomba, J.A. Sistiaga, et al. // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2018. – Vol. 69. – Issue 1. – P. 8–17.
- [47] Oral Cancer Reconstruction Using the Supraclavicular Artery Island Flap: Comparison to Free Radial Forearm Flap / C. Welz, M. Canis, S. Schwenk-Zieger, et al. // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – Vol. 75. – Issue 10. – P. 2261–2269.
- [48] Supraclavicular artery island flap (SCAIF) vs free fasciocutaneous flaps for head and neck reconstruction / J.W. Granzow, A. Suliman, J. Roostaiean, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 148. – Issue 6. – P. 941–948.
- [49] The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: applications and limitations / N. Kokot, K. Mazhar, L.S. Reder, et al. // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139. – Issue 11. – P. 1247–1255.
- [50] Pallua N. Pre-expanded Supraclavicular Artery Perforator Flap / N. Pallua, B.S. Kim // *Clin Plast Surg.* – 2017. – Vol. 44. – Issue 1. – P. 49–63.
- [51] The pre-expanded subclavicular island flap: A new tool for facial reconstruction / B. Song, J. Chen, X. Ma, et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2016. – Vol. 69. – Issue 12. – P. 1653–1661.
- [52] Ramos R.R. Sub fascial flap based on the supraclavicular artery in reconstruction of neck burn contractures / R.R. Ramos, L.M. Ferreira // *Burns.* – 2017. – Vol. 43. – Issue 5. – P. e1–e4.

References

- [1] White-Gilbertson, S., Nelson, S., Zhan, K., Xiao, C., Cope, L., & Day, T. (2015) Analysis of the National Cancer Data Base to Describe Treatment Trends in Stage IV Oral Cavity and Pharyngeal Cancers in the United States, 1998–2012. *J Registry Manag.*, 42(4), 146–151.
- [2] Osborn, H. A., Rath, V. K., Tjoa, T., Goyal, N., Yarlaga, B. B., Rich, D. L., et al. (2018) Risk factors for thirty-day readmission following flap reconstruction of oncologic defects of the head and neck. *Laryngoscope*, 128(2), 343–349. doi: 10.1002/lary.26726.
- [3] Liu, W. W., Zhang, C. Y., Li, J. Y., Zhang, M. F., & Guo, Z. M. (2017) A novel classification system for the evaluation and reconstruction of oral defects following oncological surgery. *Oncol Lett.*, 14(6), 7049–7054. doi: 10.3892/ol.2017.7139.
- [4] Hunt, J. P., & Buchmann, L. O. (2014) The supraclavicular artery flap for lateral skull and scalp defects: effective and efficient alternative to free tissue transfer. *J Neurol Surg Rep.*, 75(1), e5–e10. doi: 10.1055/s-0033-1358376.
- [5] Nthumba, P. M. (2012) The supraclavicular artery flap: a versatile flap for neck and orofacial reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.*, 70(8), 1997–2004. doi: 10.1016/j.joms.2011.08.043.
- [6] Chen, W. L., Zhang, D. M., Yang, Z. H., Huang, Z. Q., Wang, J. G., Zhang, B., & Li, J. S. (2010) Extended supraclavicular fasciocutaneous island flap based on the transverse cervical artery for head and neck reconstruction after cancer ablation. *J Oral Maxillofac Surg.*, 68(10), 2422–2430. doi: 10.1016/j.joms.2010.01.015.
- [7] Lee, D. M., Bae, Y. C., Nam, S. B., Bae, S. H., & Choi, J. S. (2017) Reconstruction of Large Facial Defects via Excision of Skin Cancer Using Two or More Regional Flaps. *Arch Plast Surg.*, 44(4), 319–323. doi: 10.5999/aps.2017.44.4.319.
- [8] Epps, M. T., Cannon, C. L., Wright, M. J., Chaffin, A. E., Newsome, R. E., Friedlander, P. L., & Chiu, E. S. (2011) Aesthetic restoration of parotidectomy contour deformity using the supraclavicular artery island flap. *Plast Reconstr Surg.*, 127(5), 1925–31. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820cf40a.

- [9] Liu, F. Y., Xu, Z. F., Li, P., Sun, C. F., Li, R. W., Ge, S. F., et al. (2011) The versatile application of cervicofacial and cervicothoracic rotation flaps in head and neck surgery. *World J Surg Oncol.*, 9, 135. doi: 10.1186/1477-7819-9-135.
- [10] Telang, P., Jagannathan, M., & Devale, M. (2009) A study of the use of the supraclavicular artery flap for resurfacing of head, neck, and upper torso defects. *Indian J Plast Surg.*, 42(1), 4–12. doi: 10.4103/0970-0358.53005.
- [11] Boyette, J. R., & Vural, E. (2011) Cervicofacial advancement-rotation flap in midface reconstruction: forward or reverse? *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 144(2), 196–200. doi: 10.1177/0194599810391391.
- [12] Hartman, E. H., Van Damme, P. A., & Suominen, S. H. (2006) The use of the pedicled supraclavicular flap in noma reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.*, 118(1), 270–1. doi: 10.1097/01.prs.0000222218.88688.37.
- [13] Pointer, D. T. Jr., Friedlander, P. L., Amedee, R. G., Liu, P. H., & Chiu, E. S. (2010) Infratemporal fossa reconstruction following total auriculectomy: an alternative flap option. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 63(8), e615–e618. doi: 10.1016/j.bjps.2010.01.027.
- [14] Mathes, S., & Vascones, L. (1978) The cervicohumeral flap. *Plas. Reconstr. Surg.* 61(1), 7–12. doi: 10.1097/00006534-197801000-00002.
- [15] Blevins, P., & Luze, E. (1980) Limitations of the cervicohumeral flap in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.*, 66(2), 220–224. doi: 10.1097/00006534-198008000-00009.
- [16] Lamberty, B. G., & Cormack, G. C. (1983) Misconceptions regarding the cervico-humeral flap. *Br J Plast Surg.*, 36(1), 60–63. doi: https://doi.org/10.1016/0007-1226(83)90013-9.
- [17] Lamberty, B. G. (1979) The supra-clavicular axial patterned flap. *Br J Plast Surg.* 32(3), 207–212. doi: 10.1016/0007-1226(79)90033-X.
- [18] Pallua, N., & Magnus, N. E. (2000) The tunneled supraclavicular island flap: an optimized technique for head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.*, 105(3), 842–851. doi: 10.1097/00006534-200003000-00003.
- [19] Anand, A. G., Tran, E. J., Hasney, C. P., Friedlander, P. L., & Chiu, E. S. (2012) Oropharyngeal reconstruction using the supraclavicular artery island flap: a new flap alternative. *Plast Reconstr Surg.*, 129(2), 438–441. doi: 10.1097/PRS.0b013e31823aebce.
- [20] Teymoortash, A., Mandapathil, M., & Hoch, S. (2014) Indications for reconstruction of mucosal defects in oropharyngeal cancer using a supraclavicular island flap. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 43(9), 1054–1058. doi: 10.1016/j.ijom.2014.04.012.
- [21] Chiu, E. S., Liu, P. H., & Friedlander, P. L. (2009) Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes. *Plast Reconstr Surg.*, 124(1), 115–123. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181aa0e5d.
- [22] Alves, H. R., Ishida, L. C., Ishida, L. H., Besteiro, J. M., Gemperli, R., Faria, J. C., & Ferreira, M. C. (2012) A clinical experience of the supraclavicular flap used to reconstruct head and neck defects in late-stage cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 65(10), 1350–1356. doi: 10.1016/j.bjps.2012.04.050.
- [23] Herr, M. W., Emerick, K. S., & Deschler, D. G. (2014) The supraclavicular artery flap for head and neck reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg.*, 16(2), 127–32. doi: 10.1001/jamafacial.2013.2170.
- [24] Levy, J. M., Eko, F. N., Hilaire, H. S., Friedlander, P. L., Melgar, M. A., & Chiu, E. S. (2011) Posterolateral skull base reconstruction using the supraclavicular artery island flap. *J Craniofac Surg.*, 22(5), 1751–1754. doi: 10.1097/SCS.0b013e31822e62e9.
- [25] Trautman, J., Gore, S., Potter, M., Clark, J., Hyam, D., Tan, N. C., et al. (2018) Supraclavicular flap repair in the free flap era. *ANZ J Surg.*, 88(6), 540–546. doi: 10.1111/ans.14263.
- [26] Ismail, H., & Elshobaky, A. (2016) Supraclavicular artery perforator flap in management of post-burn neck reconstruction: clinical experience. *Ann Burns Fire Disasters.*, 29(3), 209–214.
- [27] Adams, A. S., Wright, M. J., Johnston S., Tandon, R., Gupta, N., Ward, K., et al. (2012) The use of multislice CT angiography preoperative study for supraclavicular artery island flap harvesting. *Ann Plast Surg.*, 69(3), 312–315. doi: 10.1097/SAP.0b013e31822afaba.
- [28] Uysal, C. A., Ogawa, R., Vinh, V. Q., Mizuno, H., & Hyakusoku, H. (2009) Vascular anatomy of the supraclavicular area revisited. *Plast Reconstr Surg.*, 123(6), 1880–1881. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a65bfe.
- [29] Austen, W. G., Parrett, B. M., Taghinia, A., Wolfort, S. F., & Upton, J. (2009) The subcutaneous cervicofacial flap revisited. *Ann Plast Surg.*, 62(2), 149–153. doi: 10.1097/SAP.0b013e31819354f5.
- [30] Cordova, A., D'Arpa, S., Pirrello, R., Brenner, E., Jeschke, J., & Moschella, F. (2009) Anatomic study on the transverse cervical vessels perforators in the lateral triangle of the neck and harvest of a new flap: The free supraclavicular transverse cervical artery perforator flap. *Surg Radiol Anat.*, 31(2), 93–100. doi: 10.1007/s00276-008-0410-x.
- [31] Cordova, R., Pirrello, S., D'Arpa, J., Jeschke, E., Brenner, F., & Moschella, F. (2008) Moschella Vascular anatomy of the supraclavicular area revisited: feasibility of the free supraclavicular perforator flap. *Plast Reconstr Surg.*, 122(5), 1399–1409. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181891651.
- [32] Gao, Y., Yuan, Y., Li, H., Gu, B., Xie, F., Herrier, T., et al. (2016) Preoperative Imaging for Thoracic Branch of Supraclavicular Artery Flap: A Comparative Study of Contrast-Enhanced Ultrasound With Three-Dimensional Reconstruction and Color Duplex Ultrasound. *Ann Plast Surg.*, 77(2), 201–205. doi: 10.1097/SAP.0000000000000601.
- [33] Sands, T. T., Martin, J. B., Simms, E., Henderson, M. M., Friedlander, P. L., & Chiu, E. S. (2012) Supraclavicular artery island flap innervation: anatomical studies and clinical implications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 65(1), 68–71. doi: 10.1016/j.bjps.2011.08.026.
- [34] Vinh, V., Van Anh, T., Ogawa, R., & Hyakusoku, H. (2009) Anatomical and Clinical Studies of the Supraclavicular Flap: Analysis of 103 Flaps Used to Reconstruct Neck Scar Contractures. *Plast. Reconstr. Surg.* 123(5), 1471–1480. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a205ba.
- [35] Tafur, V., Magden, O., Edizer, M., & Menderes, A. (2010) Supraclavicular artery flap. *J Craniofac Surg.*, 21, 1938–1940.
- [36] Bruchhage, K. L., Leichte, A., & Wollenberg, B. (2017) Reconstruction with supraclavicular island flaps: An option in oncological treatment of head and neck carcinomas. *HNO.*, 65(1), 53–57. doi: 10.1007/s00106-016-0211-1.
- [37] Di Benedetto, G., Aquinati, A., Pierangeli, M., Scalise, A., & Bertani, A. (2005) From the "charretera" to the supraclavicular fascial island flap: revisitation and further evolution of a controversial flap. *Plast Reconstr Surg.*, 115(1), 70–76. doi: 10.1097/01.PRS.0000146033.73773.D1.
- [38] Kokot, N., Mazhar, K., Reder, L. S., Peng, G. L., & Sinha, U. K. (2014) Use of the supraclavicular artery island flap for reconstruction of cervicofacial defects. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 150(2), 222–228. doi: 10.1177/0194599813514205.
- [39] Sandu, K., Monnier, P., & Pasche, P. (2012) Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 269(4), 1261–1267. doi: 10.1007/s00405-011-1754-0.
- [40] Padiyar, B. V., Azeem, S. M., Sagayaraj, M. A., & Merchant, S. (2018) Usefulness of supraclavicular flap in reconstruction following resection of oral cancer. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery Available online*, 4(2), 148–152. doi: https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.01.004.
- [41] Giordano, L., Di Santo, D., Occhini, A., Galli, A., Bertino, G., Benazzo, M., & Bussi, M. (2016) Supraclavicular artery island flap (SCAIF): a rising opportunity for head and neck reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 273(12), 4403–4412. doi: 10.1007/s00405-016-4092-4.
- [42] Goyal, N., Emerick, K. S., Deschler, D. G., Lin, D. T., Yarlagaadda, B. B., Rich, D. L., & Durand, M. L. (2016) Risk factors for surgical site infection after supraclavicular flap reconstruction in patients undergoing major head and neck surgery. *Head Neck.*, 38(11), 1615–1620. doi: 10.1002/hed.24480.
- [43] Kadakia, S., Agarwal, J., Mourad, M., Ashai, S., Lee, T., & Ducic, Y. (2017) Supraclavicular Flap Reconstruction of Cutaneous Defects Has Lower Complication Rate than Mucosal Defects. *J Reconstr Microsurg.*, 33(4), 275–280. doi: 10.1055/s-0036-1597718.
- [44] Sweeny, L., Rosenthal, E. L., Light, T., Grayson, J., Petrisor, D., Troob, S. H., Greene, B. J., Carroll, W. R., & Wax, M. K. (2017) Effect of Overlapping Operations on Outcomes in Microvascular Reconstructions of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 156(4), 627–635. doi: 10.1177/0194599817691746.
- [45] Zhang, S., Chen, W., Cao, G., & Dong, Z. (2015) Pedicled Supraclavicular Artery Island Flap Versus Free Radial Forearm Flap for Tongue Reconstruction Following Hemiglossectomy. *J Craniofac Surg. Sep.*, 26(6), 527–530. doi: 10.1097/SCS.0000000000002031.
- [46] González-García, J. A., Chiesa-Estomba, C. M., Sistiaga, J. A., Laruscain, E., Álvarez, L., & Altuna, X. (2017) Utility and versatility of the supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction. *Acta Otorrinolaringologica Espanola.*, 69(1), 8–12. doi: 10.1016/j.otorri.2017.03.004.
- [47] Welz, C., Canis, M., Schwenk-Zieger, S., Spiegel, J. L., Weiss, B. G., & Pilavakis, Y. (2017) Oral Cancer Reconstruction Using the Supraclavicular Artery Island Flap: Comparison to Free Radial Forearm Flap. *J Oral Maxillofac Surg.*, 75(10), 2261–2269. doi: 10.1016/j.joms.2017.02.017.
- [48] Granzow, J. W., Suliman, A., Roostaeian, J., Perry, A., & Boyd, J. B. (2013) Supraclavicular artery island flap (SCAIF) vs free fasciocutaneous flaps for head and neck reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 148(6), 941–948. doi: 10.1177/0194599813476670.
- [49] Kokot, N., Mazhar, K., Reder, L. S., Peng, G. L., & Sinha, U. K. (2013) The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: applications and limitations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 139(11), 1247–1255. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5057.
- [50] Pallua, N., & Kim, B. S. (2017) Pre-expanded Supraclavicular Artery Perforator Flap. *Clin Plast Surg.*, 44(1), 49–63. doi: 10.1016/j.cps.2016.08.005.
- [51] Song, B., Chen, J., Ma, X., Li, Y., Zhang, J., & Guo, S. (2016) The pre-expanded subclavicular island flap: A new tool for facial reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 69(12), 1653–1661. doi: 10.1016/j.bjps.2016.09.001.
- [52] Ramos, R. R., & Ferreira, L. M. (2017) Sub fascial flap based on the supraclavicular artery in reconstruction of neck burn contractures. *Burns.*, 43(5), e1–e4. doi: 10.1016/j.burns.2017.03.031.

Внесок макрофагів у патогенез хронічного пародонтиту у людини та перспективи дослідження. Огляд літератури

В. І. Шинкевич*, І. П. Кайдашев

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Роль макрофагів при хронічному пародонтиті (ХП) невіддільна, але недостатньо з'ясована.

Мета роботи – тематичний аналіз фахової літератури щодо внеску M1/M2 макрофагів у патогенез хронічного пародонтиту, а також методик досліджень макрофагів для визначення напрямку, підходів наступних досліджень.

Проаналізували наукові статті за темою, що дібрані в пошукових системах Академія Google, РМС, PubMed, та власні дослідження. M1 макрофаги можуть робити внесок на початку загострення ХП у посилення загального запалення, руйнування періодонта, а також зумовлювати пригнічення остеокластогенезу. M2 макрофаги можуть розвивати толерантність (під впливом ЛПС пародонтопатогенних мікроорганізмів) і посилювати власний прозапальний потенціал. Експериментальне виснаження всіх макрофагів (з використанням ліпосом клондронату) може запобігти резорбції кісткової тканини пародонта. Впливи на M1/M2 при ХП для лікування мало досліджені.

Поляризація макрофагів регулюється широким спектром розпізнавальних рецепторів, цитокінів, специфічних сигнальних шляхів і генетичних програм, ряд з них використовують як маркери певного фенотипу макрофагів. Унікальні молекули для M1/M2 відсутні. Фенотипові маркери M1/M1 частково збігаються, тому в дослідженнях визначають їх комбінацію або набір/комбінацію експресованих генів. Наведено перелік маркерів, які використовували в різних дослідженнях для ідентифікації M1 і M2.

Висновки. Більшість відомостей щодо ролі M1/M2 при ХП отримані *in vitro* на макрофагах моноцитарного походження та на моделях у тварин. Макрофаги та їхні субпопуляції M1 і M2 відіграють важливу роль у патогенезі ХП у людини. Фенотипи макрофагів, які переважають, залишається невизначеними, як і наслідки впливів на них. Методи імуногістохімії є незамінними на цьому етапі досліджень у людини, враховуючи доступність біопсійного матеріалу.

Ключові слова:

хронічний пародонтит, макрофаги.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 137–143

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155863

*E-mail:

shinkevichvictoria@gmail.com

Вклад субпопуляцій макрофагів в патогенез хронічного пародонтита у людини та перспективи дослідження. Огляд літератури

В. І. Шинкевич, І. П. Кайдашев

Роль макрофагів при хронічному пародонтиті (ХП) неотъемлемо, але недостатньо вивчена.

Цель работы – тематический анализ научной литературы, посвященной вкладу M1/M2 макрофагов в патогенез хронического пародонтита, а также методик исследований этих клеток для определения направления и подходов дальнейших исследований.

Проанализированы научные статьи по теме поисковых систем Академия Google, РМС, PubMed и результаты собственных исследований. M1 макрофаги могут приносить вклад в начале обострения ХП в усиление общего воспаления и в разрушение периодонта, а также способствовать подавлению остеокластогенеза. M2 макрофаги способны развивать толерантность (под влиянием ЛПС пародонтопатогенных микроорганизмов) и усиливать свой провоспалительный потенциал. Экспериментальное истощение всех макрофагов (с использованием липосом клондроната) может предотвращать резорбцию костной ткани пародонта. Воздействие на M1/M2 при ХП для лечения мало исследованы.

Поляризация макрофагов регулируется широким спектром распознающих рецепторов, цитокинов, специфических сигнальных путей и генетических программ, ряд из которых используют как маркеры определенного фенотипа макрофагов. Уникальные молекулы для M1 и M2 отсутствуют. Фенотипические маркеры M1/M2 частично совпадают, поэтому в исследованиях определяют их сочетание или набор/комбинацию экспрессированных генов. Перечислены маркеры, которые использовали в различных исследованиях для идентификации M1 и M2.

Выводы. Большинство сведений о роли M1/M2 при ХП получены *in vitro* на макрофагах моноцитарного происхождения и на моделях у животных. Макрофаги и их субпопуляции M1 и M2 имеют важную роль в патогенезе ХП у человека. Преобладающие фенотипы макрофагов остаются неуловимыми, как и последствия воздействий на них. Методы иммуногистохимии незаменимы на данном этапе исследований у человека, учитывая доступность биопсийного материала.

Ключевые слова:

хронический пародонтит, макрофаги.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 137–143

Contribution of macrophage subpopulations to the pathogenesis of chronic periodontitis in humans and perspectives for study. Review of the literature

V. I. Shynkevych, I. P. Kaidashev

The role of macrophages in chronic periodontitis (CP) is essential, but not well understood.

The purpose was a thematic analysis of the literature on contribution of M1/M2 macrophage subpopulations to the pathogenesis of chronic periodontitis, and methodology for macrophages study in order to define directions and approaches for further investigations.

Key words:

chronic periodontitis, macrophages.

Zaporozhye medical journal

2019; 21 (1), 137–143

Our own research findings as well as papers for the topic by searching the electronic databases (Google Scholar, PMC, PubMed) were analyzed.

M1 macrophages can contribute to CP exacerbation, systemic inflammation enhancement, destruction of periodontal ligament, and inhibition of osteoclastogenesis. M2 macrophages are able both to develop tolerance influenced by LPS of periodontopathogens, and to enhance proinflammatory abilities. Experimental depletion of macrophages using clodronate liposomes can prevent the bone resorption. Influences on M1/M2 in CP with the purpose of treatment are not adequately investigated.

Polarization of macrophages is regulated by a wide spectrum of recognizing receptors, cytokines, specific signaling pathways and genetic programs, some of which are used as phenotype markers of certain macrophages. The unique molecules for M1/M2 are absent. Phenotypic markers of M1 and M2 show overlap, so markers combinations are used depending on a purpose and type of macrophages or profile/combination of expressed genes. The article lists markers used in various studies for M1/M2 identification.

Conclusions. Most of the data on the role of M1/M2 in CP was obtained using monocyte-derived macrophages *in vitro* and in animal models. This paper highlights the important role of M1 and M2 subpopulations of macrophages in the pathogenesis of CP in humans. The identification of predominant macrophage phenotypes remains elusive, as well as consequences of influences on them. Immunohistochemical methods are indispensable for human studies at the present stage due to availability of biopsy.

A prospect for further scientific research is to study the role of M1 and M2 macrophages in CP pathogenesis in humans.

Хронічний пародонтит (згідно з МКХ-10, хронічний періодонтит) (ХП) уже понад 10 років вважають імунітопосередкованим захворюванням [1]. Дослідження імунітопатогенезу ХП забезпечили низку фундаментальних змін у розумінні цієї хвороби. Нині визнано, що імунна та запальна відповіді на пародонтопатогенну та коменсальну мікрофлору під'ясенної біоплівки проявляється симптомами запальних хвороб пародонта [2].

Незважаючи на те, що ХП досліджується давно, бракує точних даних про роль макрофагів (Мф) у цьому захворюванні. Ранні морфологічні дослідження виявили збільшення кількості Мф у запальному інфільтраті в ділянках, уражених ХП [3]. За допомогою імунітохімічної техніки з'ясували, що при ХП Мф/моноцити є основними клітинами, котрі зумовлюють руйнування тканин: збільшення числа Мф/моноцитів (5–30 % клітин інфільтрату уражених тканин) корелювало з посиленням руйнуванням колагену, підвищенням MMP і RANKL; Мф ідентифіковані як основне локальне джерело ІЛ-1; Мф/моноцити здатні диференціюватися в остеокласти у відповідь на TNF- α за наявності RANKL [4].

Інший ранній напрям досліджень продемонстрував відмінності розміщення Мф із певними функціональними ознаками при ХП [3]. У тканинах ясен автори спостерігали відносно менші ознаки активації Мф за експресією HLA-DR, bFGF і тарtrat-резистентної кислоти фосфатази, але на інших Мф, що розміщені вздовж кровоносних судин, виявляли виразну експресію HLA-DR і bFGF. Мф, які експресували кислоту фосфатазу, мали чіткий регіональний розподіл, що не був пов'язаний з вогнищами дегенеративно змінених плазматичних клітин. Очевидно, ці ранні дослідження показують наявність різних за функцією макрофагів в окремих відділах у межах вогнища запалення. Сучасні дослідження підтверджують: М1/М2 макрофаги відрізняються за рівнем експресії МНС-II [5], а також характеризуються різною мікропографією та спадкоємністю у часі залежно від фази запалення, стадії хвороби, її чинника [6].

Отже, встановлена наявність Мф із різними, майже протилежними функціями – клітинною та репаративною, представниками яких є М1/М2 Мф. Здатність до таких функцій Мф отримує після активації у тканинах у відповідь на сигнали з мікрооточення. Головна відмінність між М1 та М2 полягає у властивості метаболізувати L-аргінін:

макрофаги, які переважно продукують оксид азоту, називаються М1 а ті, що продукують орнітин, – М2 [7].

Впливи та численні сигнали, на які реагують Мф, набуваючи поляризації, М1/М2 та їхня функціональна активність стали важливим напрямом досліджень для встановлення відхилень із боку Мф при хворобах і розладах та їхньої корекції.

Мета роботи

Тематичний аналіз фахової літератури щодо внеску М1/М2 макрофагів у патогенез хронічного пародонтиту, а також методик цих досліджень для визначення напрямку та підходів наступних досліджень.

Проаналізували наукові статті за темою, що дібрані в пошукових системах Академія Google, PMC, PubMed, та результати власних досліджень.

М1/М2 макрофаги та їхні відомі функції. Мф забезпечують полярно протилежні типи відповіді: відновлення-репарація (М2) та клінінг/пригнічення (росту тканин) (М1). М2 метаболізують L-аргінін за допомогою ферменту аргіназа-1 до орнітину та поліамінів; М1 метаболізують L-аргінін за допомогою ферменту індукцибельна оксид азот синтаза (iNOS) до NO і цитруліну. Продукування орнітину М2 сприяє клітинній проліферації та репарації внаслідок синтезу колагену, фіброзу й інших функцій ремодельовання тканини. NO, що його продукують М1, є важливою молекулою-ефектором із бактеріцидною активністю та здатністю пригнічувати проліферацію клітин. Шляхи ферментативного перетворення L-аргініну, ймовірно, є конкуруючими [7].

М1/М2 Мф також широко описані в наукових оглядах як про- та антизапальні клітини відповідно [8]. Крім токсичних молекул-ефекторів (NO та активні форми кисню) М1 ефективно продукують і запальні цитокіни (ІЛ-1 β , ФНП, ІЛ-6), які діють як індуктори Th1 відповіді та опосередковують стійкість проти внутрішньоклітинних паразитів і пухлин. М2 поляризують відповідь як Th2 при алергії, кліренсі від паразитів, пригніченні запалення, ремодельованні тканин, ангіогенезі, імунорегуляції та сприяють розвитку пухлин [9]. Важливо, що залежно від контексту обидва субсети Мф можуть бути і про-, та антизапальними [5]. Прозапальний потенціал обох типів Мф підкреслюється тим, що саме М1/М2 стимулюють Th1/Th2 типи відповідей [7].

Поляризація на M1/M2 та реалізація функцій Mф розгортається у тканинах, де вони характеризуються ще більшою різноманітністю. Циркулюючі моноцити, що утворилися в кістковому мозку, розглядали раніше як попередники більшості резидентних тканинних Mф. Але є тканинні резидентні Mф не моноцитарного походження. Резидентні макрофаги є гетерогенними й водночас універсальними клітинами, що знаходяться майже в усіх тканинах, де становлять до 10–15 % від загальної кількості у стані спокою. Спеціалізація макрофагів до мікросередовища пояснює їхню гетерогенність, наприклад, гістіоцити сполучної тканини, клітини Лангерганса (КЛ) шкіри і слизових, остеокласти кісткової тканини тощо. Тканинні різновиди Mф мають настільки різні транскрипційні профілі, що їх можна було б вважати унікальними класами Mф, але їхні функції загалом однакові: регулюють розвиток тканини, імунну відповідь на патогени, підтримують гомеостаз тканини (шляхом апоптозу, ремоделювання та відновлення тканин). КЛ шкіри, як показано, мають походження з клітин жовткового мішка та з фетальної печінки плода (час ембріогенезу), є самовідновною популяцією протягом життя людини. КЛ шкіри не поповнюються у фізіологічних умовах завдяки моноцитам. Аналогічно, твердження, що моноцити крові поповнюють популяцію кісткових Mф у нормальних умовах, зараз переглядається. Резидентні макрофаги кишечника мають моноцитарне (кістковомозкове) походження за фізіологічних умов [9]. (Три лінії Mф можуть мати відношення до тканин пародонту, тому згадані.)

Певна поляризація резидентних Mф є в нормі та наближається до M2. У відповідь на запалення відбуваються різка втрата резидентних макрофагів, відома під назвою «реакція зникнення макрофагів», інфільтрація моноцитами, які підлягають переважно M1 поляризації, та наступне посилення проліферації тканинних Mф. Поляризація резидентних та інфільтрувальних Mф при хронічних захворюваннях надзвичайно складна, особливо в аспекті їхньої долі надалі [9].

Класифікація M1/M2 – це показ крайніх фенотипів, але наявний спектр цих клітинних популяцій із комбінованими фенотипами і в нормі, і при патології [10]. У дослідженнях розрізняють проміжні та перехідні (з M1 у M2), пухлиноасоційовані макрофаги (ПАМ), M4 [11, 12]. Різні фенотипи створюють ілюзорну гетерогенність Mф, що не доведена *in vivo* [9]. Пояснення в тому, що тканинні Mф і щойно рекрутовані моноцити перебувають в ієрархії активаційних станів у результаті динамічного процесу потрапляння, проліферації, старіння, смерті й еміграції [11]. Хоча програми активації M1 та M2 мають відмінності, вони не можуть утворювати чіткі різновиди, і їхні фенотипи, функції частково збігаються [5]. Незалежно від фенотипів Mф, їхні відомі функції *in vivo*: відбір зразків (унаслідок фагоцитозу в мікрооточенні), репарація, пригнічення та антиген-презентація (Sample; Heal; Inhibit; and Present (antigen)) [9, 13].

Широко досліджується роль M1/M2 Mф у патогенезі таких захворювань, як ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, атеросклероз, астма, фіброз, онкологічні хвороби. Для цих клітин часто описують подвійний, захисний і патогенетичний ефекти [8]. Дослідження Mф при захворюваннях показали труд-

нощі в зіставленні фенотипів і генетичної експресії M1/M2 з їхньою функцією [9].

Відомості про можливість перепрограмування та управління фенотипами і функціями макрофагів спричинили тисячі досліджень для пошуку інструментів впливу на ці клітини для відновлення гомеостазу та лікування хвороб.

Роль макрофагів в імунопатогенезі хронічного пародонтиту. Накопичені результати досліджень про M1/M2 макрофаги при ХП, що отримані на експериментальних моделях у тварин і на культурах клітин людини, і це загалом невеликий обсяг інформації.

Наведені у вступі ранні дослідження [2,4] розглядають Mф при ХП як одноманітні клітини. Запальні Mф моноцитарного походження можуть відрізнятися від резидентних Mф у багатьох тканинах, але нині відсутні дані, які б точно вказували на поляризацію резидентних окремо від рекрутованих Mф [9]. Тому досліджують переважно співвідношення M1/M2.

Загострення ХП пов'язане зі збільшенням кількості Mф (поряд із товстими та плазматичними клітинами) у складі запального інфільтрату ясен [2]. Це дає змогу припускати, що початкові етапи загострення при гінгівіті та ХП пов'язані з M1 макрофагами.

In vitro виявлено, що обидва фенотипи Mф: і M1, і M2, премійовані ліпополісахаридом (ЛПС) (походження від *P. gingivalis*), оброблені холестеролом, здатні помітно посилювати секрецію ІЛ-1 β [14]. Це може показати один із механізмів посилення запалення при атеросклерозі.

Відомо, що хронічна стимуляція PAMP (pathogen associated molecular pattern), представником яких є ЛПС, індукує толерантність, за індукцію якої відповідають M2 Mф. В експерименті *in vitro* вплив *P. gingivalis*-ЛПС та ІЛ-10 на M2 скасовував у них експресію ФНП- α , на відміну від M1. Автори припускають, що селективна толерантність, опосередкована M2, і стимуляція прозапальних M1 одночасно одним і тим самим ЛПС спричиняє розвиток імунопатології при ХП [15].

Враховуючи, що Mф мають широкий спектр патерн-розпізнавальних рецепторів, особливості сигнальної трансдукції від цих рецепторів завдяки їхнім поліморфізмам здатні забезпечувати індивідуальну схильність до ХП [16].

M1/M2 індукують, відповідно, Th1/Th2 адаптивну відповідь [7]; можливо, співвідношення Th клітин при ХП, що досліджені краще, дадуть змогу з'ясувати внесок Mф у патогенез. Відомо, що зміна локального співвідношення Th1/Th2/Th17/Tрег відбувається залежно від загострення, ремісії ХП і ремоделювання пародонта [2]. Крім того, раніше виявили зосередження активних організованих солокалізованих субпопуляцій лімфоцитів і дендритних клітин (як вид Mф), у locus *morbi* при ХП, що підтверджує їхню взаємодію [1]. Але реалізація Th1/Th2 відповіді, навіть локально, не обмежена тільки локальною індукцією.

На моделі ХП у мишей продемонстровано локальне посилення обох фенотипів Mф, коли перемикання на M1 передбачається механізмом руйнування, зокрема кісткової тканини [17].

In vitro (на культурах мишачих кістковомозкових клітин і RAW264.7 лінії мишачих Mф) виявили неочікуваний ефект стерильної слини зі сприяння поляризації у

прозапальний M1 фенотип (встановлено за експресією генів IL-6 і IL-12) через TLR4 залежний механізм. Слина не впливала на гени аргінази-1 та Ym1, які характерні для M2 фенотипу. Результати дослідження в основному не узгоджені з тим, що слина сприяє загоєнню ран у порожнині рота і що при гіпосалівації рівень запалення посилюється [18]. Це може пояснюватися самим об'єктом дослідження – кістковомозковими Мф. З іншого боку, такі результати можуть показувати необхідність M1 на певному етапі загоєння.

Одне дослідження, що здійснене *in vivo* на біоптатах ясен пацієнтів із гінгівітом і ХП, показало: співвідношення M1/M2 підвищувалося при ХП, позитивно корелювало з глибиною пародонтальних кишень та експресією IL-1 і MMP-9 [19].

Отже, стає зрозуміло, що і M1, і M2 Мф мають роль у патогенезі ХП.

Щодо впливу M1/M2 на RANKL-індукований остеокластогенез, припускається можливість саме M1 пригнічувати його внаслідок розчинних факторів IFN- γ або IL-12. Ці результати отримані в дослідженні *in vitro* (як попередники остеокластів і Мф використали лінію клітин RAW264.7 і культуру кістковомозкових клітини), результати підтверджені адаптивним перенесенням M0/M1/M2 на модель ХП у мишей [20]. Це додає певної неузгодженості з іншими даними, оскільки M1 поляризація при ХП, як вважалося, сприяла остеокластогенезу завдяки продукції ФНП- α (модель ХП у мишей), як і солокалізація Мф і пре-остеокластів. Крім того, виснаження макрофагів із використанням ліпосом клондронату запобігало резорбції кістки (на моделі *P.gingivalis*-індукованого ХП у мишей) [20]. Хоча ці дані не дають чіткої відповіді, які саме Мф сприяють остеокластогенезу. Пояснення також можуть полягати в походженні Мф, їх місцевій ієрархії активаційних станів і частково спільних функціях M1/M2.

Щодо досліджень лікувальних впливів на Мф при ХП, наявний досвід використання аргініну як сапліментатції харчування, що поліпшує стан кісткової тканини при експериментальному ХП у щурів [21]. Аргінін у складі зубних паст розглядають як можливий новий стандарт профілактики, один із механізмів якої – зміна метаболізму зубної біоплівки та залуження середовища [22].

Якщо аргінази викликають дефіцит L-аргініну [7], в результаті чого знижується продукція NO ендотеліальною eNOS (дисфункція ендотелію) та iNOS у макрофагах (функція M2) [5], то гостра сапліментатція, можливо, сприятлива для M1. Це відповідає наведеним вище даним [20,21]. Але аргіназа-II пов'язана з функцією M1, а аргіназа-I – з M2, тобто з Мф із протилежними ефектами. Питань додає так званий «аргініновий парадокс», що пов'язаний із плейотропним ефектом, зокрема аргінази-II [5].

Транспортні ферментні системи аргініну у Мф, імовірно, тісно пов'язані з активацією наступних систем метаболізму цієї амінокислоти. Отже, в науковій літературі постає питання щодо регуляції метаболізму аргініну в M2 кінцевим продуктом орнітином як субстрата для тих самих транспортерів, що переносять до клітини аргінін [7].

Більшість відомостей про роль M1-M2 при ХП отримані *in vitro* й на тваринних моделях, а переважний фенотип Мф у людини залишається невідомим.

Методи дослідження M1-M2 макрофагів. Поляризація макрофагів регулюється широким спектром розпізнавальних рецепторів, цитокінів, специфічних сигнальних шляхів і генетичних програм. Деякі з них використовують як маркери або функціональний репертуар фенотипу макрофагів [8,5].

M1/M2 Мф широко досліджені *in vitro*, оскільки моноцити периферичної крові доволі доступні. Методи дослідження включають прийоми імуноцитохімії, ІФА-аналіз, кількісний ПЛР-аналіз клітинних продуктів цитокінів, хемокінів; протеомний аналіз, ДНК-мікроматричний аналіз, глибоке секвенування (визначення ДНК-последовностей), проточну цитометрію. M1/M2 відрізняють за зовнішнім фенотипом та експресованим генетичним профілем.

Незважаючи на те, що узгоджений між лабораторіями перелік маркерів для *in vitro*-генерованих макрофагів людини ще розробляється [8], M1 охарактеризовані *in vitro* за фенотипом IL-12^{hi}IL-23^{hi}IL-10^{lo}. M2 клітини охарактеризовані *in vitro* за фенотипом IL-12^{lo}IL-23^{lo}IL-10^{hi}ТФР- β ^{hi} і зазвичай мають високий рівень скавенджер-, маннозних і галактозних рецепторів. M2-подібна поляризація відбувається *in vitro* у відповідь на Th2-цитокіни IL-4 або IL-13, сигнал від Fc γ -рецепторів і TLR, імунні комплекси, антизапальні молекули типу IL-10, ТФР- β та глюкокортикоїди, створюючи фенотипи, які різняться. Різноманітність функціональних програм, прийнятих макрофагами у відповідь на ці подразники, названо M2a (стимульовані за допомогою IL-4 і IL-13; альтернативне запалення), M2b (імунні комплекси, Fc γ R/TLR-стимуляція), і M2c (IL-10, ТФР- β , глюкокортикоїди; деактивація) [9].

Прогресивними стратегіями вивчення M1/M2 спектра є технології генетичної модифікації *in vitro*, що призводять до зміни активаційного фенотипу. Ці методи можливі для виділених клітин і незамінні під час вивчення реакцій клітин на препарати [8].

Від початку стан M1 та M2 макрофагів розрізняли переважно шляхом вимірювання цитокінів у культуральному середовищі, рівні яких можуть змінюватися в певні проміжки часу, внутрішньо- і позаклітинно, а співвідношення показують M1/M2 поляризацію клітин-продуцентів і функціональну активність [8].

При проточній цитометрії M1 (генеровані за допомогою стимулів від ЛПС/IFN- γ) ідентифікують як CD64⁺CD80⁺; M2 (IL-4/IL-13) – як CD11b⁺CD209⁺. Поляризовані M1 секретують CXCL10 (IP-10), IFN- γ , IL-8, ФНП- α , IL-1 β і RANTES. M2 секретують IL-13, CCL17 і CCL18 і мають високий рівень ендцитозу [23].

CD80 валідовано як надійний фенотиповий маркер для M1 (IFN- γ) людини. Кількісна зміна експресії CD200R (апрегуляція) та CD14 (специфічна даунрегуляція) відповідає M2 (IL-4). CD163 і CD16 є специфічними маркерами для M2 (IL-10) під час проточної цитометрії і кількісної ПЛР [10].

В інших дослідженнях M1 (ЛПС/IFN- γ) характеризують за поверхневою експресією CD68: CD14⁺CD16⁺CD68⁺; а M2 – як CD163⁺CD206⁺CX3CR1⁺ [24].

Численні дослідження з'ясували: відсутні унікальні молекули для M1 чи M2. Фенотипові маркери M1/M2 частково можуть перекриватися. Тому в дослідженнях використовують комбінацію маркерів або набір/комбінацію експресованих генів. Маркери, що використовували

Таблиця 1. Маркери для ідентифікації M1/M2 фенотипів, які використовували в різних дослідженнях

Маркер	Характеристика, функції	Джерела, переважно огляди літератури
STAT1	Маркер M1. Транскрипційний фактор. Залучений до активації M1 (ЛПС+ІФН-γ), M1(ІФН-γ).	[8,25,26]
STAT6	Маркер M2. ІЛ-4/STAT6-регулятор мікроРНК є ознакою альтернативної активації Мф людини.	[8,25]
IRF5	Фактор транскрипції, що залучений до активації M1.	[8]
IRF4	Фактор транскрипції, що залучений до активації M2 (ІЛ-4).	[8]
CD80	Валідовано як надійний маркер M1(ІФН-γ). Мембранний рецептор, що активується через зв'язування CD28 або CTLA-4. Розчинний CD80 секретують циркулюючі В клітини. Джерела мембранної форми: тубулярні клітини, дендритні клітини, подоцити.	[10]
CD16	Маркер M2(ІЛ-10). CD16 (FcγRIII) – низькоафінний рецептор до Fc-фрагмента IgG. Бере участь у видаленні комплексів [антиген-антитіло з кровообігу, в інших антитіло-залежних відповідях. Під час запалення стимулює продукцію прозапальних цитокінів та антигенну презентацію для Т-клітин. Кілька досліджень припускають, що CD16 може бути індикатором запального програмування моноцитів.	[10]
CD14	Допоміжний маркер для M1. Ко-рецептор TLR-4. Специфічно даунрегулюється на M2(ІЛ-4).	[24]
CD11c	Додатковий маркер M1. Вважають маркером дендритних клітин. Маркер субсету прозапальних Мф жирової тканини, т. з. «потрійно позитивних» (експресують також і CD11b, і F4/80 маркери). α-ланцюг інтегрину. Експресований на багатьох клітинах моноцитарного походження, в т. ч. на Мф.	[27]
CD11b	Додатковий маркер M2 (ІЛ-4/ІЛ-13). Експресований на всіх клітинах мієлоїдної лінії, у т. ч. на нейтрофілах. Інтегрин CD11b/CD18 (також відомий як Mac-1) – гетеродимер, що складається з α _M (CD11b) і β ₂ (CD18) субодиниць, має вирішальне значення для адгезії та міграції лейкоцитів і для імунних функцій.	[23]
CD64	Маркер M1 (ЛПС/ІФН-γ). FcγRI.	[23]
CD68	Функціонально важливий для M1 макрофагів. Скавенджер рецептор. Рецептор для окислених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), після зв'язування з ними може активувати фагоцитоз M1 макрофагів і посилювати продукцію прозапальних цитокінів ними. Маркер ПАМ під час досліджень пухлин. На високому рівні експресується на моноцитах і тканинних макрофагах людини. Використовують для імуногістохімії, зокрема на парафінових зрізах тканин людини.	[24,26]
CD163	Вважали маркером M2. Скавенджер рецептор для гемоглобін/гаптоглобінового комплексу. Експресований на більшості тканинних макрофагів. Використовують для імуногістохімії, в т. ч. на парафінових зрізах тканин людини. Не відрізняє M1/M2 Мф.	[10,24,26]
CD206	Маркер M2. Манозинний рецептор макрофагів. Рецептор ендцитозу з широкою специфічністю лігандів мікробного й ендогенного походження. Має роль у клітинному розпізнаванні, сироватковому обігу глікопротеїнів і нейтралізації патогенів. На відміну від інших маркерів Мф (CD11b, CD14, CD68, CD163) не експресується моноцитами.	[5,24,26]
CCL2 (MCP-1)	Маркер прозапальних M1. Хемокин під родини CC проявляє хемотактичну активність щодо моноцитів і базофілів, але не до нейтрофілів або еозинофілів. Зв'язує хемокінові рецептори CCR2 та CCR4. Моноцити/Мф є основним джерелом CCL2.	[28]
CD209	Експресія характерна для M1. Додатковий маркер M2 (ІЛ-4/ІЛ-13). Трансмембранний рецептор, часто згадуваний як DC-SIGN внаслідок його експресії на поверхні ДК і Мф. Залучений до вродженої імунної системи і розпізнає ряд еволюційно різноманітних патогенів від паразитів до вірусів.	[23]
CD200R	Апрегулюється на M2(ІЛ-4). Рецептор для OX-2 мембранного глікопротеїна. Рестриктований мієлоїдною клітинною лінією. Рецептор-субстрат взаємодія може функціонувати як мієлоїдний даунрегулювальний сигнал.	[10]
S100A8	Конституційно експресований і секретується нейтрофілами і мієлоїдними клітинами. Експресію описували як унікальну для M4. S100A8 імуногенний протеїн, разом з S100A9 формують кальпротектин. Локалізований внутрішньоклітинно в різних клітинах. Може залучатися до пригнічення казеїнкінази і як цитокін. Порушення експресії пов'язане з кістозним фіброзом. Може виступати важливим прозапальним медіатором при хронічних і гострих запальних захворюваннях.	[29]
CD150 (IPO3/SLAM)	Додатковий маркер M2. Експресується на клітинах гематопоетичної лінії: тимоцитах, активованих Т, В лімфоцитах, ДК, Мф та активованих моноцитах. Сигнальна лімфоцитарна активаційна молекула. Член SLAM родини у суперродині імуноглобулінових поверхневих рецепторів.	[30]
STAB1	M2-асоційований ген. Кодує протеїн стабільін 1, який є рецептором типу скавенджер, що опосередковує ендцитоз ЛПНЩ, грампозитивних і грамотригативних бактерій, а також глікозилітованих продуктів метаболізму.	[27]
CD163L1	M2-асоційований ген; кодує CD163-подібну молекулу 1. Член суперродини збагачених цистеїном скавенджер рецепторів (SRCR).	[27]
SEPP1	Додатковий маркер M2. Ген кодує селенопротеїн 1, який залучений до транспорту селену до позапечіткових тканин через аполіпопротеїн Е рецептор-2 (ApoER2).	[27]
IL1RN (IL1Ra)	Додатковий маркер M2. Антагоніст рецептора ІЛ-1. Член сімейства цитокінів ІЛ-1. Пригнічує ефекти ІЛ-1α, ІЛ-1β, модулює різні ІЛ-1-пов'язані імунні та запальні відповіді.	[27]
PPBP	M1-пов'язаний маркер. Ген одного з тромбоцитарних факторів, який належить до сімейства хемокінів CXC. Є сильним хемоаттрактантом та активатором нейтрофілів. Стимулює різні клітинні процеси, у т. ч. утворення та секрецію активатора плазміногена. Є також антимікробним протеїном.	[27]
Аргіназа-II	M1-маркер.	[5]
Аргіназа-I	Фермент, асоційований з M2 макрофагами	[5]
EGF	Маркер M2. Епідермальний фактор росту, потужний мітогенний фактор, який відіграє роль у рості, проліферації і диференціюванні різних типів клітин.	[5]
VEGF	Маркер M2. Васкулярний ендотеліальний фактор росту; індукує проліферацію і міграцію судинних ендотеліальних клітин, має значення для фізіологічного та патологічного ангіогенезу.	[5]
ТФР-β	Маркер M2, TGF-β.	[5]
ІЛ-10 ^{hi}	Маркер M2.	[9]
ІЛ-23 ^{hi}	Маркер M1.	[9]
ІЛ-12	Експресія гена цього ІЛ посилена у M1. Прозапальний цитокін.	[5]
iNOS	Генетична експресія посилена в M1.	
MHC II	Генетична експресія посилена в M1.	
ІЛ-8	Генетична експресія посилена в M1. Хемокин.	

в різних дослідженнях для ідентифікації M1/M2, наведені в таблиці 1.

Фенотипи тканинних Mф у нормі, а тим більше при патології, дуже різноманітні. Суперечливі результати досліджень у *locus morbi* демонструють фундаментальне значення мікросередовища й безлічі потенційних чинників, що діють на макрофаги в умовах *in vivo* і не можуть бути відтворені *in vitro* [11, 13].

Імуногістохімічна методика дає змогу визначати різноманітні молекули, експресовані на поверхні або внутрішньоклітинно у зразках-біоптатах. Щодо M1-M2 маркерів, то їх вибір значно варіює залежно від мети дослідження, захворювання, специфічності тканини та *locus morbi*. Відомо про використання MCP-1 як маркера M1 макрофагів; CD206 (маннозного рецептора) та CD163 (гемоглобін-гаптоглобінний рецептор) – для ідентифікації субпопуляцій M2, локалізованих в атеросклеротичних бляшках [5, 10, 24, 26].

Щодо інтерпретації фенотипів і генетичної експресії Mф, то ці показники зазвичай визначають особливості фізіології, але є набагато більше маркерів, ніж макрофаг має функцій [13].

Висновки

1. Більшість відомостей про роль M1/M2 при ХП отримані *in vitro* на макрофагах моноцитарного походження та на моделях ХП у тварин.

2. Макрофаги та їхні субпопуляції M1 і M2 відіграють важливу роль у патогенезі ХП, але фенотип, який домінує, не з'ясовано, як і наслідки впливів на макрофаги.

3. Методи імуногістохімії є важливими на цьому етапі досліджень у людини, враховуючи доступність біопсійного матеріалу.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні M1 і M2 макрофагів для з'ясування їхньої ролі в патогенезі ХП.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Шинкевич В. І., канд. мед. наук, доцент каф. післядипломної освіти лікарів-стоматологів, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Кайдашев І. П., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової роботи, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Сведения об авторах:

Шинкевич В. И., канд. мед. наук, доцент каф. последипломного образования врачей-стоматологов, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Кайдашев И. П., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Information about authors:

Shynkevych V. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Postgraduate Education for Dentists, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Kaidashev I. P., MD PhD, DSc, Professor, Pro-rector for Research, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Надійшла до редакції / Received: 16.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 25.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Шинкевич В.И. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите / В.И. Шинкевич, И.П. Кайдашев // Стоматология. – 2012. – Т. 91. – №1. – С. 23–27.
- [2] Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo, et al. // Journal Of Applied Oral Science. – 2015. – Vol. 23. – Issue 3. – P. 329–355.
- [3] Chapple C. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease / C. Chapple, M. Srivastava, N. Hunter // The Journal Of Pathology. – 1998. – Vol. 186. – Issue 3. – P. 281–286.
- [4] Kayal R. The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease / R. Kayal // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013. – P. 639368.
- [5] Yang Z. Functions of Arginase Isoforms in Macrophage Inflammatory Responses: Impact on Cardiovascular Diseases and Metabolic Disorders / Z. Yang, X. Ming // Frontiers In Immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 533.
- [6] Harris R. Spatial, Temporal, and Functional Aspects of Macrophages during "The Good, the Bad, and the Ugly" Phases of Inflammation / R. Harris // Frontiers In Immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 612.
- [7] Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages / M. Rath, I. Müller, P. Kropf, et al. // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 532.
- [8] Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines / P.J. Murray, J.E. Allen, S.K. Biswas, et al. // Immunity. – 2014. – Vol. 41. – Issue 1. – P. 14–20.
- [9] Italiani P. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation / P. Italiani, D. Boraschi // Frontiers in Immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 514.
- [10] Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages / C.A. Ambarus, S. Krausz, M. van Eijk, et al. // J Immunol Methods. – 2012. – Vol. 375. – Issue 1–2. – P. 196–206.
- [11] Gordon S. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions / S. Gordon, A. Plüddemann, F.M. Estrada // Immunol Rev. – 2014. – Vol. 262. – Issue 1. – P. 36–55.
- [12] Much More than M1 and M2 Macrophages. There are also CD169⁺ and TCR⁺ Macrophages / L. Chávez-Galán, M.L. Olleros, D. Vesin, I. Garcia // Frontiers in Immunology. – 2015. – Vol. 6. – P. 263.
- [13] Macrophage: SHIP of Immunity / C.D. Mills, A.C. Thomas, L.L. Lenz, M. Munder // Frontiers in Immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 620.
- [14] Differential inflammasome activation by Porphyromonas gingivalis and cholesterol crystals in human macrophages and coronary artery endothelial cells / C. Champaiboon, M. Poolgesorn, W. Wisitrasameewong, et al. // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235. – Issue 1. – P. 38–44.
- [15] Porphyromonas gingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10 / A.D. Foey, N. Habil, K. Al-Shaghdaei, S. Crean // Arch Oral Biol. – 2017. – Vol. 73. – P. 282–288.
- [16] Шинкевич В.И. Роль Toll-рецепторів у патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота / В.И. Шинкевич, И.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14. – №3–4. – С. 12–16.
- [17] Enhanced Activity of the Macrophage M1/M2 Phenotypes and Phenotypic Switch to M1 in Periodontal Infection / T. Yu, L. Zhao, X. Huang, et al. // J Periodontol. – 2016. – Vol. 87. – Issue 9. – P. 1092–1102.
- [18] Saliva initiates the formation of pro-inflammatory macrophages in vitro / S. Pourgonabadi, H.D. Müller, J.R. Mendes, R. Gruber // Arch Oral Biol. – 2017. – Vol. 73. – P. 295–301.
- [19] Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis / J. Yang, Y. Zhu, D. Duan, et al. // Archives Of Oral Biology. – 2018. – Vol. 96. – P. 234–242.
- [20] Proinflammatory M1 Macrophages Inhibit RANKL-Induced Osteoclastogenesis / T. Yamaguchi, A. Movila, S. Kataoka, et al. // Infection and Immunity. – 2016. – Vol. 84. – Issue 10. – P. 2802–2812.
- [21] Dietary arginine silicate inositol complex inhibits periodontal tissue loss in rats with ligature-induced periodontitis / S. Dunder, A. Eltas, S. Hakkı, et al. // Drug Design, Development And Therapy. – 2016. – Vol. 10. – P. 3771–3778.
- [22] Combinatorial Effects of Arginine and Fluoride on Oral Bacteria / X. Zheng, X. Cheng, L. Wang, et al. // Journal Of Dental Research. – 2015. – Vol. 94. – Issue 2. – P. 344–353.
- [23] Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages / A.A. Tarique, J. Logan, E. Thomas, et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2015. – Vol. 53. – Issue 5. – P. 676–688.
- [24] Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages / S. Tedesco, C. Bolego, A. Toniolo, et al. // Immunobiology. – 2015. – Vol. 220. – Issue 5. – P. 545–554.

- [25] Wang N. Molecular Mechanisms That Influence the Macrophage M1–M2 Polarization Balance / N. Wang, H. Liang, K. Zen // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 614.
- [26] Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages / M.H. Barros, F. Hauck, J.H. Dreyer, et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – Issue 11. – P. e80908.
- [27] Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage polarization in metabolic disorders: functions and regulation / G. Chinetti-Gbaguidi, B. Staels // *Curr Opin Lipidol*. – 2011. – Vol. 22. – Issue 5. – P. 365–372.
- [28] Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association / L. Freitas Lima, V. Braga, M. do Socorro de França Silva, et al. // *Frontiers In Physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 304.
- [29] CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7+S100A8+in vitro and in vivo / C. Erbel, M. Tyka, C. Helmes, et al. // *Innate Immunity*. – 2015. – Vol. 21. – Issue 3. – P. 255–265.
- [30] Expression of CD150 in Tumors of the Central Nervous System: Identification of a Novel Isoform / O. Romanets-Korbut, A. Najakshin, M. Yurchenko, et al. // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – Issue 2. – P. e0118302.
- [1] Shinkevich, V. I., & Kaïdashev, I. P. (2012) Rol' kletochnykh faktorov immuniteta v remodelirovaniï tkanej desny pri khronicheskom generalizovannom parodontite [The role of immune cells factors in the remodeling of gingiva at chronic generalized periodontal disease]. *Stomatologiya*, 91(1), 23–7. [in Russian].
- [2] Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., et al. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 329–355. doi: 10.1590/1678-775720140259.
- [3] Chapple, C., Srivastava, M., & Hunter, N. (1998). Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease. *The Journal of Pathology*, 186(3), 281–286. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998110)186:3<281::AID-PATH200>3.0.CO;2-7.
- [4] Kayal, R. (2013). The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease. *BioMed Research International*, 2013, 639368. doi: 10.1155/2013/639368.
- [5] Yang, Z., & Ming, X. (2014). Functions of Arginine Isoforms in Macrophage Inflammatory Responses: Impact on Cardiovascular Diseases and Metabolic Disorders. *Frontiers in Immunology*, 5, 533. doi: 10.3389/fimmu.2014.00533.
- [6] Harris, R. (2014). Spatial, Temporal, and Functional Aspects of Macrophages during "The Good, the Bad, and the Ugly" Phases of Inflammation. *Frontiers In Immunology*, 5, 612. doi: 10.3389/fimmu.2014.00612.
- [7] Rath, M., Müller, I., Kropf, P., Closs, E. I., & Munder, M. (2014) Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages *Front. Immunol.*, 5,532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
- [8] Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdts, S., et al. (2014). Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 41(1), 14–20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
- [9] Italiani, P., & Boraschi, D. (2014) From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 5, 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.
- [10] Ambarus, C. A., Krausz, S., van Eijk, M., Hamann, J., Radstake, T. R., Reedquist, K. A., Tak, P. P. & Baeten, D. L. (2012) Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J Immunol Methods*, 375(1–2), 196–206. doi: 10.1016/j.jim.2011.10.013.
- [11] Gordon, S., Plüddemann, A. & Estrada, F. M. (2014) Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol Rev*, 262(1), 36–55. doi: 10.1111/imr.12223.
- [12] Chávez-Galán, L., Olleros, M. L., Vesin, D., & Garcia, I. (2015) Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169⁺ and TCR⁺ Macrophages. *Frontiers in Immunology*, 6, 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
- [13] Mills, C. D., Thomas, A. C., Lenz, L. L., & Munder, M. (2014) Macrophage: SHIP of Immunity. *Frontiers in Immunology*, 5, 620. doi: 10.3389/fimmu.2014.00620.
- [14] Champai boon, C., Poolgesorn, M., Wisitrasameewong, W., Sa-Ard-lam, N., Rerkyen, P., & Mahanonda, R. (2014) Differential inflammasome activation by Porphyromonas gingivalis and cholesterol crystals in human macrophages and coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis*, 235(1), 38–44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.007.
- [15] Foey, A. D., Habil, N., Al-Shaghдали, K., & Crean, S. (2017) Porphyromonas gingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10. *Arch Oral Biol*, 73, 282–288. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.029.
- [16] Shinkevich, V., & Kaidashev, I. (2010) Rol' Toll-retseptoriv u patohenezii zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyyn rota [The role of toll-receptors in oral mucosa disease process]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*, 14(3–4), 12–16. [in Ukrainian].
- [17] Yu, T., Zhao, L., Huang, X., Ma, C., Wang, Y., Zhang, J., & Xuan, D. (2016) Enhanced Activity of the Macrophage M1/M2 Phenotypes and Phenotypic Switch to M1 in Periodontal Infection. *J Periodontol*, 87(9), 1092–102. doi: 10.1902/jop.2016.160081.
- [18] Pourgonabadi, S., Müller, H. D., Mendes, J. R., & Gruber, R. (2017) Saliva initiates the formation of pro-inflammatory macrophages in vitro. *Arch Oral Biol*, 73, 295–301. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.012.
- [19] Yang, J., Zhu, Y., Duan, D., Wang, P., Xin, Y., Bai, L., et al. (2017). Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Arch Oral Biol*, 96, 234–242. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.006.
- [20] Yamaguchi, T., Movila, A., Kataoka, S., Wisitrasameewong, W., Ruiz Torruella, M., Murakoshi, M., et al. (2016). Proinflammatory M1 Macrophages Inhibit RANKL-Induced Osteoclastogenesis. *Infection and Immunity*, 84(10), 2802–2812. doi: 10.1128/IAI.00461-16.
- [21] Dunder, S., Eltas, A., Hakki, S., Malkoc, S., Uslu, M., Tuzcu, M., et al. (2016) Dietary arginine silicate inositol complex inhibits periodontal tissue loss in rats with ligature-induced periodontitis. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 3771–3778. doi: 10.2147/DDDT.S115088.
- [22] Zheng, X., Cheng, X., Wang, L., Qiu, W., Wang, S., Zhou, Y., et al. (2015) Combinatorial Effects of Arginine and Fluoride on Oral Bacteria. *Journal of Dental Research*, 94(2), 344–353. doi: 10.1177/0022034514561259.
- [23] Tarique, A. A., Logan, J., Thomas, E., Holt, P. G., Sly, P. D., & Fantino, E. (2015) Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 53(5), 676–688. doi: 10.1165/rcmb.2015-00120C.
- [24] Tedesco, S., Bolego, C., Toniolo, A., Nassi, A., Fadini, G., Locati, M., & Cignarella, A. (2015) Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology*, 220(5), 545–554. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.008.
- [25] Wang, N., Liang, H., & Zen, K. (2014) Molecular Mechanisms That Influence the Macrophage M1–M2 Polarization Balance. *Frontiers in Immunology*, 5, 614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
- [26] Barros, M. H., Hauck, F., Dreyer, J. H., Kempkes, B., & Niedobitek, G. (2013) Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS One*, 8(11), e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908.
- [27] Chinetti-Gbaguidi, G., & Staels, B. (2011) Macrophage polarization in metabolic disorders: functions and regulation. *Curr Opin Lipidol*, 22(5), 365–372. doi: 10.1097/MOL.0b013e32834a77b4.
- [28] Freitas Lima, L., Braga, V., do Socorro de França Silva, M., Cruz, J., Sousa Santos, S., de Oliveira Monteiro, M., & Balarini, C. (2015) Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in Physiology*, 6, 304. doi: 10.3389/fphys.2015.00304.
- [29] Erbel, C., Tyka, M., Helmes, C., Akhavanpoor, M., Rupp, G., Domschke, G., et al. (2015) CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7+S100A8+ in vitro and in vivo. *Innate Immunity*, 21(3), 255–265. doi: 10.1177/1753425914526461.
- [30] Romanets-Korbut, O., Najakshin, A., Yurchenko, M., Malysheva, T., Kovalevska, L., Shlapatska, L., et al. (2015). Expression of CD150 in Tumors of the Central Nervous System: Identification of a Novel Isoform. *PLOS ONE*, 10(2), e0118302. doi: 10.1371/journal.pone.0118302.

Особенности этиологии, патогенезу, лікування та профілактики захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодефіцитної анемії (огляд літератури)

О. Г. Бойчук-Товста, О. Г. Бойчук*

ННІПО Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова:

вагітні жінки, захворювання пародонта, залізодефіцитна анемія.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 144–149

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155870

*E-mail:

l.bojchuk@gmail.com

Важливим завданням сучасної стоматології є вивчення стоматологічної захворюваності у вагітних із соматичною патологією. Це зумовлено багатьма факторами: чималою поширеністю захворювань пародонта серед населення, впливом інфекції на організм вагітної та плода, зростанням частоти соматичних захворювань у вагітних.

Мета роботи – вивчити сучасні наукові тенденції щодо особливостей етіології, патогенезу, лікування та профілактики захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодефіцитної анемії.

Здійснили аналіз добірки наукових публікацій (30 джерел), із них 19 вітчизняних та 11 закордонних джерел щодо актуального питання сучасної стоматології – захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодефіцитної анемії. Розглянули аспекти високої поширеності захворювань пародонта в цього контингенту пацієнтів, поліетиологічності їх виникнення, складного механізму розвитку, особливостей лікування та профілактики. За даними досліджень, у I триместрі найпоширенішою клінічною формою запального процесу є катаральний гінгівіт, у II триместрі гінгівіт вагітних розвивається як катаральне або гіпертрофічне запалення, рідше виразково-некротичне ураження ясен, у III триместрі та в передпологовому періоді клінічна картина гіпертрофічного гінгівіту вагітних набуває максимального розвитку. Беручи до уваги, що нині в більшості жінок реальне споживання макро- та мікроелементів і вітамінів з їжею істотно нижче, ніж рівень, який забезпечує сприятливий перебіг вагітності та лактації, обов'язковим є застосування вітамінно-мінеральних комплексів у вагітних, котрі мають захворювання тканин пародонта на тлі залізодефіцитної анемії. На початкових стадіях генералізованого пародонтиту вітамінотерапія найбільш ефективна. Закордонні автори визначили концепцію мікронутрієнтного програмування розвитку майбутньої дитини протягом вагітності, що полягає в доцільності застосування полівітамінних комплексів. Основне завдання лікарів-стоматологів, акушерів-гінекологів – сформувати розуміння важливості своєчасної стоматологічної допомоги у вагітних задля створення позитивної мотивації до лікування. Визначені оптимальні періоди стоматологічних оглядів, обґрунтована необхідність диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів.

Ключевые слова:

беременные женщины, заболевания пародонта, железодефицитная анемия.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 144–149

Особенности этиологии, патогенеза, лечения и профилактики заболеваний пародонта у беременных женщин на фоне железодефицитной анемии (обзор литературы)

О. Г. Бойчук-Толстая, А. Г. Бойчук

Важная задача современной стоматологии – изучение стоматологической заболеваемости у беременных с соматической патологией. Это обусловлено многими факторами: значительной распространенностью заболеваний пародонта среди населения, влиянием инфекции на организм беременной и плода, ростом частоты соматических заболеваний у беременных.

Цель работы – изучение современных научных тенденций об особенностях этиологии, патогенеза, лечения и профилактики заболеваний пародонта у беременных женщин на фоне железодефицитной анемии.

Проведен анализ подборки научных публикаций (30 источников), из них 19 отечественных и 11 зарубежных по актуальному вопросу современной стоматологии – заболевания пародонта у беременных женщин на фоне железодефицитной анемии. Рассмотрены аспекты высокой распространенности заболеваний пародонта у данного контингента пациентов, полиэтиологичности их возникновения, сложного механизма развития, особенностей лечения и профилактики. По данным исследований, в I триместре распространенная клиническая форма воспалительного процесса – катаральный гингивит, во II триместре гингивит беременных развивается в виде катарального или гипертрофического воспаления, реже язвенно-некротического поражения десен, в III триместре и преддродовом периоде клиническая картина гипертрофического гингивита беременных становится максимальной. Принимая во внимание, что у большинства женщин реальное потребление макро- и микроэлементов и витаминов с продуктами питания значительно ниже уровня, обеспечивающего благоприятное течение беременности и лактации, обязательно применение витаминно-минеральных комплексов у беременных, имеющих заболевания тканей пародонта на фоне железодефицитной анемии. На начальных стадиях генерализованного пародонтита витаминотерапия наиболее эффективна. Зарубежные авторы говорят о концепции микронутриентного программирования развития будущего ребенка во время беременности, которая заключается в целесообразности применения поливитаминных комплексов. Основная задача стоматологов, акушеров-гинекологов – сформировать понимание важности своевременной стоматологической помощи у беременных путем создания положительной мотивации к лечению. Определены оптимальные периоды стоматологических осмотров и обоснована необходимость дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Features of etiology, pathogenesis, treatment and prophylaxis of periodontal diseases in pregnant women in the context of iron deficiency anemia (review of the literature)

O. H. Boichuk-Tovsta, O. H. Boichuk

An important task of modern dentistry is the study of dental morbidity in pregnant women with somatic pathology. This is due to many factors, including a significant prevalence of periodontal diseases among the population, infection impact on the body of the pregnant woman and the fetus, an increase in the frequency of somatic diseases in pregnant women.

The aim of the retrospective literary research was to study modern scientific trends regarding the peculiarities of etiology, pathogenesis, treatment and prophylaxis of periodontal diseases in pregnant women with iron deficiency anemia.

The collection of scientific publications (30 sources), including 19 domestic and 11 foreign professional sources, has been analyzed on the current issue of modern dentistry: periodontal diseases in pregnant women with iron deficiency anemia. The aspects of high prevalence of periodontal diseases among this contingent of patients, their polyethiologic origin, complex mechanism of development, peculiarities of treatment and prevention have been considered. According to the authors' researches, it was found that catarrhal gingivitis is the most common clinical form of the inflammatory process in the 1st trimester, gingivitis of pregnant women develops as a catarrhal or hypertrophic inflammation, rarely – ulcerous-necrotic gingival lesion in the 2nd trimester. The clinical picture of hypertrophic gingivitis in pregnant women is to be seen in its most clinical manifestation in the 3rd trimester and in the immediate prenatal period. Taking into account the fact that to date, in the majority of women, the actual consumption of macro- and micronutrients and vitamins with food is much lower than the level that provides a favorable course of pregnancy and lactation, the use of vitamin-mineral complexes are obligatory in pregnant women with periodontal disease and concomitant iron deficiency anemia. At the initial stages of generalized periodontitis, vitamin therapy is most effective. Today, foreign authors refer to the concept of micronutrient programming of the future baby's development during pregnancy, which is the applicability of multivitamin complexes. The main task of dentists and obstetrician-gynecologists is to create a conscious awareness of the importance of timely dental care in pregnant women by forming a positive motivation among expecting mothers to seek dental care. From these data, the optimal periods of dental examinations and differential approach to medical preventive measures can be determined.

Key words:
pregnant women,
periodontal
diseases, iron
deficiency anemia.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 144–149

Чималу увагу науковців привертає завдання збереження здоров'я матері та плода, зокрема вивчення стану ротової порожнини в період вагітності для запобігання утворенню «стоматогенного хроніосептичного вогнища» [1,2,10,24]. Актуальним залишається вивчення питання стоматологічної захворюваності у вагітних із соматичною патологією. Це зумовлено багатьма факторами: великою поширеністю захворювань пародонта серед населення, збільшенням частоти соматичних захворювань у вагітних, впливом інфекції на організм вагітної та плода [4,6,28]. Не сформована єдина думка щодо етіопатогенезу стоматологічних захворювань у період вагітності, адже немає жодної системи в організмі жінки, в якій би не проявлялись ознаки функціональної перебудови під час вагітності, спрямовані на підтримання співвідношення адаптаційних систем організму матері й майбутньої дитини [3,5,7,9,22].

Мета роботи

Виконали аналіз фахової літератури та сучасних наукових тенденцій щодо особливостей етіології, патогенезу, лікування та профілактики захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодофіцитної анемії.

Відомо, що вагітність супроводжується підвищенням обміну речовин, коли суттєво посилюються процеси асиміляції та збільшується затримка продуктів дисиміляції, які необхідно вивести з організму. Такі зміни під час вагітності зумовлені гормональними зрушеннями, оскільки відомо, що в період вагітності змінюється діяльність залоз внутрішньої секреції. Уже з 3–4 місяця вагітності у крові різко зростає кількість естрогенів, що призводить до підвищення вмісту прогестерону. Численні клінічні, гістологічні та гістохімічні дослідження свідчать, що статеві гормони мають значущий вплив на організм загалом, особливо на судинну та кісткову системи. Естрогени стимулюють проліферацію фібробластів

ясен, впливають на диференціювання та ріст клітин, індукуючи синтез білків. Вони збільшують активність кісткового мозку, чинять загальну анаболічну дію, мають протизапальну активність, впливають на тривалість життєвого циклу клітин. Прогестерон викликає розширення капілярів ясен, набряк і гіперемію [5,11,15].

У результаті експериментальних досліджень і клінічних спостережень встановили: у вагітних захворювання пародонта виникають внаслідок дефіциту естрогенів. Це відбувається тому, що чимала частина естрогенів, які надійшли у кров вагітних, зв'язується білками сироватки, а вільні естрогени набувають особливих вазоактивних проліферативних епітеліотропних властивостей і містяться у слині у високій концентрації. Отже, зміни гормонального статусу суттєво впливають на виникнення та патогенез захворювань пародонта у вагітних [11,16].

Під час вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, за яких досить складно відмежувати власне фізіологічні компенсаторні механізми від патологічних проявів. Інші науковці вважають, що здебільшого у період вагітності відбувається загострення хронічного запального процесу у тканинах пародонта внаслідок значних змін гомеостазу порожнини рота. Ще глибші зміни в гомеостазі ротової порожнини відбуваються в разі патологічного перебігу вагітності.

Відомим фактом у патогенезі захворювань тканин пародонта є зв'язок із системною патологією організму, а запальні та дистрофічно-запальні ураження пародонта переважно є вторинними щодо системних процесів в організмі, котрі є основою низки захворювань внутрішніх органів [14,19,21].

Незважаючи на численні дослідження вітчизняних і закордонних учених, що присвячені стоматологічному статусу вагітних жінок, залишається актуальним питання щодо запобігання та лікування захворювань пародонта в цієї категорії населення. Заходи, що спрямовані на запобігання виникненню стоматологічних захворювань,

оптимально реалізовувати в період із 3 до 6 місяця планування вагітності. За даними фахової літератури, найбільший прояв запальних явищ у тканинах пародонта спостерігають у II триместрі вагітності, критичне – у III триместрі, що дає змогу визначити оптимальні періоди стоматологічних оглядів і диференційовано підійти до лікувально-профілактичних заходів [4, 13, 26, 28].

Частим ускладненням вагітності є залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка посідає перше місце серед усіх ускладнень гестаційного періоду [4, 7, 12]. ЗДА – клініко-гематологічний синдром, що характеризується зниженням кількості заліза в організмі (крові, кістковому мозку та депо), коли порушується синтез гема, а також білків, що містять залізо (міоглобіну, залізовмісних тканинних ферментів). Тофан Н. І. (2013) розглядає залізодефіцитну анемію як тотальну органну патологію, що призводить до функціональних і морфологічних змін усіх органів і тканин. Особливо ушкоджуються тканини, здатні до регенерації: епітелій шкіри, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також імунна система, головний мозок [21, 26].

На тлі зниженої резистентності капілярів пародонта та вторинного фізіологічного імунodefіциту суттєво підвищується роль місцевих подразнювальних чинників. Патогенна мікрофлора є есенціальним і рушійним чинником розвитку генералізованого пародонтиту (ГП). Бактерії ротової порожнини можуть мати місцевий і системний вплив на стан здоров'я людини шляхом дисемінації локально утворених медіаторів запалення, провокування алергічних чи аутоімунних реакцій, аспірації вмісту ротової порожнини та потрапляння його до органів травної, дихальної систем [20].

Особливу загрозу вогнища інфекції в ротовій порожнині становлять для людей з ослабленим імунітетом, якими є вагітні жінки з ЗДА, у них відбувається зниження колонізаційної резистентності організму до інфекційних чинників. У нормі бактеріальний спектр ротової порожнини переважно складають різні види кокової мікрофлори: негемолітичні стрептококи та непатогенні стафілококи. У великій кількості в ротовій порожнині здорових людей наявні лактобацили, нейсерії, коринебактерії. Ендогенна мікрофлора забезпечує відновлення слизової оболонки, відіграє певну роль в обмінних процесах і ферментативних реакціях, синтезує вітаміни, кислоти (молочну, оцтову, фолієву), перекис водню, бактеріоцини тощо [10].

Протягом мікробіологічних досліджень у вагітних жінок виявили різні ступені біоценозу ротової порожнини. Встановлено, що порушення співвідношення між показниками обміну слизової оболонки ротової порожнини рота вагітних представниками нормальної та умовно-патогенної мікрофлори підвищує ризик виникнення ускладнень вагітності та пологів, а також ризик інфікування плода та новонародженого.

Серед механізмів пошкоджувального впливу пародонтопатогенів розрізняють порушення біоценозу ротової порожнини, здатність мікроорганізмів до інвазії у тканини, активну секрецію токсинів та ензимів, синтез протеаз, які руйнують імуноглобуліни, пригнічення чинників захисту організму, індукцію апоптозу лімфоцитів [16]. Під час тривалого контакту мікроорганізмів із тканинами пародонта можливий розвиток процесів альтерації аж до утворення пародонтальної кишені. Це створює

сприятливі умови для вегетування в ротовій порожнині мікрофлори, постійне вогнище якої зумовлює розвиток пародонтальних кишень, впливає на стан навколосубних тканин і на організм загалом. Всмоктуючись із кров'ю та лімфою, мікробні та тканинні токсини можуть зумовлювати формування фокальної інфекції в інших органах майбутньої матері, ускладнювати перебіг вагітності. Але самі мікроорганізми не є причиною захворювання, а стають нею тільки при взаємодії з макроорганізмом, у разі поєднання певних несприятливих умов (наприклад, збій у функціонуванні захисних механізмів організму) [18, 20].

За даними статистичних досліджень, поширеність захворювань тканин пародонта у вагітних жінок коливається в межах 84,0–89,2 %, а за даними S. Gajendra (2004), ураження пародонта різної інтенсивності під час вагітності виявляють у 100 % обстежених. Інформативними є дані порівняння клінічного стану пародонта у вагітних і не вагітних аналогічного віку, а також враховуючи вплив соціально-економічного стану та інших факторів. Так, у вагітних виявили значну важкість гінгівіту з прогресуванням запальних змін у процесі вагітності. Порівняльні дослідження S. Moore et al. демонструють, що під час вагітності кровоточивість ясен спостерігали у 50–53 % жінок, а індексні показники зубних відкладень і запалення ясен після пологів превалювали над цими ж показниками III триместру вагітності. Індекс пародонтальної кишені та кровоточивості під час вагітності вище, ніж після пологів, хоча кількість зубних бляшок однакова. Враховуючи дані клінічного оцінювання індексних показників зубної бляшки, запалення ясен і рівня епітеліального прикріплення, стверджують, що вагітність впливає тільки на стан ясен, і не виявили відмінності за показниками втрати прикріплення у вагітних і не вагітних [9, 12]. За твердженням багатьох авторів, найчастіше гінгівіт вагітних проявляється гіперплазією ясен. Появу гіпертрофічних розростань ясен пов'язують зі змінами гормонального статусу [18]. Так, встановлено, що під час вагітності гістологічно ці ділянки багаті запальними клітинами й нейтрофілами, а також проліферуючими фібробластами та новоутвореною капілярною системою. Гіпертрофічні зміни міжзубних сосочків, що виникли в період вагітності, за морфологічними ознаками можна класифікувати як судинні епуліси, а в не вагітних подібні розростання найчастіше проявляються як гіпертрофічний гінгівіт із вираженою лімфоплазмозитарною інфільтрацією стромы. Поліпшення стану ясенного краю після пологів (навіть без лікування) дає змогу багатьом дослідникам зробити припущення про нейрогуморальну природу гіпертрофічних процесів в яснах, що виникли на тлі вагітності [5, 11].

За даними багатьох науковців, перші ознаки гінгівіту з'являються в I триместрі (на 10–12 тижні вагітності) як гіперемія ясен, печіння та свербіння в яснах. Також спостерігають підвищену чутливість до дії хімічних і температурних подразників (солодкого, кислого, холодного тощо) різних груп зубів, частіше фронтальної групи. Це може бути пов'язано з порушенням балансу макро- та мікроелементів (макро- та мікродиселементози), що беруть участь у формуванні мінерального базису плода. Під час клінічного обстеження основними скаргами та ознаками гінгівіту в цей період є кровоточивість ясен,

неприємний запах із рота (галітоз), гіперестезія твердих тканин зубів. У I триместрі найпоширенішою клінічною формою запального процесу є катаральний гінгівіт, у II триместрі гінгівіт вагітних розвивається як катаральне чи гіпертрофічне запалення, рідше виразково-некротичне ураження ясен. Катаральний гінгівіт вагітних характеризується генералізованими симетричним ураженням фронтальної ділянки верхньої та нижньої щелеп. Пацієнти скаржаться на неприємні відчуття в яснах, свербіння, галітоз, порушення смаку, кровоточивість ясен під час їжі та чищення зубів. Загальний стан жінок при цьому не порушений. Внаслідок набряку утворюються клінічні (ясенні) кишени, на зубах – підвищене нашарування м'якого нальоту. Жінки уникають чищення зубів у зв'язку з болісністю та кровоточивістю ясен, гігієна порожнини рота погіршується, і патологічний процес поширюється в міжальвеолярні перетинки альвеолярної кістки щелеп. Під час об'єктивного обстеження відзначають набряк, гіперемію, ціаноз ясен, вогнища десквамації епітелію, поодинокі ерозії, переважно в зоні вершин міжзубних сосочків, механічне uszkodження яких супроводжується кровотечею [3,7,12,19].

У III триместрі й передпологовому періоді клінічна картина гіпертрофічного гінгівіту вагітних набуває максимального розвитку. Ясна можуть закривати майже всю поверхню зубів, сягаючи ріжучого краю, що призводить до додаткової травми, збільшення больового синдрому та кровоточивості. Унаслідок значного розростання ясен утворюються глибокі ясенні кишени з серозно-геморагічним ексудатом. Рентгенологічне дослідження, виконане в післяпологовому періоді, показало остеопороз, часткову деструкцію кортикального шару міжальвеолярних перетинок, дало змогу говорити про первинні ознаки незворотних змін у пародонті, притаманних генералізованому пародонтиту [28].

Лікування запально-дистрофічних захворювань пародонта спрямоване проти інфекцій, інтоксикації, на активацію імунітету, нормалізацію порушень обмінних процесів у пародонті та стимуляцію регенерації. Вибір ліків із великої кількості препаратів, які використовують для місцевого й загального лікування ГП, зумовлений необхідністю діяти як на вогнище запалення (передусім на патогенну мікрофлору ротової порожнини), так і на дистрофічні процеси. Отже, лікар прагне вплинути на саногенетичні й патогенетичні процеси в пародонті, що передбачає застосування протимікробних, протизапальних, десенсибілізуючих препаратів, дію на місцевий кровообіг, посилення процесів регенерації, а також використання загальнозміцнювальної, імуномодельовальної та стимулювальної терапії тощо [12,14,17,20,23].

Традиційно лікування захворювань пародонта розпочинають з усунення місцевих подразнювальних чинників, як-от із проведення професійної гігієни, що включає видалення всіх м'яких і твердих над'ясенних і під'ясенних зубних відкладень, полірування поверхонь зубів. Відразу проводять навчання з догляду за ротовою порожниною, дають рекомендації щодо вибору засобів гігієни. Наступний етап – усунення первинної травматичної оклюзії, лікування симптоматичного гінгівіту та усунення або зменшення пародонтальних кишень. Медикаментозна терапія під час лікування захворювань

пародонта відіграє допоміжну роль, що спрямована на патогенетичну ланку запального процесу в пародонті, ослаблення інфекції в пародонтальних кишнях, усунення гіпоксії, стимулювання регенерації та рубцювання пародонтальних кишень, пригнічення росту грануляцій у пародонтальних кишнях, а також на підвищення захисних можливостей пародонта [19,27,29,30].

Антимікробна місцева терапія запальних захворювань пародонта має першочергове значення. Сучасні антибактеріальні препарати не мають достатньо широкого спектра дії для знищення всіх штамів бактерій, що наявні в пародонтальній кишні, вони можуть спричинити серйозні системні побічні ефекти (алергічні та токсичні). Застосування антибіотиків може сприяти розвитку стійких штамів бактерій. Крім того, використання антибактеріальних засобів під час вагітності є доволі обмеженим, тому велику увагу привертають антисептичні засоби. Антисептики мають низку переваг: мінімальне всмоктування, відсутність алергічних реакцій, висока бактерицидна активність до мікроорганізмів на поверхні клітини [4,17,18,23].

Зважаючи на те, що нині в більшості жінок реальне споживання макро- та мікроелементів і вітамінів з їжею значно менше, ніж рівень, що забезпечує сприятливий перебіг вагітності та лактації, обов'язкове застосування вітамінно-мінеральних комплексів у вагітних, які мають захворювання тканин пародонта на тлі ЗДА. На початкових стадіях ГП вітамініотерапія найбільш ефективна [8,22-24,28]. Закордонні автори визначили так звану концепцію мікронутрієнтного програмування розвитку майбутньої дитини протягом вагітності, що полягає в доцільності застосування полівітамінних комплексів. Поповнення запасів мікро- та макроелементів потрібно розглядати через призму необхідної фізіологічної потреби організму, а не як дію лікарських препаратів. Основне завдання лікарів-стоматологів, акушерів-гінекологів – сформулювати розуміння важливості своєчасної стоматологічної допомоги у вагітних шляхом створення позитивної мотивації до лікування [13,23,25,27,29].

У сучасній фаховій літературі поняття індивідуальної профілактики стоматологічних захворювань у період вагітності не в повному обсязі показує сутність необхідних заходів для підтримки стоматологічного здоров'я жінки на високому рівні. Отже, доцільним є пошук нових сучасних методів діагностики та індивідуального підходу до первинної та вторинної профілактики змін тканин пародонта вагітних. Необхідне детальне вивчення соматичного та стоматологічного анамнезу, змін у всіх системах організму, можливості обґрунтованого створення комплексу індивідуальних профілактичних заходів, а також удосконалення терапії виявлених порушень у тканинах пародонта [24,26,30].

Висновки

1. Вагітність, являючи собою фізіологічний процес, має підвищені вимоги до всіх видів обміну в організмі, що призводить до зміни різних органів і систем, у тому числі порожнини рота. Глибші зміни обмінних процесів відбуваються при патологічному перебігу вагітності. У сучасній фаховій літературі поняття індивідуальної

профілактики стоматологічних захворювань у період вагітності не в повному обсязі показує сутність необхідних заходів для підтримки стоматологічного здоров'я жінки на високому рівні.

2. Актуальним є пошук нових сучасних методів діагностики та індивідуального підходу до первинної та вторинної профілактики змін тканин пародонта у вагітних.

3. Єдиний шлях розв'язання цієї проблеми – детальне вивчення соматичного та стоматологічного анамнезу, змін у всіх системах організму, на основі якого можливе створення обґрунтованого комплексу індивідуальних профілактичних заходів та удосконалення терапії виявлених порушень у тканинах пародонта вагітних із залізодефіцитною анемією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Бойчук-Товста О. Г., асистент каф. стоматології, ННІПО Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Бойчук О. Г., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, ННІПО Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бойчук-Толстая О. Г., ассистент каф. стоматологии, УНИПО Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Бойчук О. Г., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии, УНИПО Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Boichuk-Tovsta O. H., MD, Assistant Dentistry Department, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Boichuk O. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 11.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2018

Список літератури

- [1] Амонов И.И. Микроэлементоз и анемия у беременных в очаге йодного дефицита / И.И. Амонов // Вопросы питания. – 2014. – №1. – С. 41–44.
- [2] Антоненко М.Ю. Принципы профилактики заболеваний пародонта у вагітних / М.Ю. Антоненко, Л.Ф. Сідельнікова, О.В. Будяківська // Современная стоматология. – 2013. – №4. – С. 35–37.
- [3] Кузьміна В.А. Стоматологічний статус вагітних жінок залежно від особливостей перебігу вагітності / В.А. Кузьміна, І.І. Якубова, Т.О. Бучинська // Современная стоматология. – 2015. – №3. – С. 51–54.
- [4] Борисенко А.В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А.В. Борисенко, И.А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – №1. – С. 28–34.
- [5] Бахмудов М.Б. Нуждаемость беременных в санации полости рта и опыт ее организации в условиях женской консультации / М.Б. Бахмудов, Б.Р. Бахмудов, З.Б. Алиева // Стоматология. – 2008. – Т. 87. – №4. – С. 64–68.
- [6] Димитрова А.Г. Динамика распространенности и особенности структуры заболеваемости пародонта у лиц молодого возраста / А.Г. Димитрова, И.Г. Дикова, К.О. Мялковский // Современная стоматология. – 2017. – №4. – С. 32–35.
- [7] Железодефицитная анемия беременных: современный взгляд на этиопатогенез и терапию / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Н.В. Пивнева и др. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – №6. – С. 32–38.
- [8] Когут Ю. Железодефицитная анемия в акушерстве и оперативной гинекологии: современные подходы к профилактике осложненной и восполнению дефицита железа / Ю. Когут // Здоровье женщины. – 2015. – №10. – С. 24–27.
- [9] Малкоч А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста / А.В. Малкоч, Л.А. Анастасевич, Н.Н. Филатова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №5. – С. 22–27.
- [10] Николаева А.В. Заболевания пародонта у женщин с нарушением секреции эстрогенов / А.В. Николаева, В.Ф. Нагорная // Вісник наукових досліджень. – 2016. – №2. – С. 73–75.
- [11] Островська Л.І. Захворюваність тканин пародонта вагітних, механізми виникнення та розвитку (огляд літератури) / Л.І. Островська // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20. – №1. – С. 215–219.
- [12] Політун А.М. Клінічна оцінка стану тканин пародонту у вагітних / А.М. Політун, О.В. Яковець // Современная стоматология. – 2015. – №4. – С. 42–44.
- [13] Соколова Н. Профилактика и лечение заболеваний пародонта / Н. Соколова // Современная фармация. – 2013. – №1. – С. 78–81.
- [14] Тютюнник В.Л. Возможности коррекции железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у родильниц / В.Л. Тютюнник, А.А. Балущина, Н.Е. Кан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – №1. – С. 16–20.
- [15] Борисенко А.В. Рівень цитокінів у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією та генералізованим пародонтитом / А.В. Борисенко, Н.Г. Бичкова, Т.О. Тімохіна // Современная стоматология. – 2013. – №4. – С. 28–32.
- [16] Борисенко А.В. Характеристика мікрофлори порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією / А.В. Борисенко, Т.О. Тімохіна // Новини стоматології. – 2013. – №3. – С. 48–51.
- [17] Шекера О.О. Питання профілактики та лікування захворювань пародонта у вагітних / О.О. Шекера, І.О. Шекера // Здоров'я суспільства. – 2013. – Т. 2. – №1. – С. 49–51.
- [18] Коровина Н.А. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины и плода / Н.А. Коровина, Н.М. Подзолкова, И.Н. Захарова // Лечащий врач. – 2014. – №12. – С. 1–3.
- [19] Тофан Н.И. Гематологические показатели как критерии эффективности санаторно-курортного лечения беременных с анемиями / Н.И. Тофан // Лабораторная диагностика. – 2013. – №4. – С. 59–62.
- [20] Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study / S. Abati, A Villa, I. Cetin, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 26. – Issue 4. – P. 369–372.
- [21] Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients / V. Blanc, F. O'Valle, E. Pozo, et al. // Oral Dis. – 2015. – Vol. 21. – Issue 7. – P. 905–907.
- [22] Ide M. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review / M. Ide, P.N. Papapanou // J Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – 4 Suppl. – S181–94.
- [23] Kayar N.A. Interleukin-1 receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid and serum in nonsmoking women with preterm low birth weight and intrauterine growth retardation / N.A. Kayar, N.O. Alptekin, S. Haliloglu // Eur J Dent. – 2015. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 109–116.
- [24] Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes / F. Mesa, E. Pozo, V. Blanc, et al. // J Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – Issue 9. – P. 1327–1329.
- [25] Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers / E. Pozo, F. Mesa, M.H. Ikram, et al. // Histol Histopathol. – 2016. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 231–234.
- [26] Association between periodontal disease and pregnancy outcomes / M. Soroye, P. Ayanbadejo, K. Savage, A. Oluwale // Odontostomatol Trop. – 2015. – Vol. 38. – Issue 152. – P. 5–16.
- [27] Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study / N. Takeuchi, D. Ekuni, K. Irie, et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 287. – Issue 5. – P. 951–957.
- [28] Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy / M.Y. Zi, P.L. Longo, B. Bueno-Silva, M.P. Mayer // Front Public Health. – 2014. – Vol. 2. – P. 290.
- [29] Sociodemographic disparities and behavioral factors in clinical oral health status during pregnancy / L.H. Chung, S.E. Gregorich, G.C. Armitage, et al. // Community Dent Oral Epidemiol. – 2014. – Vol. 42. – Issue 2. – P. 151–159.
- [30] Impact of iron deficiency anemia on chronic periodontitis and superoxide dismutase activity: a cross-sectional study / S. Chakraborty, Sh. Tewari, R. K. Sharma, et al. // J. Periodontal Implant Sci. – 2014. – Vol. 44. – Issue 2. – P. 57–64.

References

- [1] Amonov, I. I. (2014). Mikroelementoz i anemiya u beremennukh v ochage yodnogo deficyta [Microelementosis and anemia in pregnant women in the focus of iodine deficiency]. *Voprosy pitania*, 1, 41–44. [in Russian].
- [2] Antonenko, M., Sidelnikova, L., & Budjakivskaja, O. (2013). Pryntsypy profilaktyky zakhvoriuvan parodontu u vahitnykh [Principles of preventive maintenance of periodontal diseases at pregnant women]. *Sovremennaya stomatologiya*, 4, 35–37. [in Ukrainian].
- [3] Kuzmina, V., Yakubova, I., & Buchynska, T. (2015). Stomatolohichniy status vahitnykh zhink zalezho vid osoblyvostei perebihu vahitnosti [Dental status of pregnant women depending on the characteristics of the process of pregnancy]. *Sovremennaya stomatologiya*, 3, 51–54. [in Ukrainian].
- [4] Borysenko, A., & Volovik, I. (2016). Sostoyanie stomatologicheskogo statusa u lic molodogo vozrasta v zavisimosti ot nalichiya zabolevaniy parodonta [State of stomatological status in young adults depending on the presence of periodontal diseases]. *Sovremennaya stomatologiya*, 1, 28–34. [in Russian].
- [5] Bakhmudov, M. B., Bakhmudov, B. R., & Alieva, Z. B. (2008). Nuzhdaemost' beremennukh v sanacii polosti rta i opyt yeyo organizacii v usloviyakh zhenskoy konsul'tacii [Need oral cavity sanitation of pregnant women and experience in its organization in the structure of consulting-room for expectant mothers]. *Stomatologiya*, 87(4), 64–68. [in Russian].
- [6] Dimitrova, A., Dikova, I., & Mylkovsky, K. (2017). Dinamika rasprostranennosti i osobennosti struktury zabolevaemosti parodonta u lic molodogo vozrasta [Dynamics of prevalence and features of the structure of periodontal diseases in young people]. *Sovremennaya stomatologiya*, 4, 32–35. [in Russian].
- [7] Veropotvelyan, P. N., Veropotvelyan, N. P., Pivneva, N. V., Osadchuk, E. G., & Pivnev, M. S. (2015). Zhelezodeficitnaya anemiya beremennykh: sovremennyy vzglyad na etiopatogenez i terapiyu [Iron deficiency anemia in pregnancy: a modern view on etiopathogenesis and therapy]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, 6, 32–38. [in Russian].
- [8] Kogut, Yu. (2015). Zhelezodeficitnaya anemiya v akusherstve i operativnoy ginekologii: sovremennyye podkhody k profilaktike oslozhneniy i vospolneniy deficyta zheleza [Iron deficiency anemia in obstetrics and operative gynecology: modern approaches to the prevention of complications and the replacement of iron deficiency]. *Zdorov'ye zhenshchiny*, 10, 24–27. [in Russian].
- [9] Malkoch, A. V., Anastasevich, L. A., & Filatova, N. N. (2013). Zhelezodeficitnyye sostoyaniya i zhelezodeficitnaya anemiya u zhenshchin detородnogo vozrasta [Iron-deficiency states and iron-deficiency anemia in women of child-bearing age]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 5, 22–27. [in Russian].
- [10] Nikolaeva, A. V., & Nagornaya, V. F. (2016). Zabolevaniya parodonta u zhenshchin s narusheniem sekrecii e'strogenov [Periodontal diseases in women with a violation of estrogen secretion]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 2, 73–75. [in Russian]. doi: 10.11603/2415-8798.2016.2.6705.
- [11] Ostrovska, L. Y. (2016). Zakhvoriuvanist tkany parodonta vahitnykh, mekhanizmy vynyknennia ta rozvytku (ohliad literatury) [Morbidity of periodontal tissue of pregnant women and the mechanism of its occurrence and development (review of the references)]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 20(1), 215–219. [in Ukrainian].
- [12] Politun, A., & Yakovets, O. (2015). Klinichna otsinka stanu tkany parodontu u vahitnykh [Clinical assessment of periodontal tissue in pregnant women]. *Sovremennaya stomatologiya*, 4, 42–44. [in Ukrainian].
- [13] Sokolova, N. (2013). Profilaktyka i lechenie zabolevaniy parodonta [Prevention and treatment of periodontal diseases]. *Sovremennaya farmaciya*, 1, 78–81. [in Russian].
- [14] Tyutyunnik, V. L., Balushkina, A. A., & Kan, N. E. (2013). Vozmozhnosti korekcii zhelezodeficitnoy anemii sredney i tyazholoy stepeni u rodil'nic [Correction of severe and moderate iron deficiency anemia in postpartum women]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 12(1), 16–20. [in Russian].
- [15] Borysenko, A. V., Bychkova, N. H., & Timokhina, T. O. (2013). Riven tsytokiniv u vahitnykh zhink iz zalizodeficytnoi anemiiu ta heneralizovanykh parodontytom [The level of cytokines in pregnant women with iron deficiency anemia and generalized periodontitis]. *Sovremennaya stomatologiya*, 4, 28–32. [in Ukrainian].
- [16] Borysenko, A. V. & Timokhina, T. O. (2013). Kharakteristika mikroflory porozhnyny rota u zhink reproduktyvnogo viku iz zalizodeficytnoy anemiiu [The Characteristic of Microflora of an Oral Cavity at Women of Reproductive age with an Asidoretic (iron-deficiency) Anemia]. *Novyny stomatologii*, 3, 48–51. [in Ukrainian].
- [17] Shekera, O. O. & Shekera, I. O. (2013). Pytannia profilaktyky ta likuvannia zakhvoriuvan parodontu u vahitnykh [Problems of prophylaxis and treatment of periodontal diseases in pregnant women]. *Zdorov'ya suspilstva*, 2(1), 49–51. [in Ukrainian].
- [18] Korovina, N. A., Podzolkova, N. M., & Zakharova, I. N. (2014). Vliyanie vitaminov i mikroelementov na sostoyanie zdorov'ya beremennoy zhenshchiny i ploda [Influence of vitamins and microelements on the state of health of a pregnant woman and fetus]. *Lechashchij vrach*, 12, 1–3. [in Russian].
- [19] Tofan, N. I. (2013). Gematologicheskie pokazateli kak kriterii effektivnosti sanatorno-kurortnogo lecheniya beremennykh s anemiyami [Hematologic indices as criteria of efficiency of sanatorium-and-spa treatment of pregnant women with anemia]. *Laboratornaya diagnostika*, 4, 59–62. [in Russian].
- [20] Abati, S., Villa, A., Cetin, I., Dessole, S., Luglie, P. F., Strohmenger, L., et al. (2016). Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26(4), 369–372. doi: 10.3109/14767058.2012.733776.
- [21] Blanc, V., O'Valle, F., Pozo, E., Puertas, A., Leon, R., & Mesa, F. (2015). Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Diseases*, 21(7), 905–907. doi: 10.1111/odi.12364.
- [22] Ide, M., & Papapanou, P. N. (2013). Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Periodontol*, 84(4 Suppl), S181–94. doi: 10.1902/jop.2013.134009.
- [23] Kayar, N. A., Alptekin, N. O., & Haliloglu, S. (2015). Interleukin-1 receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid and serum in nonsmoking women with preterm low birth weight and intrauterine growth retardation. *Eur J Dent*, 9(1), 109–16. doi: 10.4103/1305-7456.149655.
- [24] Mesa, F., Pozo, E., Blanc, V., Puertas, A., Bravo, M., & O'Valle, F. (2013). Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes? *J Periodontol*, 84(9), 1327–1329. doi: 10.1902/jop.2012.120462.
- [25] Pozo, E., Mesa, F., Ikram, M. H., Puertas, A., Torrecillas-Martinez, L., Ortega-Oller, I., et al. (2016). Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. *Histol Histopathol*, 31(2), 231–234. doi: 10.14670/HH-11-671.
- [26] Soroye, M., Ayanbadejo, P., Savage, K., & Oluwole, A. (2015). Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop*, 38(152), 5–16.
- [27] Takeuchi, N., Ekuni, D., Irie, K., Furuta, M., Tomofuji, T., Morita, M., & Watanabe, T. (2013). Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*, 287(5), 951–957. doi: 10.1007/s00404-012-2660-4.
- [28] Zi, M. Y., Longo, P. L., Bueno-Silva, B., & Mayer, M. P. (2014). Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front Public Health*, 2, 290. doi: 10.3389/fpubh.2014.00290.
- [29] Chung, L. H., Gregorich, S. E., Armitage, G. C., Gonzalez-Vargas, J., & Adams, S. H. (2014). Sociodemographic disparities and behavioral factors in clinical oral health status during pregnancy. *Community Dent Oral Epidemiol*, 42(2), 151–9. doi: 10.1111/cdoe.12075.
- [30] Chakraborty, S., Tewari, S., Sharma, R. K., Narula, S. C., Ghalaut, P. S., & Ghalaut, V. (2014). Impact of iron deficiency anemia on chronic periodontitis and superoxide dismutase activity: a cross-sectional study. *Periodontal Implant Sci*, 44(2), 57–64. doi: 10.5051/jpis.2014.44.2.57.

HIV-associated B-cell lymphoma of a patient with multiresistant tuberculosis (clinical case)

O. M. Raznatovska*¹, A. V. Fedorets², M. S. Potapenko¹, I. V. Pashchenko¹,
I. M. Voitiuk³, S. I. Zakharchuk⁴

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary", Ukraine,

³Zaporizhzhia TB Dispensary № 1, Ukraine, ⁴Sophia Specialized Tuberculosis Hospital (SSTBH) No. 55, branch of the "Health Center of Ukraine" in the Zaporizhzhia region

Key words:

HIV, lymphoma, tuberculosis multi-drug resistant.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 150–156

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.1.155874

*E-mail:
raxnatovskaya@
gmail.com

In the modern context, there is an increase in the detection of HIV/tuberculosis co-infection, which makes it difficult to timely diagnose and treat complications of HIV infection and, as a result, it is the cause of death. Today, it has been found that a high incidence of oncological diseases is a feature of HIV infection, and HIV infection is a risk factor for B-cell lymphoma development.

The purpose of the work is to introduce the practitioners to the features of manifestation, diagnosis and course of HIV-associated B-cell lymphoma in a patient with multiresistant tuberculosis.

Materials and methods. The article deals with a clinical case of our own observations of the multiresistant pulmonary tuberculosis (MRTB) progression in a patient with HIV-associated B-cell lymphoma. The patient underwent inpatient treatment in the Department of Pulmonary Tuberculosis No. 3 of the clinical base of the Phthisiology and Pulmonology Department of ZSMU (Zaporizhzhia State Medical University) in the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary" (ZRTBCD), inpatient treatment in the Sophia Specialized Tuberculosis Hospital (SSTBH) № 55, branch of the "Health Center of Ukraine" in the Zaporizhzhia region.

The results of our own observations. The patient was in a dispensary for HIV infection, chronic viral hepatitis B and C at an infectious disease specialist for 13 years. For all that, ART was not prescribed, since the patient refused it. Against the background of HIV infection, the patient developed retroperitoneal B-cell lymphoma, which was initially interpreted as tuberculosis of the retroperitoneal lymph nodes and was diagnosed only at autopsy. Additionally, pulmonary MRTB, chronic viral hepatitis B and C were occurred. Despite the effective antimycobacterial therapy for pulmonary MRTB, metastatic lesions of the lungs, liver, parietal and visceral pleura, abdominal lymph nodes, development of bilateral exudative pleurisy with a hemorrhagic component complicated the progressive course of oncologic disease. Given the situation, multiple organ failure developed and progressively increased with severe endogenous intoxication, which caused the death, due to the progressive course of cancer against the background of HIV infection with an extremely low number of CD4 lymphocytes (<100 cells/μl), as well as pulmonary MRTB.

Conclusions. The lack of timely treatment of HIV infection (antiretroviral therapy) is associated with opportunistic diseases, severe complications development that occur in the guise of any other pathology, and consequently are extremely difficult to diagnose. The untimely lifetime diagnosis of retroperitoneal B-cell lymphoma in the described case resulted in a lack of chemotherapy, which caused the metastatic process development and death of the patient. Therefore, practitioners should always be aware of oncology, and be more vigilant with HIV-infected patients whose CD4 count of less than 100 cells/μl.

Ключові слова:

ВІЛ-інфекція,
В-клітинна
лімфома,
мультирезистентний
туберкульоз.

Запорізький
медичний
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 1(112). –
С. 150–156

ВІЛ-асоційована В-клітинна лімфома у хворого на мультирезистентний туберкульоз (клінічний випадок)

О. М. Разнатовська, А. В. Федорець, М. С. Потапенко, І. В. Пашченко, І. М. Войтюк, С. І. Захарчук

Визначають збільшення частоти виявлення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз, що створює труднощі своєчасної діагностики та лікування ускладнень ВІЛ-інфекції та, як наслідок, є причиною летального результату. Встановили, що особливість ВІЛ-інфекції – висока частота розвитку онкологічних захворювань, і ВІЛ-інфекція є фактором ризику розвитку В-клітинної лімфоми.

Мета роботи – ознайомлення фахівців-практиків з особливостями проявів, діагностики та перебігу ВІЛ-асоційованої В-клітинної лімфоми у хворого на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи. Описано клінічний випадок власних спостережень розвитку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень у пацієнта з ВІЛ-асоційованою В-клітинною лімфомою. Хворий перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 3 клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КЗ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», стаціонарному лікуванні в Софіївській спеціалізованій туберкульозній лікарні № 55 філії «Центру охорони здоров'я України» в Запорізькій області.

Результати. Протягом 13 років пацієнт перебував на диспансерному обліку в інфекціоніста з клінічним діагнозом: ВІЛ-інфекція, хронічний вірусний гепатит В+С. При цьому АРТ не призначали, оскільки пацієнт від неї відмовлявся. На тлі ВІЛ-інфекції в пацієнта розвинулася В-клітинна лімфома позаочеревинної порожнини, що спочатку була розцінена як туберкульоз позаочеревинних лімфовузлів і диференційована тільки посмертно. Крім того, були наявні МРТБ легень, хронічний вірусний гепатит В+С. Незважаючи на ефективну антимікобактеріальну терапію МРТБ легень, прогресивний перебіг онкологічного процесу ускладнився метастатичними ураженнями легень, печінки, листків парієтальної та вісцеральної плеври, лімфатичних вузлів черевної порожнини, розвитком двостороннього ексудативного плевриту з геморагічним компонентом. В умовах, що склалися, внаслідок прогресивного перебігу онкологічного захворювання на тлі ВІЛ-інфекції з українською кількістю CD4-лімфоцитів (<100 клітин/мкл), а також МРТБ легень, розвинулася та прогресивно наростала поліорганна недостатність внаслідок вираженої ендогенної інтоксикації, що стало безпосередньою причиною смерті.

Висновки. Відсутність своєчасного лікування ВІЛ-інфекції (антиретровірусної терапії) призводить до приєднання опортуністичних захворювань, розвитку важких ускладнень, що мають перебіг під маскою іншої патології, внаслідок чого надзвичайно складні для діагностики. Несвоєчасна прижиттєва діагностика В-клітинної лімфоми позаочеревинної порожнини в пацієнта в описаному випадку спричинила відсутність хіміотерапії, що і стало причиною розвитку метастатичного процесу та летального результату. Тому лікарям-практикам необхідно пам'ятати про онконастороженість і бути вкрай пильними з пацієнтами з ВІЛ-інфекцією та кількістю CD4-лімфоцитів менше ніж 100 клітин/мкл.

ВИЧ-асоційована В-клітинна лімфома у больного мультирезистентним туберкулезом (клінічний випадок)

Е. Н. Разнатовская, А. В. Федорец, М. С. Потапенко, И. В. Пашенко, И. Н. Войтюк, С. И. Захарчук

Отмечено повышение частоты обнаружения ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, что создает трудности своевременной диагностики и лечения осложнений ВИЧ-инфекции и, как следствие, является причиной летального исхода. Установлено, что особенность ВИЧ-инфекции – высокая частота развития онкологических заболеваний, и ВИЧ-инфекция является фактором риска развития В-клеточной лимфомы.

Цель работы – ознакомление практикующих специалистов с особенностями проявлений, диагностики и течения ВИЧ-асоциированной В-клеточной лимфомы у больного мультирезистентным туберкулезом.

Материалы и методы. Описан клинический случай собственных наблюдений развития мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) легких у пациента с ВИЧ-асоциированной В-клеточной лимфомой. Больной находился на стационарном лечении в отделении легочного туберкулеза № 3 клинической базы кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер», стационарном лечении в Софиевской специализированной туберкулезной больнице № 55 филиала «Центра охраны здоровья Украины» в Запорожской области.

Результаты. На протяжении 13 лет пациент находился на диспансерном учете у инфекциониста с клиническим диагнозом: ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит В+С. При этом АРТ не назначали, поскольку пациент от нее отказывался. На фоне ВИЧ-инфекции у пациента развилась В-клеточная лимфома забрюшинного пространства, которая была изначально расценена как туберкулез забрюшинных лимфоузлов и дифференцирована только посмертно. Кроме того, имели место МРТБ легких, хронический вирусный гепатит В+С. Несмотря на эффективную антимикобактериальную терапию МРТБ легких, прогрессивное течение онкологического процесса осложнилось метастатическим поражением легких, печени, листов париетальной и висцеральной плевры, лимфатических узлов брюшной полости, развитием двухстороннего экссудативного плеврита с геморрагическим компонентом. В сложившихся условиях, вследствие прогрессивного течения онкологического заболевания на фоне ВИЧ-инфекции с крайне низким количеством CD4-лимфоцитов (<100 клеток/мкл), а также МРТБ легких, развилась и прогрессивно нарастала полиорганная недостаточность вследствие выраженной эндогенной интоксикации, что стало непосредственной причиной смерти.

Выводы. Отсутствие своевременного лечения ВИЧ-инфекции (антиретровирусной терапии) приводит к присоединению опортуністических заболеваний, развитию тяжелых осложнений, которые протекают под маской другой патологии, вследствие чего чрезвычайно трудны для диагностики. Несвоевременная прижизненная диагностика В-клеточной лимфомы забрюшинного пространства у пациента в описанном случае привела к отсутствию химиотерапии, что и стало причиной развития метастатического процесса и летального исхода. Поэтому практикующим врачам следует помнить об онконастороженности и быть крайне бдительными с пациентами с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл.

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, В-клеточная лимфома, мультирезистентный туберкулез.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 150–156

In the modern context, there is an increase in the detection of HIV/tuberculosis co-infection, which makes it difficult to timely diagnose and treat complications of HIV infection and, as a result, it is the cause of death [1,2]. Today, it has been found that a high incidence of oncological diseases [3,4] is a feature of HIV infection, and HIV infection is a risk factor for B-cell lymphoma development [7,8].

So, O. A. Karnabeda et al. (2013) [3] indicate that the bone marrow involvement in HIV-infected individuals with diffuse large B-cell lymphomas are diagnosed in 25–40 % of cases, the gastrointestinal tract – in 26 %, the central nervous system – up to 57 %. It has been stated that the level of CD4 lymphocytes <100 cells/μl in HIV-infected patients is a risk factor for opportunistic infections development and death.

Following an analysis of the literature, we found only one work with a clinical case of B-cell lymphoma in a patient with HIV-tuberculosis co-infection. Moreover, tuberculosis was drug-sensitive [5]. In particular, A. A. Savin et al. (2011) describe a clinical case of systemic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with tuberculosis and AIDS. As a result the pa-

tient died of B-cell lymphoma of multiple localization due to difficulties of timely diagnosis and treatment, but against the background of CD4 lymphocytes level >200 cells/μl.

Thus, we see that HIV infection is a risk factor for B-cell lymphoma development, which is the cause of death in patients, including the cases of drug-sensitive tuberculosis. However, there are no data on the course of HIV-associated B-cell lymphoma in patients with chemoresistant tuberculosis.

The purpose

The purpose of the work is to introduce the practitioners to the features of manifestation, diagnosis and course of HIV-associated B-cell lymphoma in a patient with multiresistant tuberculosis.

Materials and methods

The article deals with a clinical case of our own observations of the multiresistant pulmonary tuberculosis (MRTB) pro-

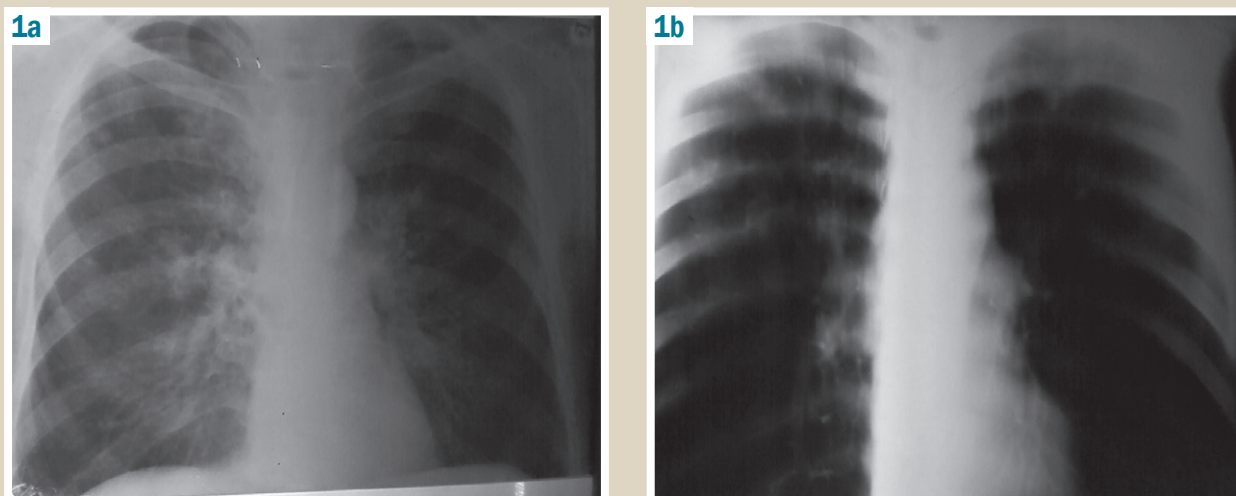


Fig. 1. a) RG OTC and b) TG OTC in December 2013 (before treatment).

gression in a patient with HIV-associated B-cell lymphoma. The patient underwent inpatient treatment in the Department of Pulmonary Tuberculosis No. 3 of the clinical base of the Phthysiology and Pulmonology Department of ZSMU (Zaporizhzhia State Medical University) in the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary" (ZRTBCD), inpatient treatment in the Sophia Specialized Tuberculosis Hospital (SSTBH) № 55, branch of the "Health Center of Ukraine" in the Zaporizhzhia region.

The results of our own observations

Patient: man, 50 years old. The patient had a past history of typhoid fever in 1984 and appendectomy with peritonitis in 1989. He suffered from gastric ulcer and chronic cholecystopancreatitis for a long time and was in a dispensary for HIV infection, chronic viral hepatitis B and C at an infectious disease specialist for 13 years (2001–2013). Antiretroviral therapy (ART) was not prescribed until January 2014 (refusal of treatment by the patient). He was in SSTBH № 55 since 2011. The patient's health deteriorated considerably in December 2013 and he was transferred from SSTBH № 55 to the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Center for the Prevention and Fight against AIDS" for inpatient treatment. The patient underwent additional examination. Radiography of the organs of the thoracic cavity (RG OTC) and tomography (TG) revealed focal and small focus shadows with indistinct boundaries in the upper lobes of the lungs, reduced root structure, sinuses free, heart shadow without pathology (Fig. 1). The level of CD4 lymphocytes was 96 cells/ μ l (14.3%), the viral load was 127039 RNA copies/ml. Hepatitis B antigen (HBsAg) and antibodies against hepatitis C virus (Anti-HCV) were positive. An abdominal ultrasound (US) revealed an enlargement of the retroperitoneal lymph nodes.

After consultation with an infectious diseases specialist, a phthysiologist and a neuropathologist, a diagnosis was made: Newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT) (December 2013), dissemination to the upper lung lobes. Destruction-. MBT-M-Hist 0 Category 1. Extrapulmonary tuberculosis (EPTB), tuberculosis of the retroperitoneal

lymph nodes. B 20.0, IV clinical stage. Chronic hepatitis B and C (HBsAg +, Anti-HCV +). Post-traumatic encephalopathy, cerebrovascular hypertensive epileptic syndrome, psychoorganic syndrome.

Based on the data obtained and the diagnosis, the patient was transferred to the ZRTBCD.

The general blood test (GBT) revealed leukocytosis and acceleration of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) on admission to the ZRTBCD: hemoglobin (Hb) – 120 g/l, erythrocytes (ER) – $3.8 \times 10^{12}/l$, color index (CI) – 0.94, leukocytes (L) – $8.1 \times 10^9/l$, ESR – 48 mm/hour, band cells – 10 % and segmented (s) neutrophils – 60%, lymphocytes (lf) – 26 %, monocytes (mon) – 4 %.

The patient was prescribed antimycobacterial therapy (AMBT) with the regimen of category 1 according to the Unified Clinical Protocol of Medical Aid (UCPMA) "Tuberculosis" [6]. However, after molecular genetic (MG) sputum tests, mycobacterium tuberculosis (MBT) was found to be rifampicin (R) – resistant.

Based on the data obtained, the patient was diagnosed with rifampicin-resistant tuberculosis (TB Reef) (January 2014), dissemination to the upper lung lobes. Destruction -. MBT-M-MG + Reef + Gist 0. Category IV (Newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT)). Cohort 1 (2014). Pulmonary insufficiency 1 stage. B 20.0, IV clinical stage. Chronic hepatitis B and C (HBsAg +, Anti-HCV +). Post-traumatic encephalopathy, cerebrovascular hypertensive epileptic syndrome, psychoorganic syndrome.

The patient was rated as category IV with the treatment correction according to the data of the drug sensitivity test (DST) and the Unified Clinical Protocol of Medical Aid (UCPMA) "Tuberculosis" [6] and prescribed both ART and prevention of opportunistic infections (Biseptol, Flucanazole, Azithromycin).

The patient continued treatment in the Department of Pulmonary Tuberculosis No. 3 (Department of Resistant Tuberculosis) in ZRTBCD – the clinical base of the Department of Phthysiology and Pulmonology of ZSMU.

CD4 lymphocytes number decreased to 58 cells/ μ l (16 %) after a month of treatment. MBT resistance to isoniazid (H), R and streptomycin (S) was detected based

on the results of sputum culture in liquid nutrient medium. After that, the patient was diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis (MRTB) (February 2014) and appropriate correction of AMBT was made taking into account the new data of DST and UCPMA "Tuberculosis" [6].

The patient had a positive X-ray dynamics in the form of condensed foci on the background of moderate local fibrosis in the upper left lobe without any features on the right after 2 months of pulmonary MRTB treatment. In the GBT, only the ESR acceleration was noted, which was 2 times lower compared to the admission rate (48 mm / hour): Hb – 122 g/l, ER – $3.8 \times 10^{12}/l$, CI – 0.99, L – $5.1 \times 10^9/l$, ESR – 26 mm/hour, band cells – 2 %, s – 54 %, lf – 39 %, mon – 3 %, eosinophils (ef) – 2 %.

The level of CD4 lymphocytes remained extremely low: 32–35 cells/ μ l (13–16 %) for 6 months of AMBT and ART.

The patient underwent an ultrasound examination of the hepatobiliary system (September 2014) on the 7th month of treatment. Medical conclusion: echo signs of hepatomegaly, diffuse induration of the liver with signs of portal hypertension (as cirrhosis). Positive dynamics was observed on the RG OTC (Fig. 2) in the form of dense foci: moderate increase in pulmonary vascularity in the upper lobes of the lung, single small dense foci, the roots were structured, the sinuses were free, there were no the heart abnormalities.

Bacterial excretion was not observed and the positive dynamics was demonstrated radiographically in the form of lesions consolidation during 8 months of the intensive phase of pulmonary MRTB treatment. The patient tolerated AMBT and ART satisfactorily. On this evidence, he was prescribed the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment. The viral load level was <40 RNA copies, but the number of CD4 lymphocytes remained extremely low: 64 cells / μ l (14 %).

The patient's condition worsened after 2 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment (December 2014). Complaints of severe shortness of breath at rest, dizziness, severe weakness, body temperature rise to 37.2 °C appeared. The RG OTC illustrated the following changes: oblique fluid level to the diaphragm was determined left of the anterior segment of the 3rd rib, mediastinal organs were sharply shifted to the right.

Pleural puncture was performed and 2000 ml of serous exudate was obtained. Pleural fluid analysis: color – brownish red, the exudate was turbid and bloody, specific gravity – 1014, protein – 33 g/l, Rivalta test – positive, red blood cells – all fields of view, white blood cells – 0-1-2 in field of view, MBT not detected. There were separate large cells with an increased in size and number of nucleoli in the nuclei.

The obtained data indicated the need for differential diagnosis in the patient with oncopathology. However, given the patient's health state severity, a consultation with an oncologist in the oncologic dispensary was postponed until the process stabilization.

An ultrasound of the hepatobiliary system was performed (December 2014). Conclusion: echo signs of hepatomegaly, focal mass in the left liver lobe (segment 4) – hemangioma? Echo signs of functional folded gallbladder.

There were negative changes in the RG OTC due to free fluid accumulation in the left pleural cavity after 3

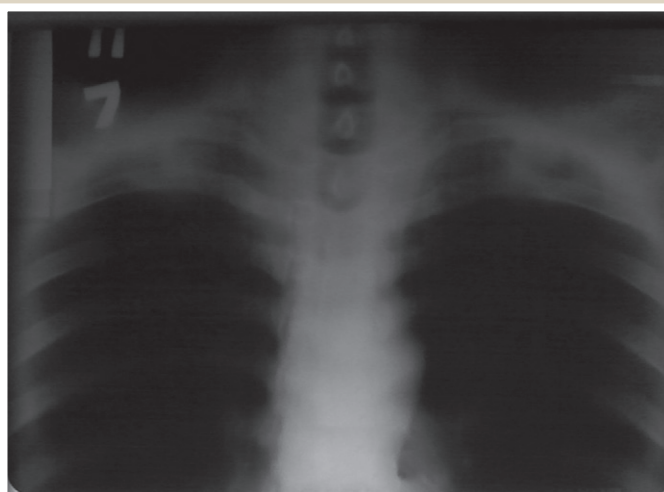


Fig. 2. Pulmonary TG after 7 months of pulmonary MRTB treatment.

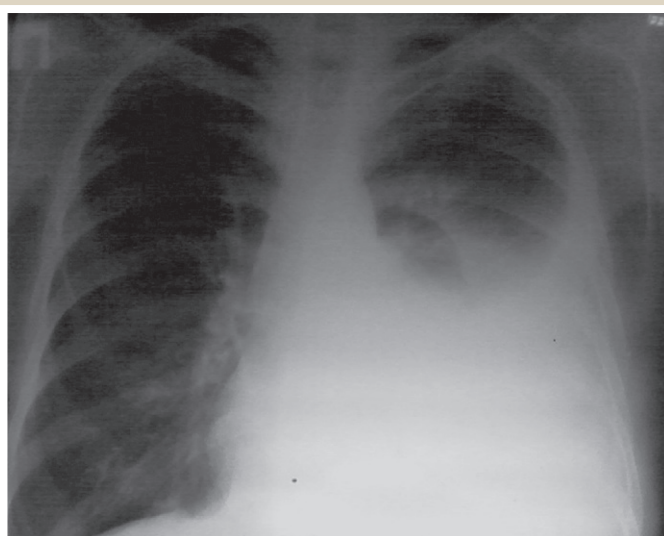


Fig. 3. RG OTC after 3 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment.

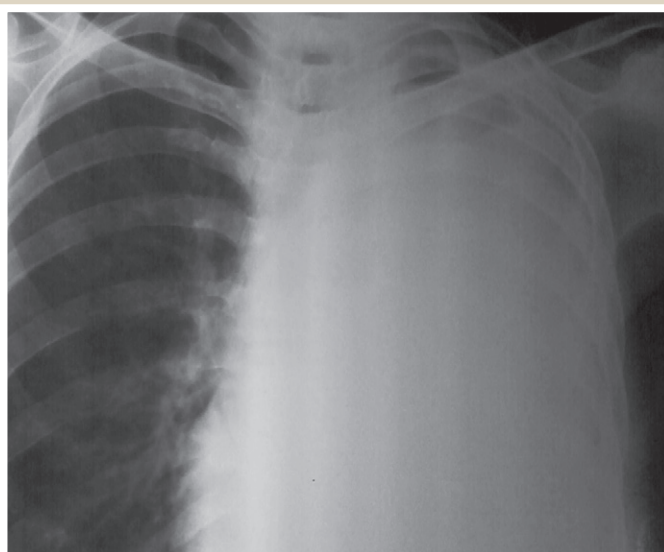


Fig. 4. RG OTC after 7 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment.

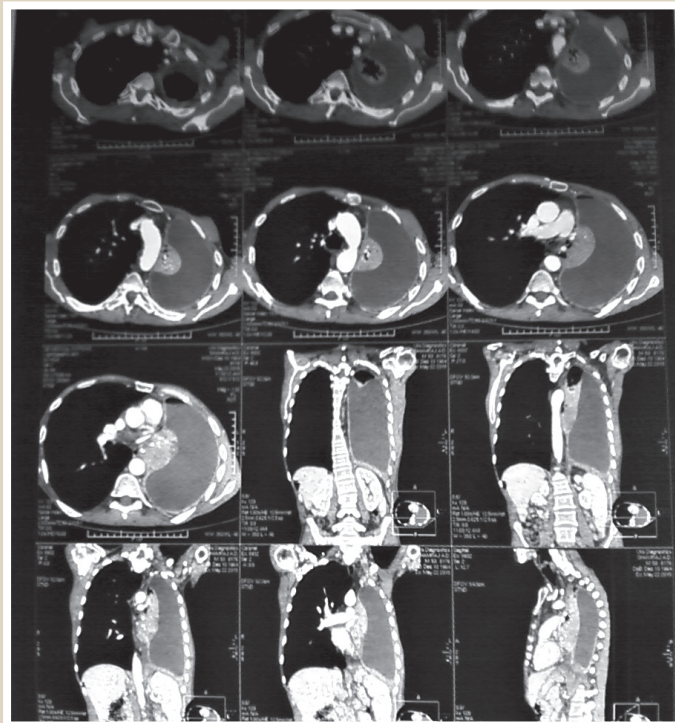


Fig. 5. CT OTC after 7 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment.

months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment (Fig. 3).

A fibrobronchoscopy (FBS) of the tracheobronchial tree revealed no pathology. The number of CD4 lymphocytes remained extremely low: 96 cells/ μ l (13.8 %).

Repeated pleural puncture was performed. The results of the pleural fluid analysis remained the same and unchanged.

GBT: Hb – 122 g/l, ER – 3.75×10^{12} /l, CI – 0.99, L – 9.7×10^9 /l, ESR – 40 mm/hour, band cells – 3 %, s – 77 %, lf – 16 %, mon – 3 %, ef – 0 %.

On the electrocardiogram: diffuse dystrophic changes in the myocardium.

Conclusion of the therapist after 7 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment: Pleural mesothelioma on the left. Metabolic cardiomyopathy. First degree of cardiac failure (CF). Third degree of pulmonary insufficiency (PI). Chronic hepatitis B and C. Encephalopathy of mixed genesis. Anemia of the chronic disease. Cachexia. B 20.0, associated nephropathy.

The accumulation of free fluid in the left pleural cavity continued despite the ongoing therapy and pleural puncture. RG OTC (Fig. 4) showed intensive density in the left hemithorax, a large amount of free fluid, increase in pulmonary vascularity on the right in the middle pulmonary field, the mediastinal organs were shifted to the right.

The patient was referred to the oncologic dispensary for further examination after 7 months of the maintenance phase of treatment. Computer tomograms (CT) of the OTC and abdominal organs (AO) were performed.

CT scan of the OTC (Fig. 5) showed CT scan signs of atelectasis of the left lung and left-sided hydrothorax of a neoplastic nature.

On CT scan of AO showed (Fig. 6) CT-signs of a single focus in the left hepatic lobe, retroperitoneal lymphadenopathy of a neoplastic nature, cyst in the right hepatic lobe.

The oncologist's conclusion: Mts pleurisy on the left, st IV gr II.

X-ray dynamics remained negative due to an increase in the amount of free fluid in the left pleural cavity (Fig. 7): intensive density in the left hemithorax, a large amount of free fluid, increase in pulmonary vascularity on the right in the middle pulmonary field, the mediastinal organs were shifted to the right.

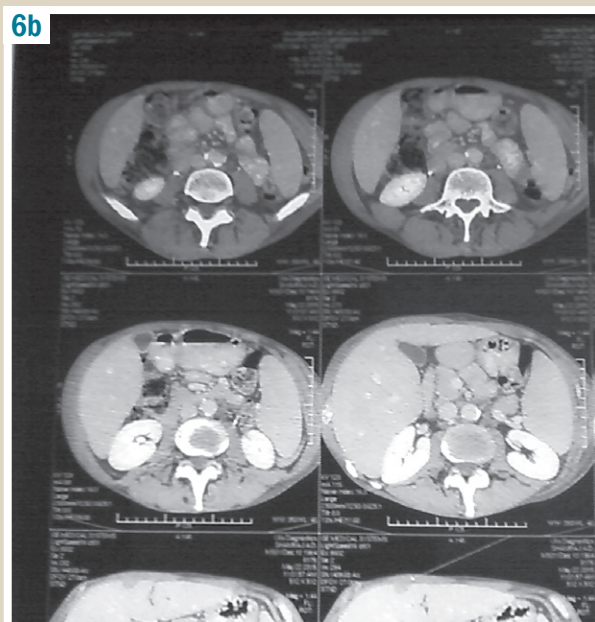
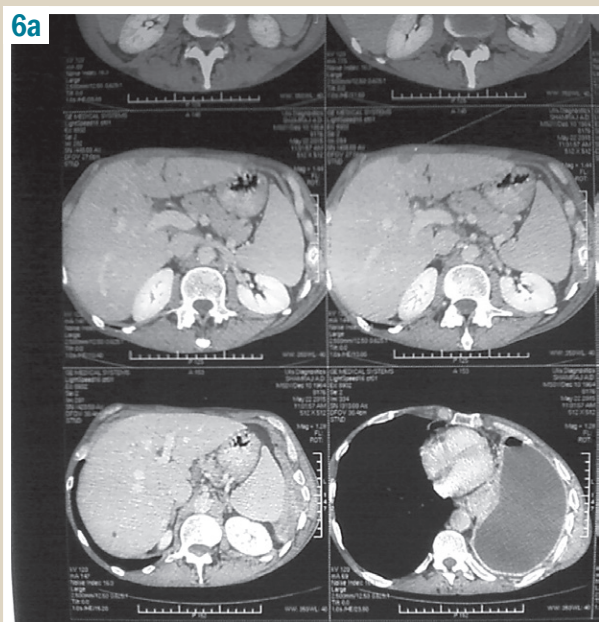


Fig. 6. CT AO after 7 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment.

The number of CD4 lymphocytes: 133 cells/ μ l (15 %). GBT: Hb – 112 g/l, ER – 3.5×10^{12} /l, CI – 0.96, L – 8.2×10^9 /l, ESR – 30 mm/hour, band cells – 7 %, s – 76 %, lf – 6 %, mon – 10 %, ef – 1 %.

On July 2015, the patient completed the main course of AMBT with category IV regimen according to the provisions established by the UCPMA "Tuberculosis" [6] and based on the positive clinical X-ray dynamics. At the same time, the patient continued to be in the Department of Pulmonary Tuberculosis No. 3 of the ZRTBCD of the clinical base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of ZSMU due to the general condition severity.

The patient received the comprehensive treatment during inpatient stay in the hospital: AMBT with the category IV regimen taking into account the DST data, ART, prevention and treatment of opportunistic infections (Biseptol, Flucanazole, Azithromycin), symptomatic and detoxification therapy. The patient was under regular supervision of an infectious diseases specialist and therapist.

The patient's condition deteriorated considerably despite the ongoing therapy (ART, symptomatic and detoxification) in September 2015. The patient categorically refused to be transferred to the Anesthesiology and Intensive Care Unit. The patient's biological death was pronounced on September 17, 2015.

The post-mortem diagnosis was determined: B 22.7, 4 clinical stage. Chronic hepatitis B and C (HBsAg +, Anti-HCV +). Oropharyngeal candidiasis. Multiple organ failure. Liver disease with Mts in the retroperitoneal lymph nodes and pleura on the left, st VI, gr II. MRTB (February 2014) dissemination to the upper lung lobes. Destruction-MBT-M-MG + Reef + K-Resist (HRS). Gist 0. Category IV (NDPT). Stage 3 of pulmonary insufficiency (PI). IIB stage of CF. Anemia of the chronic disease. Cachexia. Post-traumatic encephalopathy, epileptic syndrome associated with intracranial hypertension, psychoorganic syndrome.

Pathoanatomical diagnosis:

1. *The main disease.* HIV infection IV clinical stage (according to clinical data). Retroperitoneal B-cell lymphoma with foci of hemorrhage and necrosis and extension into the surrounding adipose tissue, metastases to the lungs, liver, parietal pleura and abdominal lymph nodes. Disseminated pulmonary tuberculosis: multiple foci of specific productive inflammation, represented by epithelioid cells, macrophages, lymphocytes, the presence of giant Pirogov–Langhans cells and centrally located caseous necrosis. Histology +. Chronic viral hepatitis B and C: protein and fatty hepatocellular degeneration, foci of moderate macrophage and lymphocyte infiltration at the periportal areas. Oropharyngeal candidiasis. HIV-associated cardiomyopathy.

2. *Complications.* Pulmonary alveolar-interstitial edema (weight of the right lung – 600 g, left lung – 670 g). Bilateral hydrothorax (right-sided pleural effusion – 300 ml, left-sided – 1200 ml). Endogenous intoxication: focal renal tubular necrosis, centrolobular hepatic necrosis. Hyaline dystrophy of the renal tubular epithelium. Parenchymal dystrophy of internal organs. Cachexia.

3. *Concomitant diseases.* Chronic superficial gastroenteritis in the acute stage. Chronic pancreatitis in the non-acute stage.

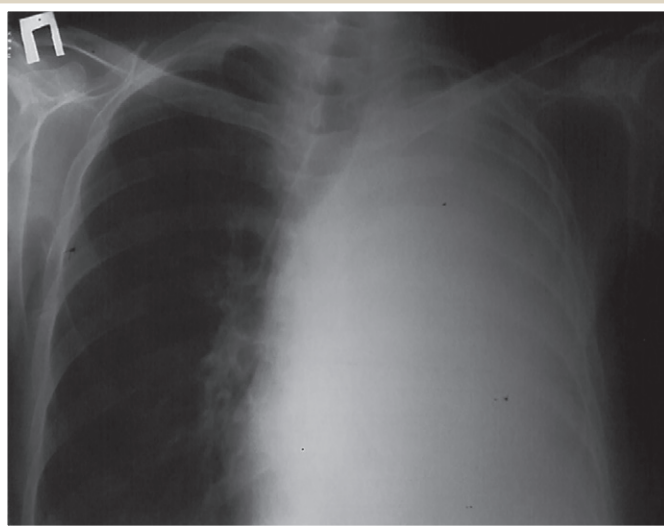


Fig. 7. RG OTC after 9 months of the maintenance phase of pulmonary MRTB treatment.

Discussion

The patient was in a dispensary under the care of an infectious diseases specialist for 13 years with a clinical diagnosis: HIV infection, chronic viral hepatitis B and C. For all that, ART was not prescribed, since the patient refused it. As we can see from the presented data, against the background of HIV infection, the patient developed retroperitoneal B-cell lymphoma, which was initially interpreted as tuberculosis of the retroperitoneal lymph nodes and was diagnosed only at autopsy. Additionally, pulmonary MRTB, chronic viral hepatitis B and C were occurred. Despite the effective antimycobacterial therapy for pulmonary MRTB, metastatic lesions of the lungs, liver, parietal and visceral pleura, abdominal lymph nodes, development of bilateral exudative pleurisy with a hemorrhagic component complicated the progressive course of oncologic disease. Given the situation, multiple organ failure developed and progressively increased with severe endogenous intoxication, which caused the death, due to the progressive course of cancer against the background of HIV infection with an extremely low number of CD4 lymphocytes (<100 cells/ μ l), as well as pulmonary MRTB.

Research data of O. Landgren et al. (2010) [7] and J. J. Castillo et al. (2010) [8] suggest that HIV infection is a risk factor for diffuse B-cell lymphoma development. In this view, the study of J. J. Castillo et al. (2010) [9] showed that the absence of antiretroviral therapy for HIV infection is an unfavorable prognostic factor for diffuse B-cell lymphoma development. Considering our patient data, the absence of antiretroviral therapy for 13 years provoked retroperitoneal B-cell lymphoma development, which is confirmed by the results of J. J. Castillo et al. (2010) [8].

At the same time, our patient had extremely low number of CD4 lymphocytes both at admission and throughout the inpatient treatment in the ZRTBCD (<100 cells/ μ l), which caused the patient to develop such an opportunistic disease as pulmonary MRTB, and subsequently, death from retroperitoneal B-cell lymphoma. Such a course of the disease confirms the data of O. A. Karnabeda et al. (2013) [3].

Conclusions

The lack of timely treatment of HIV infection (antiretroviral therapy) is associated with opportunistic diseases, severe complications development that occur in the guise of any other pathology, and consequently are extremely difficult to diagnose. The untimely lifetime diagnosis of retroperitoneal B-cell lymphoma in the described case resulted in a lack of chemotherapy, which caused the metastatic process development and death of the patient. Therefore, practitioners should always be aware of oncology, and be more vigilant with HIV-infected patients whose CD4 count of less than 100 cells/ μ l.

Prospects for further research. Further study and analysis of clinical cases of tuberculosis combined with other diseases.

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

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University.

Fedorets A. V., MD, Phthysiolgist of the Pulmonary Tuberculosis Department № 3, Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary", Ukraine.

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Anesthesiology, Faculty of Post-graduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pashchenko I. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Voitiuk I. M., MD, Phthysiolgist of Zaporozhzhia TB Dispensary № 1, Ukraine.

Zakharchuk S. I., MD, Phthysiolgist of the Sophia Specialized Tuberculosis Hospital No. 55, branch of the "Health Center of Ukraine" in the Zaporizhzhia region, Ukraine.

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федорець А. В., лікар-фізіатр відділення легеневого туберкульозу № 3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», Україна.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії та анестезіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пашченко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Войтюк І. М., лікар-фізіатр, Запорізький протитуберкульозний диспансер № 1, Україна.

Захарчук С. І., лікар-фізіатр, Софіївська спеціалізована туберкульозна лікарня № 55 філії «Центру охорони здоров'я України» в Запорізькій області.

Сведения об авторах:

Разнатовська Е. Н., д-р мед. наук, профессор каф. физиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федорец А. В., врач-фтизиатр отделения легочного туберкулеза № 3, КУ «Запорожский областной протитуберкулезный клинический диспансер», Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии и анестезиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пашченко И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Войтюк И. Н., врач-фтизиатр, Запорожский протитуберкулезный диспансер № 1, Украина.

Захарчук С. И., врач-фтизиатр, Софиевская специализированная туберкулезная больница № 55 филиала «Центра здравоохранения Украины» в Запорожской области.

Надійшла до редакції / Received: 19.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 26.10.2018

References

- Grinberg, L. M., Berdnikov, R. B. & Kondrashov, D. L. (2013). Problema diagnoza pri tuberkuleze, VICH-infekcii i ko-infekcii VICH/tuberkulez [The problem of diagnosis in tuberculosis, HIV infection and co-infection HIV/tuberculosis]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya*, 4(147), 21/1, 15–21. [in Russian].
- Grinberg, L. M., Berdnikov, R. B., & Kondrashov, D. L. (2013). Patomorfos tuberkuleza i algoritmy postroeniya patologoanatomicheskogo diagnoza [Pathomorphism of tuberculosis and pathology diagnosis formulation]. *Medicinskij al'yans*, 4, 11–17 [in Russian].
- Karnabada, O. A., Getman, L. I., Antoniuk, S. N., Roslyakova, T. V., & Shuliga-Nedaykhibova, O. V. (2013). VICH-associovannye nekhodzhhinskie limfomy [HIV-associated non-Hodgkin lymphoma]. *Klinicheskaya onkologiya*, 2(10), 108–115. [in Russian].
- Khayretidov, R., Davydin, I., Spirin, A., Agafonova, O., Danilova, O., Vekhova, E., et al. (2014). Osobennosti diagnostiki i lecheniya VICH-associovannykh nekhodzhhinskikh limfom [Features of diagnostics and treatment OF HIV-associated non-Hodgkin lymphomas]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*, 16(5–4), 1344–1350. [in Russian].
- Savin, A. A., Batyrov, F. A., Parkhomenko, Yu. G., Tyshkevich, O. A., Tyshkevich, I. M., Mozgaleva, N. V., et al. (2011). Sistemnaya nekhodzhhinskaya limfoma u bol'nogo, stradayushhego tuberkulezom i SPIDom, klinicheski protekayushhaya s sindromom ostroj poliradikulonevropatii [Systemic non-Hodgkin's lymphoma in patient with tuberculosis and AIDS with clinical presentation of acute polyradiculoneuropathy]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*, 5(3), 40–45. [in Russian].
- Ministerstvo okhorony zdorovia (2014). *Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults «Tuberculosis»]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- Landgren, O., Goedert, J. J., Rabkin, C. S., Wilson, W. H., Dunleavy, K., Kyle, R. A. et al. (2010). Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 28(5), 773–9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1322.
- Castillo, J. J., Winer, E. S., Stachurski, D., Perez, K., Jabbour, M., Milani, C., et al. (2010). Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 51(11), 2047–53. doi: 10.3109/10428194.2010.516040.