

Запорожский медицинский журнал



Том 21, № 3(114), май – июнь 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 (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллин, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, академик НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
академик НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
академик НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Editorial Board

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

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

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

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

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины, 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 № xx от xxxx .2019 г.
Подписан в печать
xxxxx .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://zmj.zsmu.edu.ua>

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☺ Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 5/19.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 21 No. 3 May – June 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://zmj.zsmu.edu.ua>

Оригинальные исследования

Обертинська О. Г.

Стан ренін-альдостеронової системи в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією

Сиволап В. В., Жеманюк С. П.

Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

Серик С. А., Оврах Т. Г.

Цистатин С и его связь с возникновением сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома

Мостовой Ю. М., Распутіна Л. В., Діденко Д. В., Довгань А. О.

Шлуночкові порушення ритму під час виконання комп'ютерної спірографії в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень: клініко-функціональні предиктори виникнення

Курята О. В., Гречаник М. М.

Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом

Філіппова О. Ю.

Динаміка змін показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту під впливом комплексного лікування в пацієнтів із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту

Сизова Л. М., Коваль Т. І., Коцюбайло Л. П., Марченко О. Г.

Вплив гена TLR7 на темп прогресування фіброзу печінки у ВІА-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С

Разнатовська О. М., Худяков Г. В.

Клінічне значення інсуліноподібного фактора росту-1 та цистатину С у прогнозуванні ризику розвитку ускладнень хіміорезистентного туберкульозу легень у хворих, які отримують паліативне лікування

Гуменна А. В., Ротар Д. В., Яковичук Н. Д., Бліндер О. О., Дейнека С. Є.

Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових фосфонієвих похідних нафталену

Степанова Н. М., Колесник М. О., Новаківський В. В., Лобода О. М., Снісар Л. М., Шіфріс І. М.

Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіалізації

Никоненко А. О., Подлужний О. О., Зубрик І. В., Русанов І. В., Макаренко А. Л.

Рентгеноваскулярна деструкція надниркових залоз у лікуванні первинного гіперальдостеронізму

Original research

290 Obertynska O. H.

The state of renin-aldosterone system in patients with resistant arterial hypertension

295 Syvolap V. V., Zhemaniuk S. P.

Antihypertensive treatment strategy and blood pressure control in patients with essential hypertension complicated by ischemic hemispheric stroke

302 Serik S. A., Ovrakh T. H.

Association between cystatin C and major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome

308 Mostovoi Yu. M., Rasputina L. V., Didenko D. V., Dovhan A. O.

Ventricular rhythm disturbances during computer spirometry in patients with stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and functional predictors of occurrence

314 Kuriata O. V., Hrechanyk M. M.

Dynamics of the lipid profile indicators, endothelial function and insulin resistance in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic steatosis

321 Filippova O. Yu.

Dynamics of changes in lipid peroxidation and antioxidant protection under the influence of complex treatment in patients with comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis

328 Syzova L. M., Koval T. I., Kotsiubailo L. P., Marchenko O. H.

TLR7 gene effect on hepatic fibrosis progression rate in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

334 Raznatovska O. M., Khudiakov H. V.

The clinical significance of insulin-like growth factor-1 and cystatin C in predicting the risk of developing complications of chemoresistant pulmonary tuberculosis in patients undergoing palliative treatment

340 Humenna A. V., Rotar D. V., Yakovychuk N. D., Blinder O. O., Deineka S. Ye.

An in-depth study of the antimicrobial spectrum activity of a number of new phosphonium derivatives of naphthalene

346 Stepanova N. M., Kolesnyk M. O., Novakivskiy V. V., Loboda O. M., Snisar L. M., Shifris I. M.

Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration

355 Nykonenko A. O., Podluzhnyi O. O., Zubryk I. V., Rusanov I. V., Makarenkov A. L.

Roentgenoendovascular destruction of adrenal glands in the management of primary aldosteronism

Оригинальные исследования

Гаврелиук С. В.

Структурные изменения в стенке брюшной аорты при моделировании длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов у лабораторных животных

Дронов С. Н., Мамчур В. И., Кошова И. П., Степанский Д. А., Кременчуцкий Г. Н., Торопин В. Н., Мурашевич Б. В., Бурмистров К. С.

Новые перевязочные материалы пролонгированного действия

Барковський Д. Є.

Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрози невиношування вагітності

Хоміцький М. Є.

Клініко-катамнестичні та медико-соціальні характеристики періодичних ендогенних психозів як наслідок патоперсоналогічних трансформацій (компаративний аналіз)

Дмитришин Т. М.

Діагностика стану гігієни ротової порожнини в осіб різних вікових груп і з різними термінами користування знімними протезами за допомогою нової комп'ютерної програми

Обзоры

Серединська Н. М., Філіпєць Н. Д., Філіпєць О. О., Слободян К. В., Гоженко А. І.

Експериментальні моделі захворювань нирок для досліджень патогенетичних механізмів та ефективності фармакологічної корекції на тлі коморбідної патології

Лобань Г. А., Фаустова М. О., Ананьєва М. М., Басараб Я. О.

Унікальні властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку порожнини рота

Фуштей І. М., Подлужний С. Г., Сідь Є. В.

Роль поліморфізмів у генах, що регулюють нейрогуморальні системи, у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Балабай А. А.

Морфологія міокарда при гіпертрофічній кардіоміопатії: сучасний стан проблеми

Клинический случай

Вережнікова Г. П., Гуль А. Г., Ліфантьєва Н. О., Жарінов О. Й.

Гострий міокардит, що маніфестував ознаками гострого коронарного синдрому зі стійкою елевацією сегмента ST

Кирилук С. Я., Негрич Т. І., Саноцький Я. Є.

Клінічний випадок менінговаскулярного сифілісу в поєднанні з ВІА-інфекцією

Original research

360 Havreliuk S. V.

Structural changes in the wall of the abdominal aorta in modeling of long-term cannabinoid receptors CB1 blockade in laboratory animals

365 Dronov S. M., Mamchur V. Yo., Koshova I. P., Stepanyki D. O., Kremenchutskyi H. M., Toropin V. M., Murashevych B. V., Burmistrov K. S.

A novel wound dressing material with prolonged action

373 Barkovsky D. Ye.

Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage

377 Khomitskyi M. Ye.

Clinical-catamnestic and medical-social characteristics of periodic endogenous psychoses as a result of pathopersonological transformations (a comparative analysis)

382 Dmytryshyn T. M.

Diagnosis of oral hygiene status in people of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a new computer program

Review

386 Seredynska N. M., Filipets N. D., Filipets O. O., Slobodian K. V., Hozhenko A. I.

Experimental models of kidney diseases to study pathogenetic mechanisms and efficacy of pharmacological correction against the background of comorbid pathology

391 Loban H. A., Faustova M. O., Ananieva M. M., Basarab Ya. O.

The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity

397 Fushte I. M., Podluzhnyi S. H., Sid Ye. V.

The role of polymorphisms in genes that regulate neurohumoral systems in patients with atrial fibrillation

401 Balabai A. A.

Myocardial morphology in hypertrophic cardiomyopathy: the current state of the problem

Case report

406 Verezhnikova H. P., Hul A. H., Lifantieva N. O., Zharinov O. Yo.

Acute myocarditis manifested by signs of ST-elevation acute coronary syndrome

411 Kyryliuk S. Ya., Nehrych T. I., Sanotskyi Ya. Ye.

Clinical case of meningovascular syphilis in combination with HIV infection

Стан ренін-альдостеронової системи в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією

О. Г. Обертинська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

резистентна артеріальна гіпертензія, альдостерон, ренін.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 290–294

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.3.168951

E-mail:
obertynskaoksana@gmail.com

Мета роботи – з'ясування зв'язків між клінічними особливостями перебігу резистентної артеріальної гіпертензії та ступенем активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для повноти розуміння причинно-наслідкових процесів та їхнього впливу на формування резистентності.

Матеріали та методи. В основі роботи – результати комплексного клінічного та інструментально-лабораторного обстеження 47 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Визначали вміст альдостерону та реніну активного в сироватці крові. Пацієнтів із діагностованими вторинними формами артеріальної гіпертензії (АГ) не залучали в дослідження. У групу порівняння увійшли 50 осіб із контрольованою АГ.

Результати. Встановили, що середні рівні альдостерону та реніну активного в плазмі у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію вірогідно ($p < 0,05$) перевищували показники в осіб з контрольованою АГ. Серед пацієнтів із РАГ тільки 38 % мали нормальний рівень реніну активного, підвищений рівень визначили у 27 %, низький – у 35 %. Виявили негативний кореляційний зв'язок між рівнями реніну активного та альдостерону у групі пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у хворих на РАГ виявлена слабка кореляція. Ці дані вказують, що механізми формування резистентного перебігу артеріальної гіпертензії впливають на біосинтез альдостерону без регуляції з боку ренін-ангіотензинової системи. У групі хворих на РАГ виявили позитивний кореляційний зв'язок реніну активного та альдостерону з ІМТ ($r = 0,59$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$ відповідно). Встановили тісний кореляційний зв'язок альдостерону і КДО ЛШ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), альдостерону та відношення альбумін/креатинін ($r = 0,76$, $p < 0,01$). Визначили негативний кореляційний зв'язок альдостерону та реніну активного зі швидкістю клубочкової фільтрації ($r = -0,36$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,05$ відповідно) та позитивний – реніну активного з індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Висновки. При резистентному перебігу артеріальної гіпертензії спостерігають виразні порушення нейрогуморального профілю – зростання рівня реніну активного та альдостерону, які вірогідно перевищували показники в осіб з контрольованою АГ. Це вказує на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка зумовлює втрату контролю над артеріальним тиском. Збільшення рівня реніну та альдостерону при резистентній артеріальній гіпертензії спричиняє посилення ураження органів-мішеней. У пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією частіше, ніж у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією реєстрували «гіпоренинові» та «гіперренинові» форми артеріальної гіпертензії, що потрібно враховувати під час визначення тактики лікування.

Ключевые слова:

резистентная артериальная гипертензия, альдостерон, ренин.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 290–294

Состояние ренин-альдостероновой системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

О. Г. Обертинская

Цель работы – установление взаимосвязей между клиническими особенностями течения резистентной артериальной гипертензии и степенью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для полноты понимания причинно-следственных связей этих процессов и их влияния на формирование резистентности.

Материалы и методы. В основе работы – результаты комплексного клинического и инструментально-лабораторного обследования 47 пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Определяли содержание альдостерона и ренина активного в сыворотке крови. Пациентов с диагностированными вторичными формами артериальной гипертензии (АГ) не включали в исследование. В группу сравнения вошли 50 человек с контролируемой АГ.

Результаты. Установлено, что средние уровни альдостерона и ренина активного в плазме у больных с РАГ достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели у лиц с контролируемой АГ. Среди пациентов с РАГ только 38 % имели нормальный уровень РА, повышенный уровень установлен у 27 %, низкий – у 35 %. Установили негативную корреляционную связь между уровнями ренина активного и альдостерона в группе больных с контролируемой артериальной гипертензией ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у больных РАГ установлена слабая корреляция. Эти данные указывают, что механизмы формирования резистентного течения артериальной гипертензии влияют на биосинтез альдостерона без регуляции со стороны ренин-ангиотензиновой системы. В группе больных РАГ установили положительную корреляционную связь ренина активного и альдостерона с ИМТ ($r = 0,59$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$ соответственно). Отмечена тесная корреляционная связь альдостерона с КДО ЛЖ ($r = 0,38$, $p < 0,01$), альдостерона с отношением альбумин/креатинин ($r = 0,76$, $p < 0,01$). Установлена негативная корреляционная связь альдостерона и ренина активного со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,36$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,05$ соответственно), положительная – с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Выводы. При устойчивом течении артериальной гипертензии наблюдают выраженные нарушения нейрогуморального профиля в виде роста уровня ренина активного и альдостерона, которые достоверно превышали показатели у пациентов с контролируемой АГ. Это указывает на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обуславливает потерю контроля над артериальной гипертензией. Увеличение уровня ренина и альдостерона при РАГ способствует усилению поражения органов-мишеней. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией чаще, чем у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией регистрировали «гипорениновую» и «гиперрениновую» формы артериальной гипертензии, что нужно учитывать при выборе тактики лечения.

The state of renin-aldosterone system in patients with resistant arterial hypertension

O. H. Obertynska

Purpose. The understanding of pathophysiology and clinical characteristics of resistant hypertension (RH) remains elusive. The aim of this work was to study the relationships between clinical course of RH and levels of renin and aldosterone (AS).

Materials and methods. A total of 47 patients with true RH were included in the study. The control group included 50 patients with controlled arterial hypertension (CAH). All patients underwent general clinical examination, calculation of body mass index (BMI), office blood pressure measurement, determination of plasma potassium, AS and active renin concentrations (ARC), assessment of plasma aldosterone-to-renin ratio, urinary albumin excretion, albumin-creatinine ratio (ACR), uric acid, serum creatinine, calculation of glomerular filtration rate (GFR) by Cockcroft–Gault formula, echocardiography.

Results. AS and ARC levels were significantly higher (AS 145.21 ± 11.90 ng/ml and 122.04 ± 8.60 ng/ml, $P < 0.001$; ARC 18.21 ± 3.50 ng/ml and 14.40 ± 2.20 ng/ml, $P < 0.05$) in patients with RH compared to those with CAH, respectively. At the same time, among patients with RH, only 38 % had a normal ARC; increased ARC was in 27 % and reduced ARC was in 35 % of patients. Among patients with CAH, 78 % had a normal ARC; increased ARC was in 7 % and reduced ARC was in 15 % of patients. In patients with CAH, there was negative correlation between AS and ARC levels ($r = -0.38$, $P < 0.05$), at the same time in patients with RH, no correlation was found between AS and ARC levels. However, in patients with RH, there were negative correlations between AS, ARC and GFR ($r = -0.36$, $P < 0.05$; $r = -0.32$, $P < 0.05$, respectively); positive – ARC and left ventricular mass index ($r = 0.43$, $P < 0.05$); AS and ACR ($r = 0.76$, $P < 0.01$); AS and left ventricular end-diastolic volume ($r = 0.38$, $P < 0.05$). Moreover, significant correlations were found between ARC and BMI ($r = 0.59$, $P < 0.001$), AS and BMI ($r = 0.42$, $P < 0.05$).

Conclusions. The results indicate that in patients with RH, higher renin and AS levels are mediated by overweight as well as renin and AS have a different influence on target organs in RH. Furthermore, stimulation of AS production occurs regardless of the renin-angiotensin system and angiotensin II effects. The group of patients with RH is not homogeneous according to renin concentration and “low-renin” and “high-renin” hypertension are more frequently registered among them. It seems that pathophysiologic mechanisms are different in each case and need to be identified for the selection of antihypertensive agents to treat patients successfully.

Key words:
hypertension,
active renin,
aldosterone.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 290–294

Незважаючи на стрімкий розвиток фармації та великий асортимент антигіпертензивних препаратів (АГП), украї актуальним залишається питання неефективності фармакотерапії артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки неконтрольовану АГ вважають одним із найбільш вагомих чинників зменшення тривалості життя населення. Особливо серйозною невирішеною проблемою є лікування резистентної артеріальної гіпертензії (РАГ), коли артеріальний тиск (АТ) перевищує цільовий рівень, незважаючи на одночасне використання трьох гіпотензивних засобів різних класів в оптимальних дозах [1]. За результатами Фремінгемського дослідження, основним предиктором недостатнього зниження АТ є ожиріння (у тричі менше досягнення цільових рівнів АТ у хворих з ожирінням порівняно з особами без нього).

Допускається, що у різних хворих на АГ формування її резистентності відбувається різними шляхами або їх поєднанням. В одних випадках може переважати затримка натрію та води, в інших – посилення серцевого викиду і підвищення загального периферичного опору (ЗПОС). Один механізм розвитку РАГ може бути зумовлений різними причинами. Так, наприклад, затримка рідини може бути викликана як прямою дією натрію, так і опосередковано, через активацію симпато-адреналової системи (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Якщо в останньому випадку активність реніну плазми буде підвищена, то в інших, де провідним є механізм безпосередньої затримки натрію під дією альдостерону, активність реніну плазми може бути компенсаторно знижена. Це може бути основою для пояснення суперечності отриманих раніше даних щодо ролі того або іншого чинника (катехоламіни, РАС, альдостерон) у підвищенні АТ при АГ. З погляду гіпотези про первинну роль активації РААС у розвитку РАГ, популяція хворих гетерогенна, але ця гетерогенність полягає не у причині резистентності АГ, а в шляхах реалізації цієї

причини [2]. У зв'язку з цим велике значення має вивчення складних зв'язків між станом нейрогуморальних субстанцій та іншими клінічними проявами РАГ для повноти розуміння патогенезу формування резистентності й обґрунтування ефективної терапії. Нейрогуморальні зміни при РАГ висвітлені недостатньо, хоча важливо знати механізми формування та розвитку РАГ для вибору оптимального лікування.

Мета роботи

З'ясування зв'язків між клінічними особливостями перебігу резистентної артеріальної гіпертензії та ступенем активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для повноти розуміння причинно-наслідкових процесів та їхнього впливу на формування резистентності.

Матеріали і методи дослідження

В основі роботи – результати комплексного клінічного та інструментально-лабораторного обстеження 47 пацієнтів із РАГ. У групу порівняння увійшли 50 осіб із контрольованою АГ (відібрані методом випадкової вибірки із хворих на контрольовану АГ). Середня тривалість АГ – $10,8 \pm 0,4$ року. За віком і співвідношенням статей групи статистично не відрізнялися. Діагностично не відрізнялися АГ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження в умовах стаціонара, застосовуючи додаткові методи обстеження, що давало змогу заперечити вторинний характер АГ. Резистентними до лікування вважали хворих, у яких на тлі модифікації способу життя при прийманні трьох і більше антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів (один із яких діуретик) у дозах, що близькі до максимальних, не вдалося досягти цільовий АТ (менше ніж $140/90$ мм рт. ст.), або тих, в яких АТ контролюється прийманням 4 і більше препаратів [1].

Таблиця 1. Вміст у плазмі гормонів у хворих на контрольовану АГ і РАГ (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольована АГ, n = 50	РАГ, n = 47
Ренін активний пг/мл	14,40 ± 2,20	18,21 ± 3,50*
Альдостерон, пг/мл	122,04 ± 8,60	145,21 ± 11,90*

*: вірогідна різниця у групах хворих на АГ, $p < 0,05$.

Обстеження передбачало анамнез і фізикальне обстеження; антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла – ІМТ); біохімічний аналіз крові: креатинін, глюкоза крові натще, калій, сечова кислота, ліпіди; розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здійснювали за формулою Кокрофта–Голта: $ШКФ = (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / 0,8 \times \text{концентрація в крові креатиніну (мкмоль/л)}$ – для чоловіків; $ШКФ = [(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / 0,8 \times \text{концентрація в крові креатиніну (мкмоль/л)}] \times 0,85$ – для жінок; аналіз сечі (мікроальбумінурія та протеїнурія в добовій сечі, відношення альбумін/креатинін); електрокардіографію; ехокардіографію: масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) розраховували за формулою Penn Convention: $ММ ЛШ = 1,04 \cdot (КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - [КДР]^3 - 13,6$, де КДР – кінцеводіастолічний розмір, ТЗС – товщина задньої стінки, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки; індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) визначали як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Матеріали та методи першого етапу дослідження детально описано в попередній публікації [3].

У більшості пацієнтів із РАГ спостерігали обґрунтоване призначення сучасних АГП із доведеною ефективністю (один із них діуретик) у різних комбінаціях. Незважаючи на отримання 3- та 4-компонентної терапії в адекватних дозах, обстежені пацієнти не досягали цільовий рівень АТ. Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії в лікуванні РАГ у всіх пацієнтів використовували діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) застосовували у 95 %, β -адреноблокатори у 75 %, блокатори кальцієвих каналів у 40 %.

Відсутність відповіді на лікування АГ традиційними схемами АГП є показанням для визначення активності реніну та альдостерону у крові та розрахунку співвідношення альдостерон/ренін (АРС) [4]. Вміст альдостерону (АС) та реніну активного (РА) в сироватці крові визначали імуноферментним методом, застосовуючи набір ELISA (DRG, США). Взяття крові виконали, враховуючи усі вимоги лабораторної діагностики. За норму вважали для АС – 30,0–160,0 пг/мл, для РА – 5,0–32,0 пг/мл. Пацієнтів із діагностованими вторинними формами АГ не включали в дослідження. У всіх пацієнтів брали письмову добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для статистичного опрацювання результатів дослідження застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics 20 (IBM, США). Усі значення наведені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. Кореляційний аналіз виконали за допомогою розрахунку показника рангової кореляції Спірмена. Різницю між сукупностями порівнюваних даних вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Попередні дослідження показують: більшість пацієнтів із РАГ мають надлишкову масу тіла або ожиріння, гіперурікемію, порушення холестеринового та вуглеводного обміну, тобто метаболічний синдром (МС); половина хворих страждає на супутню ІХС, третина має фібриляцію передсердь різних форм та інсульт в анамнезі [3]. Крім цього, резистентний перебіг АГ супроводжується вираженішим ураженням органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), гіпертензивною нефропатією, потовщенням комплексу інтима-медіа (КИМ)). Отже, РАГ асоціюється з ожирінням, коморбідними станами, тяжчим ураженням нирок, порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну [3].

У дослідженні встановили взаємозв'язок між особливостями перебігу АГ і активацією РААС, про активність якої можна було судити за підвищенням рівня реніну й альдостерону (табл. 1).

Встановили, що середні рівні АС і РА у плазмі у хворих на РАГ вірогідно ($p < 0,05$) перевищували показники в осіб із контрольованою АГ, при цьому величина АРС у хворих із РАГ вірогідно не відрізнялася порівняно з групою контрольованої АГ унаслідок підвищення рівня обох гормонів.

У 12 (25 %) хворих на РАГ рівень альдостерону перевищував норму, концентрація K і Na та АРС у цих хворих були в нормі, інші ознаки гіперальдостеронізму не виявили.

В обстежених хворих на контрольовану АГ за дослідженими гормональними показниками АГ можна схарактеризувати як «норморенінову» – 76 % мали нормальний рівень РА у плазмі. «Гіперренінова» форма АГ встановлена тільки у 4 % пацієнтів, низький рівень РА мали 10 % хворих із контрольованою АГ (рис. 1). Попереднє дослідження з визначення рівня реніну в пацієнтів із первинною есенціальною гіпертензією показало, що активність реніну плазми (АРП) є нормальною у більшості пацієнтів – у 60 %, підвищеною – у 15 %, зниженою – у 25 % [4].

Серед пацієнтів із РАГ тільки 38 % мали нормальний рівень РА, підвищений рівень виявили у 27 %, низький – у 35 % (рис. 2).

Отже, в пацієнтів із РАГ частіше, ніж в осіб із контрольованою АГ реєстрували «гіпоренінові» та «гіперренінові» форми АГ, що потрібно враховувати, обираючи тактику лікування. Тобто група пацієнтів із РАГ є неоднорідною та потребує індивідуального персоналізованого підходу. Саме тому в останні роки знову виник інтерес до визначення реніну й АС як можливості впливу на тактику вибору, зміни антигіпертензивної терапії.

Визначення реніну допоможе відповісти на питання, яка з систем активніше бере участь у підвищенні АТ. Низька активність реніну асоційована з об'єм-залежною АГ і високою ефективністю терапії діуретиками, висока активність реніну – з ренін-залежною гіпертензією та ефективністю терапії блокаторами РААС [5].

Виявили негативний кореляційний зв'язок між рівнями РА та АС у групі хворих на контрольовану АГ ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у хворих на РАГ виявлена слабка кореляція. Ці дані вказують, що механізми формування резистентного перебігу АГ впливають на біосинтез АС без регуляції з боку РАС. Гіперальдостеронемія, яку спостерігають у хворих на РАГ, імовірно, має вторинний

характер, і стимуляція вироблення АС відбувається незалежно від впливу ангіотензину II.

У групі хворих на РАГ виявили позитивний кореляційний зв'язок між РА та АС з ІМТ ($r = 0,59, p < 0,01$; $r = 0,42, p < 0,05$ відповідно). Встановили позитивний кореляційний зв'язок АС та КДО ЛШ ($r = 0,38, p < 0,05$), АС і відношення альбумін/креатинін ($r = 0,76, p < 0,01$). Визначили негативний кореляційний зв'язок АС та РА із ШКФ ($r = -0,36, p < 0,05$; $r = -0,32, p < 0,05$ відповідно), позитивний – з ІММЛШ ($r = 0,43, p < 0,05$).

Результати підтверджують взаємозв'язок між рівнем РА та АС і ступенем ураження органів-мішеней. Альбумінурія є маркером судинного запалення та ураження органів-мішеней. Фактично він є сильнішим маркером стійкої гіпертензії, ніж інші пошкодження органів-мішеней, як-от ГЛШ [6]. Є різні механізми пошкодження органів мішеней при конкретних нейрогуморальних видах гіпертонії.

Обговорення

Роль альдостерону як незалежного чинника розвитку та прогресування АГ не викликає сумнівів, і високий рівень альдостерону у плазмі крові тісно корелює з гіпергідратацією та підвищенням АТ. Ряд досліджень показують прямий взаємозв'язок між підвищеним рівнем АС плазми та високим АТ [7]. Механізми альдостерон-опосередкованої АГ доволі різноманітні. Невідомо, що є стимулом надмірної продукції АС у пацієнтів із РАГ. Загальна активація РААС описана у хворих з ожирінням, що часто асоційоване з РАГ. Деякі дослідники припускають: адипоцити можуть секретувати речовини, котрі стимулюють вироблення АС незалежно від впливу ангіотензину II [8]. Цей взаємозв'язок добре простежується в дослідженнях зі зниження надлишкової маси тіла, де зменшення маси тіла сприяє зниженню концентрації АС у крові та супроводжується зниженням АТ [9].

Як одну з причин надмірної продукції АС у пацієнтів із РАГ розглядають феномен «вислизання» секретії АС на тлі тривалої блокади РААС [10]. Тому призначення тільки ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II для зниження альдостерон-залежних ефектів недостатньо. Для досягнення цільових значень АТ і зменшення патологічних впливів надлишку АС необхідне одночасне призначення ІАПФ і препаратів із властивостями антагоністів АС [11].

Внесок жирової тканини в системну РААС підтверджується виявленням в 1,5–2,0 раза більших концентрацій реніну, АПФ і ангіотензину II у плазмі крові людей з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [7]. Навіть більше, констатують вірогідне зменшення цього показника після успішного хірургічного лікування ожиріння за допомогою гастропластики [12].

Підвищення рівня РА та велика кількість «гіперренінових» форм АГ серед обстежених пацієнтів РАГ може бути пояснена також «ефектом вислизання» на тлі тривалого приймання блокаторів РААС, адже частота використання ІАПФ або БРА у комбінованій терапії становила 90%. Відомо, що застосування як ІАПФ, так і БРА супроводжується компенсаторним підвищенням рівня реніну у плазмі крові (ефект зворотного зв'язку). Численні дослідження показали, що адекватного зниження активності РААС за допомогою ІАПФ реально часто не досягають, бо розвивається «феномен вислизання»

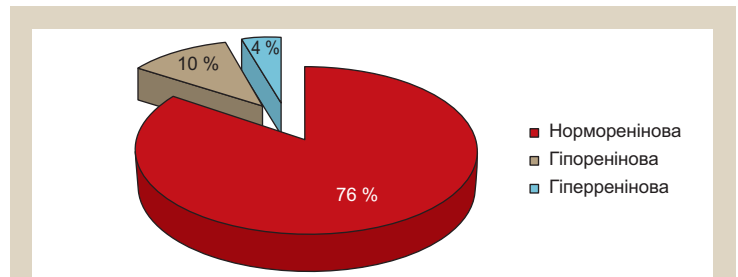


Рис. 1. Поділ хворих на контрольовану АГ залежно від рівня реніну активного.

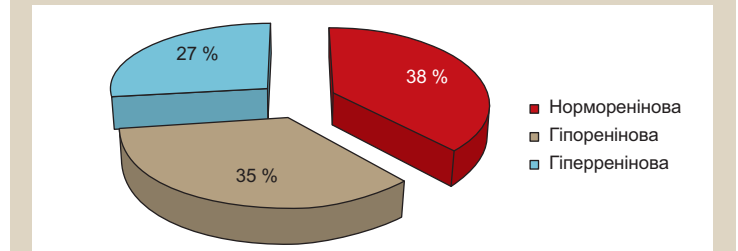


Рис. 2. Поділ хворих на РАГ залежно від рівня реніну активного.

антигіпертензивного й органопротекторного ефектів блокаторів РААС при їхньому тривалому використанні у зв'язку з можливою активацією так званих альтернативних шляхів метаболізму ангіотензину II [10,13], хоча значення активації альтернативних шляхів синтезу ангіотензину II з'ясоване недостатньо. Зростання АРП нерідко спровоковане прийманням діуретиків, що зумовлюють ниркові втрати натрію: при цьому завжди спостерігають дальшу активацію РААС, яка спричинить втрату контролю над АТ [14].

Зростання активності реніну у хворих на РАГ слід розглядати не тільки як діагностичний маркер, але і як незалежний фактор ризику потенційно фатальних серцево-судинних ускладнень [15].

Рівень РА при РАГ асоціюється з вищим індексом маси тіла і метаболічними факторами ризику, більш вираженими структурно-функціональними змінами серця, що може створювати труднощі досягнення контролю АТ і формування резистентності.

Орієнтуючись на результати клінічних досліджень, можна стверджувати, що активність реніну плазми – один із найбільш вірогідних маркерів несприятливого прогнозу. Так, виявили пряму кореляцію між плазматичною активністю реніну, сироватковою концентрацією фібриногену, рівнем D-димера та інгібітора активатора плазміногену типу 1, а також ознаками гіпертензивного ураження серця та нирок [6,15]. Зростанням плазматичної активності реніну, яке спостерігають зі зниженням ШКФ, можна, принаймні частково, пояснити значне збільшення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Зростання плазматичної активності реніну, зумовлене метаболічними порушеннями або ятрогенне, завжди визначає погіршення серцево-судинного прогнозу [12,13].

Отже, можна припустити, що в механізмі формування РАГ беруть участь багато факторів, при цьому всі названі процеси взаємопов'язані та мають спільну патогенетичну основу.

Висновки

1. Показано, що при резистентному перебігу АГ спостерігають виразні порушення нейрогуморального профілю, як-от зростання рівня реніну та альдостерону, які вірогідно перевищували показники в осіб із контрольованою АГ, що вказує на активацію РААС при РАГ, що зумовлює втрату контролю над АТ.

2. Збільшення рівня реніну та альдостерону при РАГ сприяє посиленню ураження органів-мішеней.

3. У пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією частіше, ніж у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією реєстрували «гіпоренінові» та «гіперренінові» форми АГ, що потрібно враховувати, обираючи тактику лікування.

4. Для вибору оптимальної комбінації антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із РАГ рекомендується визначити рівень реніну й альдостерону, враховуючи патогенетичні механізми формування РАГ.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні поглиблені дослідження з вивчення складних патогенетичних механізмів формування резистентної артеріальної гіпертензії для оптимізації та обґрунтування ефективності її лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2018

Відомості про автора:

Обертинська О. Г., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Обертинская О. Г., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Obertynska O. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- Sheppard J. P., Martin U., McManus R. J. Diagnosis and Management of Resistant Hypertension. *Heart*. 2017. Vol. 29. P. 110–132.
- Li X. C., Zhang J. F., Zhuo J. L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacologic Research*. 2017. Vol. 125. P. 21–38.
- Обертинська О. Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2014. №4. С. 30–36.
- Hellman P., Hagström E. Low-Renin Hypertension. *Primary Aldosteronism*. Springer. 2014. P. 39–44.
- Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension / G. P. Rossi, et al. *Clin Chem Lab Med*. 2016. Vol. 54. Issue 9. P. 1441–50.
- Resistant hypertension and target organ damage / L. M. Maria et al. *Hypertens Res*. 2013. Vol. 36. P. 485–491.
- Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall et al. *Circ Res*. 2015. Vol. 116. Issue 6. P. 991–1006.
- Adipocytes pro-duce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity

and vascular dysfunction / A. M. Briones et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 59. Issue 5. P. 1069–1078.

- Byrd J. B., Brook R. D. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *Journal of human hypertension*. 2014. Vol. 28. Issue 1. P. 3–9.
- Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men / C. L. Asferg et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 62. P. 147–153.
- Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone. The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study / A. Oliveras et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018. Vol. 20. Issue 1. P. 69–75.
- Marcus Y., Shefer G., Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 378. P. 1–14.
- Yang T., Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28. Issue 4. P. 1040–1049.
- Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012. Vol. 49. P. 419–431.
- Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 1635–1642.

References

- Sheppard, J. P., Martin, U., & McManus, R. J. (2017) Diagnosis and Management of Resistant Hypertension. *Heart*, 29, P. 110–132.
- Li, X. C., Zhang, J. F., & Zhuo, J. L. (2017) The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacologic Research*, 125, 21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005
- Obertynska, O. G. (2014) Klinichni aspekty rezystentnoi arterialnoi hipertenzii. [Clinical aspects of the resistant arterial hypertension]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 30–36. [in Ukrainian].
- Hellman, P., & Hagström, E. (2014) Low-Renin Hypertension. *Primary Aldosteronism*. Springer, 39–44. doi: 10.1007/978-1-4939-0509-6_3
- Rossi, G. P., Ceolotto, G., Rossitto, G., Seccia, T. M., Maiolino, G., Berton, C., et al. (2016) Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*, 54(9), 1441–50. doi: 10.1515/cclm-2015-1094
- Muesan, M. L., Salvetti, M., Rizzoni, D., Paini, A., Agabiti-Rosei, C., Aggiusti, C., & Agabiti Rosei, E. (2013) Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*, 36(6), 485–91. doi: 10.1038/hr.2013.30
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015) Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*, 116(6), 991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- Briones, A. M., Nguyen Dinh Cat, A., Callera, G. E., Yogi, A., Burger, D., & He, Y. (2012) Adipocytes pro-duce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*, 59(5), 1069–78. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223
- Byrd, J. B., & Brook, R. D. (2014) A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *Journal of human hypertension*, 28(1), 3–9. doi: 10.1038/jhh.2013.42
- Asferg, C. L., Nielsen, S. J., Andersen, U. B., Linneberg, A., Moller, D. V., Hedley, P. L., et al. (2013) Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*, 62(1), 147–53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791
- Oliveras, A., Armario, P., Sans, L., Clarà, A., Vázquez, S., Molina, L. L., et al. (2018) Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone. The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20(1), 69–75. doi: 10.1111/jch.13156
- Marcus, Y., Shefer, G., & Stern, N. (2013) Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 378(1-2), 1–14. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.021
- Yang, T., & Xu, C. (2017) Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol*, 28(4), 1040–1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
- Wile, D. (2012) Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*, 49, 419–431. doi: 10.1258/acb.2011.011281
- Daugherty, S. L., Powers, D., Magid, D. J., Tavel, H. M., Masoudi, F. A., Margolis, K. L., et al. (2012). Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 125(13), 1635–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064

Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

В. В. Сиволап^{A,C-F}, С. П. Жеманюк^{*A-D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Матеріали та методи. У першу групу залучили 18 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) (медіана віку становила 65 (59; 69) років, 61 % чоловіки), яким призначено монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії; у другу – 14 хворих (медіана віку – 61 (56; 71) рік, 57 % чоловіки), які отримували комбіновану терапію протягом гострого періоду ішемічного інсульту. Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали на 21 (12; 30) добу захворювання шляхом «офісного» вимірювання артеріального тиску (АТ). Для визначення коваріант, що асоціювалися з імовірністю досягнення цільового рівня за «офісними» показниками АТ наприкінці госпітального періоду хворими на ГХ з ішемічним півкульним інсультом, побудовано моделі з використанням бінарного логістичного регресійного аналізу.

Результати. На монотерапії антигіпертензивними препаратами 61 % хворих (11/18) досягли цільового рівня АТ; 64 % осіб (9/14) – на комбінованій терапії антигіпертензивними препаратами, різниця невірогідна ($p = 0,854$). Добові показники систолічного, діастолічного, пульсового, середньогемодинамічного АТ (СрАТ) за емпіричною та Wezler–Böger формулами розрахунку у групі хворих, які отримували комбіновані антигіпертензивні препарати, були дещо вищими, але розбіжність виявилася статистично невірогідною ($p = 0,262$; $p = 0,356$; $p = 0,880$; $p = 0,262$; $p = 0,279$ відповідно). За денними показниками СрАТ обома методами обчислення виявлена статистична розбіжність у дослідних групах ($p = 0,032$ та $p = 0,040$ відповідно). За даними ROC-аналізу, точками розподілу когорти за денними показниками СрАТ були 102,4 мм рт. ст. та 104,9 мм рт. ст. відповідно. Під час побудови мультиваріантних моделей, що скореговані за віком, статтю та статусом цукрового діабету, отримали монокомпонентну схему приймання антигіпертензивних препаратів, яка включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (ВШ: 18,61; (ДІ: 3,36; 103,14), $p = 0,001$). Вона асоціюється з імовірністю досягнення цільового рівня за даними «офісних» показників АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Висновки. На тлі пероральної антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії 63 % хворих на ГХ, ускладнену ішемічним півкульним інсультом, досягли цільового рівня артеріального тиску. Призначена наприкінці гострої гіпертензивної реакції моно- або комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, була однаково ефективною в досягненні цільового рівня АТ за даними «офісного» вимірювання на 2–4 тижні захворювання. Єдиною схемою, скорегованою за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, що вірогідно підвищує в 19 разів відношення шансів досягнення цільового рівня АТ, виявилася монотерапія препаратами ІАПФ або БРА. Найбільш чутливим та інформативним показником є середньогемодинамічний АТ за денний період аналізу, що розрахований за даними ДМАТ, а його рівень понад 102,4 мм рт. ст. за емпіричною формулою або понад 104,9 мм рт. ст. за алгоритмом Wezler–Böger може бути критерієм призначення комбінованої терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, інсульт, артеріальний тиск.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 295–301

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.3.168957

*E-mail:

zhemanyuk.s@gmail.com

Влияние антигипертензивных препаратов на качество контроля артериального давления у больных гипертонической болезнью, осложненной ишемическим полушарным инсультом

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Цель работы – определение эффективности антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

Материалы и методы. В первую группу включены 18 больных гипертонической болезнью (ГБ) (медіана возраста – 65 (59; 69) лет, 61 % мужчин), которым была назначена монотерапия антигипертензивными препаратами первой линии; во вторую – 14 больных (медіана возраста – 61 (56; 71) год, 57 % мужчин), которые принимали комбинированную терапию в течение острого периода ишемического инсульта. Оценку эффективности антигипертензивной терапии проводили на 21 (12; 30) сутки заболевания путем «офисного» измерения артериального давления (АД). С целью определения ковариант, которые ассоциируются с вероятностью достижения целевого уровня по «офисным» показателям АД в конце госпитального периода больными ГБ с ишемическим полушарным инсультом, были построены модели с использованием бинарного логистического регрессионного анализа.

Результаты. На монотерапии антигипертензивными препаратами 61 % больных (11/18) достигли целевого уровня АД; 64 % (9/14) – на комбинированной терапии, разница недостоверна ($p = 0,854$). Суточные показатели систолического, диа-

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, инсульт, артериальное давление.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 295–301

столічного, пульсового, середнемодинамічного АД (СрАД), розраховане емпіричною формулою і Wezler–Böger алгоритмом в групі хворих, приймавших комбіновані антигіпертензивні препарати, були декількома вище, однак відміння виявилось статистично недостоверним ($p = 0,262$; $p = 0,356$; $p = 0,880$; $p = 0,262$; $p = 0,279$ відповідно). Обнаружены статистически достоверные различия в группах сравнения по дневным показателям СрАД по обоим методам вычисления ($p = 0,032$ и $p = 0,040$ соответственно). По данным ROC-анализа, точками отсечения коргорты по дневным показателям СрАД были 102,4 мм рт. ст. и 104,9 мм рт. ст. соответственно. При построении мультивариантных моделей, скорректированных по возрасту, полу и наличию сахарного диабета, получена монокомпонентная схема приема антигіпертензивних препаратів, в состав которой вошли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) (ОШ: 18,61, (ДИ: 3,36; 103,14), $p = 0,001$). Она ассоциируется с вероятностью достижения целевого уровня АД по данным «офисных» показателей у больных ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

Выводы. Целевого уровня АД достигли 63 % больных ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом, на фоне пероральной антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії. Моно- или комбинированная антигіпертензивная терапия, назначенная в конце периода острой гипертензивной реакции, была одинаково эффективной в достижении целевого уровня АД по данным «офисного» измерения на 2–4 неделе заболевания. Единственной схемой, скоррегированной по возрасту, полу и наличию сахарного диабета, которая достоверно повышает в 19 раз отношение шансов достижения целевого уровня АД, оказалась монотерапия препаратами ИАПФ или БРА. Наиболее чувствительным и информативным показателем при выборе тактики антигіпертензивної терапії является СрАД за дневной период анализа, рассчитанный по данным СМАД, а его уровень больше 102,4 мм рт. ст. (эмпірическая формула) или больше 104,9 мм рт. ст. (алгоритм Wezler–Böger) может быть критерием назначения комбинированной терапии больным ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

Key words:

arterial hypertension, stroke, blood pressure, arterial pressure.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 295–301

Antihypertensive treatment strategy and blood pressure control in patients with essential hypertension complicated by ischemic hemispheric stroke

V. V. Syvolap, S. P. Zhemaniuk

The aim was to study the effectiveness of antihypertensive therapy in essential hypertensives in the acute phase of ischemic hemispheric stroke.

Material and methods. The first group included 18 patients (65 (59; 69) years, 61 % male) with arterial hypertension (AH) in the acute phase of ischemic hemispheric stroke who received antihypertensive monotherapy. The second group included 14 AH patients (aged 61 (56; 71) years, 57 % male) in the acute phase of ischemic hemispheric stroke who received combination antihypertensive treatment. The effectiveness of antihypertensive therapy was evaluated on day 21 (12, 30) of the stroke onset by “office” blood pressure (BP) measurement. In order to identify the covariates associated with the probability of target BP level achieving at the end of the hospital period, binary logistic regression models were used.

Results. 61 % of patients (11/18) achieved the target BP level with monotherapy strategy and 64 % (9/14) achieved the target BP level with combination antihypertensive therapy, insignificant difference ($P = 0.854$). 24-hour systolic, diastolic, pulse, mean arterial pressure (MAP), calculated by empirical and Wezler–Böger formulas, were slightly higher in the group of patients receiving combined antihypertensive drugs, however, there was no significant difference ($P = 0.262$; $P = 0.356$; $P = 0.880$; $P = 0.262$; $P = 0.279$, respectively). Meanwhile, the groups were differed in the daytime MAP level calculated by two formulas ($P = 0.032$ and $P = 0.040$, respectively). According to the ROC-analysis, the cut-offs of daytime MAP was 102.4 mm Hg and 104.9 mm Hg, respectively. In the logistic regression analysis, the multivariate model adjusted for age, sex and status of diabetes mellitus, the monocomponent scheme (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB)) was associated with the target BP level achievement in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke (OR: 18.61; (DI: 3.36; 103.14), $P = 0.001$).

Conclusions. 63 % of AH patients treated with the first-line drugs in the acute phase of ischemic hemispheric stroke achieved the target BP level. Monocomponent antihypertensive therapy prescribed at the end of the acute hypertensive reaction in AH patients was as effective as combined strategy in achieving the target BP level by “office” measurements in the 2–4 weeks of the disease. The multivariate model adjusted for age, sex and status of diabetes mellitus which associated with target BP level achievement in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke included a monocomponent scheme (ACEi or ARB). The cut-offs of daytime MAP calculated by empirical and Wezler–Böger formulas were 102.4 mm Hg and 104.9 mm Hg, respectively. The daytime MAP (24-hour BP monitoring) was the only parameter that was statistically higher in the group of combined treatment and so, can be the criterion for the combination therapy prescription in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) з ускладненням перебігом, зокрема ішемічним інсультом, для лікаря терапевтичного профілю становить певні труднощі щодо тривалої антигіпертензивної терапії для вторинної профілактики. За останніми Європейськими рекомендаціями менеджменту артеріальної гіпертензії (АГ) 2018 р., остаточно не вирішене питання оптимальної схеми призначення медикаментозної корекції артеріальної гіпертензії у хворих на гострий ішемічний інсульт. Відзначається, що для стабільних пацієнтів із гіпертензивним станом після 3 днів від початку гострого ішемічного інсульту може розгля-

датися питання щодо призначення антигіпертензивних препаратів [1], але критерії не узгоджено. За іншим міжнародним протоколом, призначення пероральних антигіпертензивних препаратів припадає на проміжок 48–72 години від початку гострого ішемічного інсульту [2]. За наказом № 602 МОЗ України від 03.08.2012 р., призначення антигіпертензивних препаратів пацієнтам з АГ в анамнезі, в яких виникли симптоми інсульту, має ініціюватися після першої доби від початку захворювання за умови стабільності неврологічного дефіциту [3]. Питання ініціації антигіпертензивної терапії має вирішу-

ватися наприкінці гострої гіпертензивної реакції, тобто через 72 години від початку гострого ішемічного інсульту [2]. Отже, потребують розв'язання питання ефективної стратегії призначення тривалої антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, у стаціонарних умовах.

Мета роботи

Визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на базі КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Протокол дослідження відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів і затверджений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 34 особи, які хворі на ГХ, що ускладнилась ішемічним півкульним інсультом, медіана віку – 62 (56; 71) роки (чоловіки – 59 %). Діагноз ішемічний півкульний інсульт верифікований за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до національних стандартів діагностики та лікування АГ [4]. Протокол дослідження включав клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, добове моніторування АТ (ДМАТ) та ЕКГ (ДМЕКГ) («Кардіотехніка-04», «Инкарт», Санкт-Петербург, РФ) та передбачав дотримання методичних вимог щодо проведення ДМАТ [5]. Усім хворим на ГХ ДМАТ виконували на 3 (2; 5) добу гострого ішемічного інсульту.

3 загальної кількості залучених у дослідження хворих ($n = 34$) у 2 осіб на третю добу гострого інсульту «офісні» та добові показники АТ спонтанно знизилися без застосування антигіпертензивних препаратів. Решту хворих поділили на групи залежно від схеми антигіпертензивної терапії (моно- або комбінована) препаратами тривалої дії для перорального приймання. У першу групу увійшли 18 хворих, яким призначили монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії; у другу – 14 пацієнтів, які отримували комбіновану терапію протягом гострого періоду ішемічного інсульту. Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали на 21 (12; 30) добу захворювання шляхом «офісного» вимірювання артеріального тиску.

Для визначення коваріант, що асоціювалися з імовірністю досягнення цільового рівня за «офісними» показниками АТ наприкінці госпітального періоду спостереження хворими на ГХ з ішемічним півкульним інсультом, побудували моделі з використанням бінарного логістичного регресійного аналізу. Аналізували різні схеми призначення антигіпертензивних препаратів, що зазначені в Європейських рекомендаціях 2018 р. [1], які передбачають застосування 5 класів препаратів першої лінії.

У дослідженні аналізували показники АТ, зареєстровані за «офісними» даними під час першого огляду медичним працівником: систолічний АТ (САТо₁), діастолічний (ДАТо₁), пульсовий АТ (ПАТо₁), середньогемодинамічний (СрАТ), розрахований за емпіричною

формулою та за алгоритмом Wezler–Böger [6] (СрАТ^о₁ та СрАТ^о₁ відповідно), а також на третю добу (САТо₂, ДАТо₂, ПАТо₂, СрАТ^о₂, СрАТ^о₂) перебування у стаціонарних умовах лікування, наприкінці дослідного періоду (показники САТо₃, ДАТо₃, ПАТо₃, СрАТ^о₃, СрАТ^о₃). Аналізували показники ДМАТ і ДЕКТ: середні показники АТ (САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ¹ та СрАТ²), індекси навантаження гіпертензією САТ і ДАТ за добовий, денний і нічний періоди; частота серцевих скорочень (ЧСС) за добовий, денний і нічний періоди аналізу.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали за допомогою «Stata 15» (Stats Corp LLC, TX, USA), MedCalc Statistical Software version 18.6 (Medcalc Software bvba, Ostend, Belgium). Кількісні показники наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення [M (SD)] чи медіана та міжквартильний розмах із зазначенням показників 25 та 75 перцентилів [Me (Q₂₅; Q₇₅)], враховуючи характер розподілу. Якісні показники наведено як абсолютні та відносні частоти [n (%)]. Для окремих показників визначили так звану оптимальну точку розподілу, що розрахована як асоційований критерій за Youden index методом непараметричного ROC аналізу (за методом DeLong et al.). Для визначення асоціації показників розраховували відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ) методом бінарного логістичного регресійного аналізу шляхом покрокового введення показників. Як кінцеву точку дослідження розглядали випадки досягнення цільового рівня АТ. Вірогідними відмінності вважали на рівні $p < 0,05$.

Результати

У дослідження залучили 34 хворих на ГХ з ішемічним півкульним інсультом за даними методів візуалізації. На кінець гострої гіпертензивної реакції від початку інсульту, за класифікацією [2], у 2 (6 %) осіб «офісні» показники АТ знизилися спонтанно без додавання антигіпертензивних препаратів; на тлі антигіпертензивних препаратів у 14 (41 %) хворих показники АТ залишалися високими або підвищувались, у 11 (32 %) пацієнтів показники АТ помірно знизилися (на 10–15 % від початкових значень), у 7 (21 %) хворих показники АТ суттєво знизилися (понад 20 % від вихідних показників).

Отже, надалі під спостереженням перебували 32 особи з підвищеними показниками АТ, які отримували антигіпертензивні препарати для корекції тиску. Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Наприкінці госпітального періоду лікування 63 % хворих (20/32) за даними «офісних» показників АТ досягли цільового рівня АТ. Зокрема, 61 % хворих (11/18) досягли цільового рівня АТ на монотерапії антигіпертензивними препаратами, 64 % (9/14) – на комбінованій терапії антигіпертензивними препаратами, різниця невірогідна ($p = 0,854$).

Відзначимо, що аналіз даних ДМАТ наприкінці гострої гіпертензивної реакції у хворих дослідних груп, які отримували моно- та комбіновану терапію, не показав вірогідної різниці показників «офісного» вимірювання АТ (табл. 1). Так, показники АТ, що зареєстровані під час першого огляду медичним працівником, на третю добу перебування у стаціонарних умовах лікування, а також наприкінці періоду спостереження: САТ ($p = 0,298$;

Таблиця 1. Показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень групи хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним пікульним інсультом (Me (SD); Me (Q₂₅; Q₇₅))

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ, що ускладнена ішемічним пікульним інсультом (n = 32)	Хворі, яким призначено монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії (n = 18)	Хворі на комбінованій схемі приймання антигіпертензивних препаратів (n = 14)	p
Вік, роки	63 (10)	65 (59; 69)	61 (56; 71)	0,587
Стать, чоловіки, n (%)	19 (59)	11 (61)	8 (57)	0,821
Показники «офісного» вимірювання АТ				
САТо ₁ , мм рт. ст.	180 (160; 210)	180 (160; 190)	185 (160; 210)	0,298
ДАТо ₁ , мм рт. ст.	100 (90; 120)	100 (100; 120)	90 (90; 130)	0,625
ПАТо ₁ , мм рт. ст.	80 (70; 90)	70 (60; 90)	80 (70; 90)	0,215
СрАТ ¹ _о ₁ , мм рт. ст.	127 (113; 146)	127 (113; 143)	128 (116; 156)	0,571
СрАТ ² _о ₁ , мм рт. ст.	134 (120; 155)	134 (117; 149)	136 (124; 164)	0,468
САТо ₂ , мм рт. ст.	163 (31)	150 (150; 180)	160 (130; 180)	0,953
ДАТо ₂ , мм рт. ст.	90 (80; 100)	90 (80; 100)	90 (80; 100)	0,518
ПАТо ₂ , мм рт. ст.	70 (21)	70 (60; 80)	70 (50; 80)	0,984
СрАТ ¹ _о ₂ , мм рт. ст.	116 (18)	110 (60; 80)	113 (97; 130)	0,799
СрАТ ² _о ₂ , мм рт. ст.	119 (20)	115 (111; 134)	119 (101; 139)	0,830
САТо ₃ , мм рт. ст.	140 (130; 150)	140 (130; 140)	140 (130; 150)	0,724
ДАТо ₃ , мм рт. ст.	88 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	0,579
ПАТо ₃ , мм рт. ст.	50 (50; 60)	50 (50; 60)	50 (50; 60)	0,710
СрАТ ¹ _о ₃ , мм рт. ст.	102 (10)	100 (97; 107)	105 (97; 110)	0,468
СрАТ ² _о ₃ , мм рт. ст.	107 (10)	105 (101; 11)	110 (101; 115)	0,421
Показники ДМАТ				
САТ _{доба} ¹ , мм рт. ст.	157 (27)	150 (136; 167)	162 (137; 179)	0,262
САТ _{день} ¹ , мм рт. ст.	159 (26)	150 (138; 169)	165 (142; 179)	0,329
ДАТ _{доба} ¹ , мм рт. ст.	83 (13)	76 (74; 91)	86 (75; 95)	0,356
ДАТ _{день} ¹ , мм рт. ст.	84 (13)	80 (74; 91)	87 (78; 93)	0,536
ПАТ _{доба} ¹ , мм рт. ст.	73 (20)	70 (62; 82)	75 (58; 83)	0,880
СрАТ ¹ _{доба} ¹ , мм рт. ст.	107 (16)	102 (90; 112)	105 (102; 121)	0,262
СрАТ ² _{доба} ¹ , мм рт. ст.	113 (17)	108 (98; 121)	113 (106; 128)	0,279
СрАТ ¹ _{день} ¹ , мм рт. ст.	97 (21)	89 (75; 97)	105 (94; 120)	0,032*
СрАТ ² _{день} ¹ , мм рт. ст.	103 (22)	96 (80; 105)	111 (99; 127)	0,040*
Показники ДЕКТ				
ЧСС _{доба} ¹ уд./хв	70 (10)	69 (61; 77)	70 (60; 78)	0,619

*: p < 0,05.

Таблиця 2. Показники уні- та мультівариантної моделі впливу призначення антигіпертензивних препаратів на відношення шансів досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним пікульним інсультом

Лікування	Уніваріантна модель			Мультівариантна модель		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
Модель 1 (скоригована за віком, статтю та наявністю цукрового діабету) AUC ROC (0,7648) log likelihood = -35,32; p < 0,001; correctly classified 78,26 %						
СХЕМА	20,5	4,08–102,98	<0,001	18,61	3,36–103,14	0,001

p = 0,953; p = 0,724), ДАТ (p = 0,625; p = 0,518; p = 0,579), ПАТ (p = 0,215; p = 0,984; p = 0,710) та СрАТ¹ (p = 0,571; p = 0,799; p = 0,468) та СрАТ² (p = 0,468; p = 0,830; p = 0,421) – статистично не розрізнялися.

Незважаючи на те, що добові показники САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ¹ та СрАТ² у групі хворих, які отримували комбіновані антигіпертензивні препарати, були дещо вищими, розбіжність також виявилася статистично невірною (p = 0,262; p = 0,356; p = 0,880; p = 0,262; p = 0,279 відповідно). Тільки за денними показниками СрАТ за обома методами обчислення виявлена статистична розбіжність у дослідних групах (p = 0,032 та p = 0,040 відповідно). Тобто цей критерій можна використати як диференціальний для призначення моно- чи комбінованої антигіпертензивної терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним пікульним інсультом.

Для пошуку точки розподілу для денних показників СрАТ¹ і СрАТ² виконали ROC аналіз (рис. 1, 2). Так,

асоційований критерій (Youden index) денних показників СрАТ¹ у групі, яка отримувала комбіновану терапію, визначено на рівні понад 102,4 мм рт. ст. (чутливість 64,3; специфічність 83,3).

Асоційований критерій (Youden index) денних показників СрАТ² у групі, що отримувала комбіновану терапію, визначено на рівні понад 104,9 мм рт. ст. (чутливість 64,3; специфічність 77,8).

Для визначення коваріант, що асоціювалися з досягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ, побудували моделі, використовуючи бінарний логістичний регресійний аналіз. Кінцевою точкою вважали досягнення цільового рівня АТ за даними «офісних» показників. Комбінації антигіпертензивних препаратів за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2018 р. щодо медикаментозної корекції: монотерапія, бікомпонентна та трикомпонентна антигіпертензивна терапія, які передбачали призначення препаратів п'яти

класів першої лінії, як-от інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), діуретиків, бета-адреноблокаторів (ББ), антагоністів кальцієвих каналів (АК).

Серед схем лікування у вигляді монотерапії переважали класи препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Серед комбінацій препаратів найпоширенішими були схеми призначення, до складу яких входили, крім препаратів РААС, АК і діуретики.

Під час побудови мультिवаріантних моделей, що були скореговані за віком, статтю та статусом цукрового діабету, отримали тільки одну, що асоціювалася з імовірністю досягнення цільового рівня за даними «офісних» показників АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом (табл. 2). Схема лікування являє собою монокомпонентну терапію антигіпертензивними препаратами ІАПФ або БРА (ВШ: 18,61; (ДІ: 3,36; 103,14), $p = 0,001$).

Обговорення

Результати дослідження свідчать про відсутність вірогідної різниці впливу схеми призначення (моно- або комбіноване приймання) антигіпертензивних препаратів хворим на ГХ в гострому періоді ішемічного інсульту на досягнення цільового рівня АТ наприкінці госпітального періоду. Крім того, виявили досягнення цільового рівня АТ на доволі високому рівні на 2–4 тижні спостереження.

У дослідженні CATIS [7], в якому взяли участь 4071 пацієнт, показано: раннє призначення антигіпертензивних препаратів хворим призводить до кращого контролю рівня АТ наприкінці другого тижня спостереження. Незважаючи на відносну безпеку, автори визначили відсутність зниження рівня смертності та поліпшення неврологічного стану.

В іншому дослідженні COSSACS [8] отримали подібні результати щодо хорошого контролю рівня АТ при ранній тактиці призначення антигіпертензивних препаратів хворим на АГ, що вже отримували антигіпертензивні препарати напередодні розвитку ішемічного інсульту.

Аналогічний висновок одержали і в інших дослідженнях: PRoFESS [9], SCAST [10], COCHRANE [11], CHNIPS [12] тощо. Дані останнього метааналізу визначають нейтральний ефект ранньої стратегії призначення пероральних антигіпертензивних препаратів на смертність і неврологічний дефіцит у гіпертензивних хворих на гострий ішемічний інсульт [13].

За сучасними європейськими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з АГ, пропонується призначення комбінованої низькодозової антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії [1]. Комбінована стратегія призначення антигіпертензивних препаратів регламентується і в українських настановах. Призначаючи антигіпертензивні засоби для досягнення цільового АТ, перевагу слід надавати препаратам тривалої дії [3].

Визначення рівня АТ під час госпіталізації за даними «офісних» показників може бути оманливим у зв'язку зі неспецифічною варіабельністю показників АТ [14]. Натомість послідовне дослідження АТ у гостру фазу ішемічного інсульту, наприклад, методом ДМАТ, надійніше фіксує показники в період гострої гіпертензивної реакції.

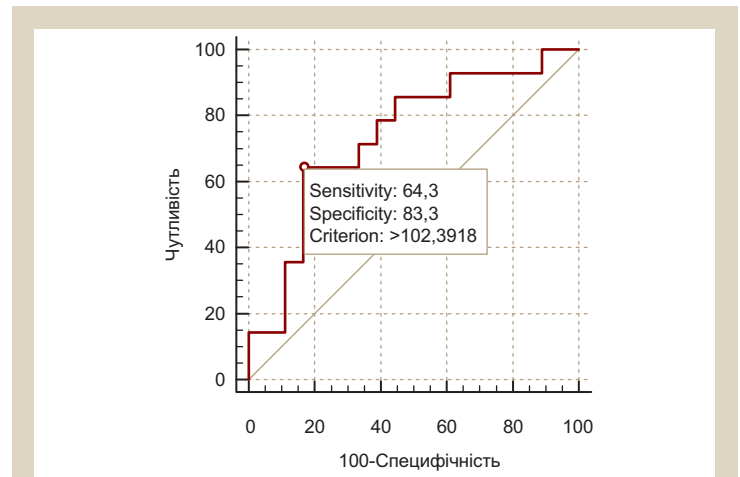


Рис. 1. Точка розподілу середньомодинамічного артеріального тиску, що розрахована за емпіричною формулою, за даними ROC-аналізу [6].

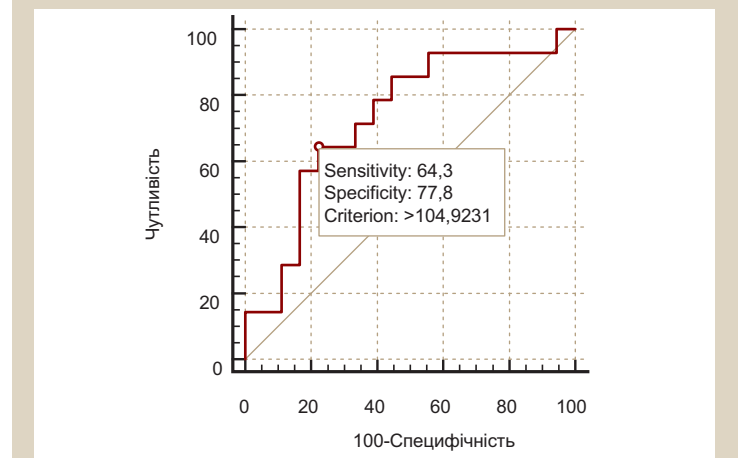


Рис. 2. Точка розподілу середньомодинамічного тиску, що розрахована за алгоритмом Wezler-Böger, за даними ROC-аналізу [6].

Добові показники АТ за ДМАТ більше, ніж «офісні» значення корелюють із пошкодженням органів-мішеней, кардіоваскулярними подіями, зокрема з розвитком набряку мозку в гострому періоді ішемічного інсульту.

Результати останнього клінічного дослідження показали, що вищі показники АТ за даними ДМАТ, на протизу «офісним» показникам АТ під час госпіталізації, асоціюються із несприятливими подіями при інсульті [15]. Нез'ясованими залишаються зміни показників АТ за даними ДМАТ під впливом антигіпертензивної терапії, що розпочата в найближчі від початку інсульту години [14].

За останнім експертним документом, що підготований Working Group on Hypertension and the Brain щодо ведення пацієнтів з інсультом [14], у зв'язку з динамічним станом показників АТ їхня реєстрація має бути проведена методом моніторингу.

Отже, залишаються невирішеними важливі питання сучасної кардіоневрології. Чи може бути корисним раннє зниження високого АТ при гострому ішемічному інсульті для зменшення неврологічного дефіциту, запобігання смерті та профілактики повторного інсульту? Потребують перевірки великими рандомізованими контро-

льованими дослідженнями питання щодо залежності найближчих і віддалених наслідків ішемічного інсульту від антигіпертензивної терапії, принаймні в деяких підгрупах пацієнтів. Крім термінів втручання в системну гемодинаміку потрібні додаткові докази щодо вибору препаратів, їхніх доз, комбінацій і способів введення.

Висновки

1. На тлі пероральної антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії 63 % хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, досягли цільового рівня артеріального тиску.

2. Призначена наприкінці гострої гіпертензивної реакції моно- або комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, була однаково ефективною в досягненні цільового рівня АТ за даними «офісного» вимірювання тиску на 2–4 тижні захворювання.

3. Єдиною схемою, скорегованою за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, що вірогідно підвищує в 19 разів відношення шансів досягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, виявилася монотерапія препаратами, які пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи – ІАПФ або БРА.

4. Найбільш чутливим та інформативним показником є середній гемодинамічний АТ за денний період аналізу, що розрахований за даними ДМАТ, а його рівень понад 102,4 мм рт. ст. за емпіричною формулою або понад 104,9 мм рт. ст. за алгоритмом Wezler-Böger може бути критерієм призначення комбінованої терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії на ризики виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема гіпотензії в наближеному та віддаленому періодах спостереження за хворими на ГХ, що ускладнена ішемічним інсультом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2018

Прийнято до друку / Accepted: 09.01.2019

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Жеманюк С. П., асистент каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Жеманюк С. П., ассистент каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zhemaniuk S. P., MD, Assistant of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021–3104.
- [2] AlSibai A., Qureshi A. I. Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke. *Neurohospitalist.* 2016. Vol. 6. Issue 3. P. 122–129.
- [3] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 р. №602. URL.: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html.
- [4] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. акад. В. М. Коваленко та ін. Київ: Мопіон, 2016. 192 с.
- [5] European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 7. Issue 7. P. 1359–136.
- [6] Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals / T. G. Papaioannou et al. *Hypertension Research.* 2016. Vol. 39. Issue 9. P. 640–647.
- [7] Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial / J. He et al. *JAMA.* 2014. Vol. 311. Issue 5. P. 479–489.
- [8] Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial / T. G. Robinson et al. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. Issue 8. P. 767–75.
- [9] Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PRoFESS subgroup analysis / P. M. Bath et al. *Stroke.* 2009. Vol. 40. Issue 11. P. 3541–3546.
- [10] Sandset E. C., Bath P. M., Boysen G. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* 2011. Vol. 377. Issue 9767. P. 741–750.
- [11] Bath P. M., Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD000039
- [12] Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial / J. F. Potter et al. *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. Issue 1. P. 48–56.
- [13] Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers et al. *Stroke.* 2018. Vol. 49. Issue 3. e46–e110
- [14] Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain / D. Gąsecki et al. *Journal of Hypertension.* 2018. Vol. 36. Issue 6. P. 1212–1221.
- [15] Kakaletsis N., Ntaios G., Milionis H. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2015. Vol. 10. Issue 7. P. 1000–1007.

References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti, R. E., Azizi, M., Burnier, M., et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- [2] AlSibai, A., & Qureshi, A. (2016) Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke. *Neurohospitalist*, 6(3), 122–129. doi: 10.1177/1941874416630029
- [3] Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy (2012) Unifikovanyi klinichnyi protokol medychnoi dopomogy: ischemichnyi insult (ekstrena, pervynna, vtrynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiia [Clinical protocol for medical ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation)]. Retrieved from http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html [in Ukrainian].

- [4] Kovalenko V. M., et al. (Eds) (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasifikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- [5] Parati, G., Stergiouc, G., O'Brien, E. Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2014) European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 32(7), 1359–136. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221
- [6] Papaioannou, T., Protogerou, A., Vrachatis, D., Konstantonis, G., Aissopou, E., Argyris, A., et al. (2016) Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals. *Hypertension Research*, 39(9), 640–647. doi: 10.1038/hr.2016.41
- [7] He, J., Zhang, Y., Xu, T., Wang, D., Sun, Y., Chen, C. S., et al. (2014) Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*, 311(5), 479–489. doi: 10.1001/jama.2013.282543
- [8] Robinson, T., Potter, J., Ford, G., Bulpitt, C. J., Chernova, J., Jagger, C., et al. (2010) Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 9(8), 767–75. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70163-0
- [9] Bath, P. M., Martin, R. H., Palesch, Y., Cotton, D., Yusuf, S., Sacco, R., et al. (2009) Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke*, 40(11), 3541–3546. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555623
- [10] Sandset, E. C., Bath, P. M., Boysen, G., Cotton, D., Yusuf, S., Sacco, R., et al. (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 377(9767), 741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9
- [11] Bath, P., & Krishnan, K. (2014) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 10. CD000039. doi: 10.1002/14651858.CD000039.pub3
- [12] Potter, J. F., Robinson, T. G., Ford, G. A., Mistri, A., James, M., Chernova, J., & Jagger, C. (2009) Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*, 8(1), 48–56. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1
- [13] Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
- [14] Gaşeci, D., Coca, A., Cunha, P., Hering, D., Manios, E., Lovic, D., et al. (2018) Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain. *Journal of Hypertension*, 36(6), 1212–1221. doi: 10.1097/HJH.0000000000001704
- [15] Kakaletsis, N., Ntaios, G., Milionis, H., Haidich, A. B., Makaritsis, K., Savopoulos, C., et al. (2015) Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 10(7), 1000–7. doi: 10.1111/ijss.12609

Цистатин С и его связь с возникновением сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома

С. А. Серик^{A,C,E,F}, Т. Г. Оврах^{*A-D}

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, цистатин С.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 302–307

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.168962

*E-mail: tamara_ovrah@ukr.net

Цель работы – оценить уровень цистатина С и его связь с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сохраненной функцией почек в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. В исследование включены 88 больных ИБС в возрасте от 30 до 75 лет с сохраненной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²), которые за 4–6 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда (ИМ)). 59 больных ИБС были с СД 2 типа, 29 пациентов без СД. Группу контроля составили 15 здоровых человек. Период наблюдения за больными составил 11 месяцев.

Результаты. Уровень цистатина С в группе больных ИБС и СД 2 типа (2057,69 ± 107,56 нг/мл) был достоверно выше в сравнении с больными ИБС без СД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) и лицами группы контроля (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У больных ИБС без СД уровень цистатина С был выше, чем в контрольной группе, однако различия не достоверны (p > 0,05).

За период наблюдения частота возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после ОКС с СД 2 типа была достоверно выше, чем у больных без СД 2 типа (40,68 % (n = 24) и 10,34 % (n = 3) соответственно, p < 0,05).

По данным ROC анализа, уровень цистатина С выше 1942,62 нг/мл ассоциировался с возникновением повторных кардио-васкулярных событий у пациентов с СД 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС (чувствительность метода составила 82,6 %, специфичность – 64,3 %). В результате многофакторного регрессионного анализа, скорректированного по возрасту и полу, установлено, что цистатин С был независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС (ОШ 3,78; 95 % ДИ [1,51; 7,41]; p = 0,001).

Выводы. Цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, цистатин С.

Запорожський медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 302–307

Цистатин С і його зв'язок із виникненням серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому

С. А. Серік, Т. Г. Оврах

Мета роботи – оцінити рівень цистатину С і його зв'язок із ризиком розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) зі збереженою функцією нирок у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу протягом 12 місяців після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 88 хворих на ІХС віком від 30 до 75 років зі збереженою функцією нирок (ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²), які за 4–6 тижнів до включення в дослідження перенесли ГКС (нестабільну стенокардію або інфаркт міокарда (ІМ)). 59 хворих на ІХС мали ЦД 2 типу, 29 пацієнтів – без ЦД. Група контролю – 15 здорових осіб. Період спостереження за хворими становив 11 місяців.

Результати. Рівень цистатину С у групі пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу (2057,69 ± 107,56 нг/мл) був вірогідно вищим порівняно з хворими на ІХС без ЦД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) та особами групи контролю (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У хворих на ІХС без ЦД рівень цистатину С був вищим, ніж у контрольній групі, але відмінності невірогідні (p > 0,05).

За період спостереження частота виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих після ГКС із ЦД 2 типу була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів без ЦД (40,68 % (n = 24) та 10,34 % (n = 3) відповідно, p < 0,05).

За даними ROC аналізу, цистатин С понад 1942,62 нг/мл асоціювався з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу протягом 12 місяців після ГКС (чутливість методу дорівнювала 82,6 %, специфічність – 64,3 %). У результаті багатфакторного регресійного аналізу, корегованого за віком і статтю, встановили, що цистатин С – незалежний предиктор виникнення серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу протягом 12 місяців після перенесеного ГКС (ВШ 3,78; 95 % ДІ [1,51; 7,41], p = 0,001).

Висновки. Цистатин С у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і збереженою функцією нирок є незалежним предиктором розвитку повторних серцево-судинних подій.

Association between cystatin C and major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome

S. A. Serik, T. H. Ovrakh

Purpose. To evaluate the level of cystatin C and its association with the risk of developing repeated major adverse cardiac events (MACE) in patients with ischemic heart disease (IHD) and preserved kidney function in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) within 12 months after acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. A total of 88 patients, aged 30–75 years, (59 patients with DM and 29 patients without DM) with prior ACS (unstable angina or myocardial infarction) in the previous 4–6 weeks were enrolled. The control group consisted of 15 healthy persons. The follow-up period was 11 months.

Results. Cystatin C level in patients with DM was higher than in patients without DM (2057.69 ± 107.56 ng/ml vs 1376.57 ± 81.11 ng/ml, $P < 0.05$). In patients with CHD without diabetes, the level of cystatin C was although higher than in the control group, but not statistically significantly ($P > 0.05$). During the follow-up period, the MACE rate in DM patients was higher than in patients without DM, 40.68 % ($n = 24$) and 10.34 % ($n = 3$), respectively, $P < 0.05$. According to the ROC analysis, cystatin C level of more than 1942.62 ng/ml was associated with MACE occurrence in DM patients within 12 months after ACS, the sensitivity of the method was 82.60 %, specificity – 64.30 %. As a result of the multivariate regression analysis adjusted for age and sex, it has been identified that cystatin C was an independent predictor for MACE occurrence in DM patients within 12 months after ACS (OR 3.078, 95 % CI [1.51, 7.41], $P = 0.001$).

Conclusions. Cystatin C was an independent predictor for MACE after ACS in patients with DM and preserved kidney function.

Key words:

myocardial ischemia, type 2 diabetes mellitus, cystatin C.

Zaporozhye medical journal

2019; 21 (3), 302–307

Проблема высокой смертности и возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), особенно при ее сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, остается одной из актуальных и приоритетных в современной медицине [1,2].

Для стратификации кардиоваскулярного риска у больных ОКС используют различные биомаркеры, в том числе показатели функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию, креатинин и цистатин С [3–6]. Относительно новый из таких биомаркеров – цистатин С. Ввиду того, что уровень цистатина С в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и мышечной массы, первоначально его считали более ранним, чем уровень креатинина маркером почечной дисфункции. В последние годы появились данные, что цистатин С является независимым предиктором возникновения атеротромботических событий у пациентов, перенесших ОКС и черезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), даже при сохраненной функции почек [7–10]. В ряде исследований продемонстрировано существование тесной ассоциации между цистатином С и риском развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа без ССЗ [11–13]. Кроме того, предполагается, что цистатин С – независимый предиктор развития метаболического синдрома и СД 2 типа [14–16].

Цель работы

Оценка уровня цистатина С и его связи с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сохраненной функцией почек в сочетании с СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской

ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Со всеми пациентами подписано информированное согласие на проведение исследования.

В исследование включены 88 больных ИБС в возрасте от 30 до 75 лет и сохраненной функцией почек ($СКФ > 60$ мл/мин/1,73 м²), которые за 4–6 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда (ИМ)). 59 больных ИБС были с СД 2 типа и 29 пациентов без СД. Группу контроля составили 15 здоровых человек.

Все больные ИБС получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), статины (аторвастатин в дозе 40–80 мг в сутки или розувастатин в дозе 20–40 мг в сутки), блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, диуретики, ингибиторы протонной помпы. Терапия пациентов с СД 2 типа дополнительно включала метформин или комбинацию метформина с препаратами сульфаниламочевина (гликлазид или глимепирид).

Уровень цистатина С в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Human» Cystatin C ELISA, производства «BioVendor» (Чешская Республика).

СКФ рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) [17]:

$$СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин крови, мг/дл/0,9}) - 0,411 \times \max(\text{креатинин крови, мг/дл/0,9}) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраста}} - \text{для мужчин,}$$

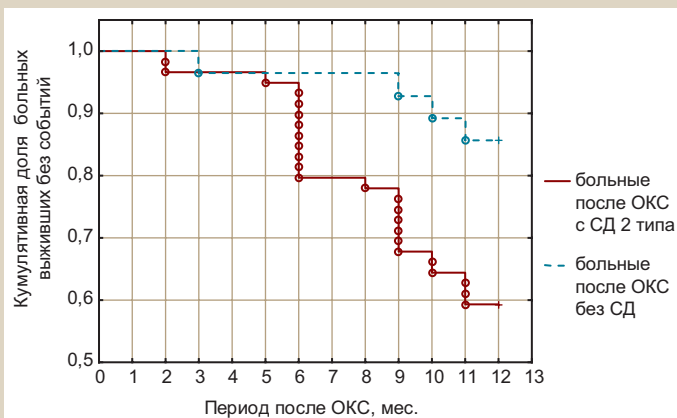
$$СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин крови, мг/дл/0,7}) - 0,329 \times \max(\text{креатинин крови, мг/дл/0,7}) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраста}} - \text{для женщин.}$$

Всем пациентам проводили антропометрические обследования с определением объема талии, объема бедер, индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$ИМТ = (\text{масса тела, кг}) / (\text{рост, м})^2.$$

Таблица 1. Клиническая характеристика больных после острого коронарного синдрома в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа, M ± m, % (n)

Показатель, единицы измерения	Сахарный диабет 2 типа (n = 59)	Без диабета (n = 29)	p
Мужчины, %, (n)	67,80 (n = 40)	75,86 (n = 22)	>0,05
Женщины, %, (n)	32,20 (n = 19)	24,14 (n = 7)	>0,05
Возраст, лет (M ± m)	58,37 ± 1,16	53,24 ± 1,87	>0,05
Курение, %, (n)	28,81 (n = 17)	31,03 (n = 9)	>0,05
ИМТ, кг/м ² (M ± m)	32,42 ± 0,77	30,36 ± 1,24	>0,05
Гипертоническая болезнь, %, (n)	98,31 (n = 58)	96,55 (n = 28)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, %, (n)	40,68 (n = 24)	37,93 (n = 11)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, %, (n)	44,07 (n = 26)	51,72 (n = 15)	>0,05
Индексное событие нестабильная стенокардия, %, (n)	15,25 (n = 9)	10,34 (n = 3)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %, (n)	22,03 (n = 13)	10,34 (n = 3)	>0,05
Первичное ЧКВ, %, (n)	32,20 (n = 19)	31,03 (n = 9)	>0,05
ФВ ЛЖ, %, (M ± m)	54,03 ± 0,80	54,00 ± 1,11	>0,05
СКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м ² (M ± m)	74,90 ± 1,63	79,86 ± 2,81	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л (M ± m)	7,94 ± 0,32	5,17 ± 0,14	<0,0001
Инсулин, мкМО/мл (M ± m)	24,30 ± 1,28	24,42 ± 2,97	>0,05
HbA _{1c} , % (M ± m)	7,40 ± 0,13	5,68 ± 0,12	<0,0001
НОМА-IR (M ± m)	8,58 ± 0,55	5,61 ± 0,77	<0,0001
ОХС, ммоль/л (M ± m)	3,54 ± 0,12	3,56 ± 0,15	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л (M ± m)	1,03 ± 0,03	1,05 ± 0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л (M ± m)	1,63 ± 0,13	1,61 ± 0,18	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л (M ± m)	1,77 ± 0,10	1,78 ± 0,11	>0,05



F-критерий Кокса: T1 = 18,41, T2 = 10,59, F (8,48) = 3,45, p = 0,003.

Лог-ранговый критерий: WW = 5,95, Sum = 25,88, Var = 5,71.

Test statistic = 2,49, p = 0,013.

Рис. 1. Кривые выживания Каплана–Мейера у больных ишемической болезнью сердца после перенесенного острого коронарного синдрома в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.

Кроме этого, определяли глюкозу крови натощак – глюкозооксидазным методом, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – иммуноферментным методом, используя набор реактивов фирмы HUMAN (ФРГ), инсулин сыворотки крови натощак – иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Insulin ELISA, производства DRG Instruments GmbH (ФРГ). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холе-

стерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием наборов реактивов Cormay (Республика Польша). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в крови вычисляли по формуле Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС (ммоль/л)} - (\text{ХСЛПВП} + (\text{ТГ} / 2,2)) \text{ (ммоль/л)}.$$

Период наблюдения за больными составил 11 месяцев. Комбинированная конечная точка исследования включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию, реваскуляризацию миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака).

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Statistica for Windows 6.0 (серийный № X12-53766), Medcalc 15.8. Рассчитывали среднюю величину (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными, если значение t-критерия Стьюдента было больше или равно 95 % (p < 0,05). Взаимосвязь между показателями устанавливали по коэффициенту корреляции Пирсона. Для оценки предикторов развития сердечно-сосудистых событий использовали многофакторный регрессионный анализ, ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ, процедуру Каплана–Мейера. Результаты считали достоверными при уровне p < 0,05.

Результаты

Группы пациентов с СД 2 типа и без СД сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Уровень цистатина С в группе больных ИБС и СД 2 типа (2057,69 ± 107,56 нг/мл) достоверно выше в сравнении с больными ИБС без СД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) и лицами группы контроля (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У больных ИБС без СД уровень цистатина С выше, чем в контрольной группе, однако отличия недостоверны (p > 0,05).

За период наблюдения частота возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после ОКС с СД 2 типа была достоверно выше, чем у пациентов без СД 2 типа (40,68 % (n = 24) и 10,34 % (n = 3) соответственно, p < 0,05).

Кривые выживания Каплана–Мейера у больных с СД 2 типа после ОКС достоверно отличались от больных без СД (p = 0,013), частота возникновения комбинированной первичной конечной точки была достоверно меньшей среди пациентов без СД (рис. 1).

Сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей пациентов с СД 2 типа после ОКС в зависимости от наличия повторных сердечно-сосудистых событий показал, что существенной разницы между группами ни по одному показателю не было (p > 0,05) (табл. 2).

Достоверные отличия по глюкометаболическим и липидным показателям у больных с сердечно-сосудистыми событиями и без них также не установлены (p > 0,05) (табл. 2).

Уровень цистатина С у больных после ОКС с СД 2 типа, у которых возникли повторные сердечно-сосудистые события, был достоверно выше, чем у больных без событий ($p < 0,0001$), а значимые отличия СКФ между этими группами не отмечены ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, у больных с СД 2 типа через 4–6 недель после ОКС высокие уровни цистатина С связаны с развитием повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев.

Для оценки предикторных свойств цистатина С провели ROC анализ, в результате которого установлено, что уровни цистатина С выше 1942,62 нг/мл ассоциировались с возникновением повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС, чувствительность метода составила 82,6 %, специфичность – 64,3 % (рис. 2).

В результате многофакторного регрессионного анализа, скорректированного по возрасту и полу, установлено: цистатин С является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС (ОШ 3,78; 95 % ДИ [1,51; 7,41]; $p = 0,001$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных через 4–6 недель после перенесенного ОКС с СД 2 типа уровень цистатина С повышен. Анализируя полученные данные, установили: цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня цистатина С $\geq 1942,62$ нг/мл у больных СД 2 типа через 4–6 недель после перенесенного ОКС ассоциируется с возрастанием риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ОКС.

Точкой приложения цистатина С являются цистеиновые протеиназы, которые отвечают за деградацию внеклеточного матрикса. Цистатин С блокирует их активность, регулируя синтез и распад внеклеточных структур, влияет на фагоцитарную и хемотаксическую способность нейтрофилов, участвует в воспалительных процессах [18]. В норме цистатин С предотвращает развитие атеросклеротических повреждений путем блокирования протеолиза белков внеклеточного матрикса, таких как эластин и коллаген, которые ответственны за целостность и нормальное функционирование стенок сосудов. При атеросклерозе воспалительные цитокины стимулируют выработку лизосомальных катепсинов в плазме, в ответ на это увеличивается плазменная концентрация цистатина С и, тем самым, прямо пропорционально уменьшается его уровень в сосудах, а активность таких протеиназ, как катепсины К и S сильно повышается, что ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса и разрыву атеросклеротической бляшки [19]. С учетом этих представлений, установленное повышение уровня цистатина С у пациентов после ОКС с СД 2 типа может быть связано с более выраженными при СД 2 типа эндотелиальным повреждением, воспалением сосудистой стенки, которые ведут к стимуляции лизо-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных после острого коронарного синдрома в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий, $M \pm m$, % (n).

Показатель, единицы измерения	С сердечно-сосудистыми событиями (n = 24)	Без сердечно-сосудистых событий (n = 35)	p
Мужчины, %, (n)	54,17 (n = 13)	62,86 (n = 22)	>0,05
Женщины, %, (n)	45,83 (n = 11)	37,14 (n = 13)	>0,05
Возраст, лет ($M \pm m$)	61,04 \pm 1,92	56,54 \pm 1,40	>0,05
Курение, %, (n)	25,00 (n = 6)	31,43 (n = 11)	>0,05
ИМТ, кг/м ² ($M \pm m$)	31,82 \pm 1,00	31,52 \pm 0,72	>0,05
Гипертоническая болезнь, %, (n)	95,83 (n = 23)	100,00 (n = 35)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, %, (n)	41,67 (n = 10)	51,43 (n = 18)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, %, (n)	33,33 (n = 8)	25,71 (n = 9)	>0,05
Индексное событие нестабильная стенокардия, %, (n)	25,00 (n = 6)	22,86 (n = 8)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %, (n)	25,00 (n = 6)	20,00 (n = 7)	>0,05
Первичное ЧКВ, %, (n)	37,50 (n = 9)	25,71 (n = 9)	>0,05
ФВ ЛЖ, %, ($M \pm m$)	53,20 \pm 2,29	55,00 \pm 1,19	>0,05
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ² ($M \pm m$)	73,33 \pm 2,49	75,97 \pm 2,15	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л ($M \pm m$)	7,87 \pm 0,44	8,04 \pm 0,49	>0,05
Инсулин, мкМО/мл ($M \pm m$)	23,92 \pm 1,65	24,86 \pm 7,76	>0,05
НbA1c, % ($M \pm m$)	7,26 \pm 0,18	7,61 \pm 0,20	>0,05
НОМА-IR ($M \pm m$)	8,37 \pm 0,75	8,89 \pm 0,78	>0,05
ОХС, ммоль/л ($M \pm m$)	3,75 \pm 0,14	3,46 \pm 0,22	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л ($M \pm m$)	1,07 \pm 0,03	0,97 \pm 0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л ($M \pm m$)	1,36 \pm 0,18	1,30 \pm 0,15	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л ($M \pm m$)	1,77 \pm 0,13	1,78 \pm 0,15	>0,05
Цистатин С, нг/мл ($M \pm m$)	2642,93 \pm 130,18	1656,38 \pm 115,11	<0,0001

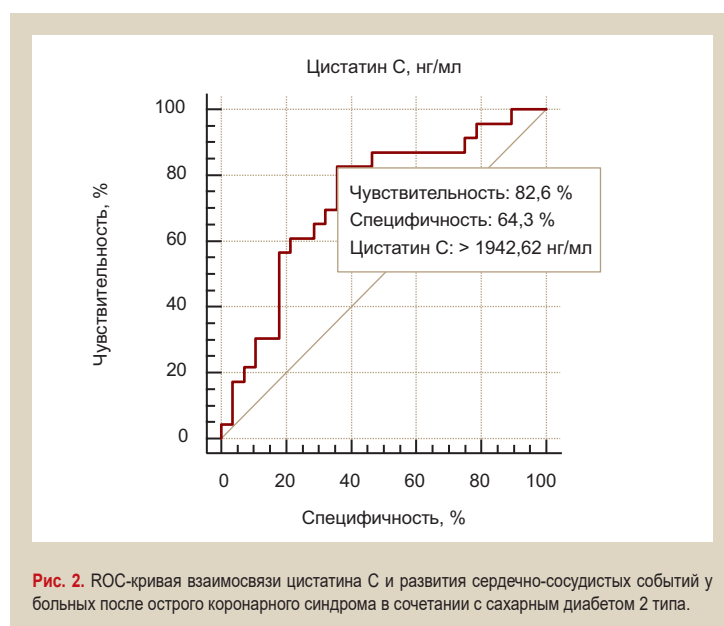


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи цистатина С и развития сердечно-сосудистых событий у больных после острого коронарного синдрома в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

сомальных катепсинов с последующим увеличением цистатина С в плазме крови.

Полученные результаты частично согласуются с исследованием S. de Servi, где показано, что уровень цистатина С у пациентов с ОКС повышен не только в острую фазу, но оставался повышенным еще в течение 6 недель после ОКС, в отличие от тропонина Т, высокочувствительного С-реактивного белка, интер-

лейкина-6 и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида [7]. По нашим данным, уровень цистатина С через 4–6 недель после перенесенного ОКС достоверно повышен только у больных с СД 2 типа, а у пациентов без СД уровень цистатина С выше, чем в группе контроля, но отличия между ними не достоверны.

Полученные данные совпадают с результатами исследования Fu Zhenhong et al., которые показали: в китайской популяции пожилых пациентов ИБС с СД 2 типа цистатин С является независимым предиктором смертности (ОШ = 3,32; 95 % ДИ [1,18; 10,92]; $p = 0,023$) и повторных кардиоваскулярных событий (ОШ = 2,47; 95 % ДИ [1,07; 7,86]; $p = 0,029$), а его повышение более 1,605 мг/л ассоциировалось с развитием сердечно-сосудистых событий в течение 28 месяцев после ОКС [10].

Выводы

1. Уровень цистатина С у больных через 4–6 недель после перенесенного ОКС с СД 2 типа значительно выше, чем у пациентов без СД при отсутствии различий в СКФ. У больных без СД уровень цистатина С возрастает по сравнению с группой контроля, но отличия между ними недостоверны.

2. Цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня цистатина С $\geq 1942,62$ нг/мл у больных СД 2 типа через 4–6 недель после перенесенного ОКС ассоциируется с возрастанием риска развития повторных кардиоваскулярных событий в течение 12 месяцев после ОКС в 3,78 раза.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в продолжении изучения предикторных свойств и патогенетических механизмов цистатина С в развитии сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2018

Сведения об авторах:

Серик С. А., д-р мед. наук, зав. отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.
Оврах Т. Г., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Відомості про авторів:

Серік С. А., д-р мед. наук, зав. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
Оврах Т. Г., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, GI "L. T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Ovrakh T. H., MD, PhD, Junior Researcher, Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, GI "L. T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006–2011 / M. J. Cziraky et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015. Vol. 21. Issue 6. P. 470477.
- [2] Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization / A. J. Dalby et al. *Am Heart J.* 2017. Vol. 188. P. 156166.
- [3] Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes / S. De Servi et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014. Vol. 15. Issue 1. P. 42–47.
- [4] Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / S. C. Palmer et al. *Ann Intern Med.* 2012. Vol. 156. Issue 6. P. 445–459.
- [5] Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy / D. J. Angiolillo et al. *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55. Issue 11. P. 1139–1146.
- [6] Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives / Y. Zhang et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2017. Vol. 14. Issue 3. P. E301.
- [7] Mariani M., Mariani G., De Servi S. Clinical significance of cystatin C in acute coronary syndromes: is it really more than a marker of renal function? *Inflammation & Cell Signaling.* 2014. Vol. 1. №4. e. 229.
- [8] Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. Current Topics in Medicinal Chemistry / C. Angelidis et al. *Curr Top Med Chem.* 2013. Vol. 13. Issue 2. P. 164–179.
- [9] Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / E. Sai et al. *Heart Vessels.* 2016. Vol. 31. Issue 5. P. 694–701.
- [10] Long-term prognostic impact of cystatin c on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus / Z. Fu et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2013. Vol. 12. P. 157.
- [11] Fiseha T. Clinical Significance of Cystatin C-Based Estimates of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients: Review. *Annals of Clinical and Laboratory Research* *Annals of Clinical and Laboratory Research.* 2015. Vol. 3. Issue 2. P. 1–10.
- [12] Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients / S. Triki et al. *Ann Biol Clin (Paris).* 2013. Vol. 71. Issue 4. P. 438–442.
- [13] Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients? / F. Liu et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Issue 7. – e66907.
- [14] High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmo Diet and Cancer Study / M. Magnusson et al. *Journal of internal medicine.* 2013. Vol. 274. Issue 2. P. 192–199.
- [15] The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity / A. T. Reutens et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. Vol. 28. Issue 7. P. 1820–1829.
- [16] Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome – Biomarker and Genotype Association Analyses / M. Magnusson et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. Issue 5. e0155735.
- [17] A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey et al. *Ann Intern Med.* 2009. Vol. 150. Issue 9. P. 604–612.
- [18] Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases / A. Hall, et al. *Journal of Biological Chemistry.* 1995. Vol. 270. Issue 10. P. 5115–5121.
- [19] Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease / C. Angelidis et al. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2013. Vol. 13. Issue 2. P. 164–179.

References

- [1] Cziraky M. J., Reddy V. S., Luthra R., Xu Y., Wilhelm K., Power T. P., & Fisher M. D. (2015). Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type

- 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006–2011. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(6), 470–477. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.6.470
- [2] Dalby, A., Gottlieb, S., Cyr, D., Magnus Ohman, E., McGuire, D., Ruzyllo, W., et al. (2017). Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization. *American Heart Journal*, 188, 156–166. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.015
- [3] De Servi, S., Mariani, G., Piatti, L., Leoncini, M., Rubartelli, P., Piti, A., et al. (2014). Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 15(1), 42–47. doi: 10.2459/JCM.0b013e328365a275
- [4] Palmer, S., Di Micco, L., Razavian, M., Craig, J., Perkovic, V., Pellegrini, F., et al. (2012). Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons With Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, 156(6), 445–59. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007
- [5] Angiolillo, D., Bernardo, E., Capodanno, D., Vivas, D., Sabaté, M., Ferreiro, J., et al. (2010). Impact of Chronic Kidney Disease on Platelet Function Profiles in Diabetes Mellitus Patients With Coronary Artery Disease Taking Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(11), 1139–46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.043
- [6] Zhang, Y., Li, M., Tang, J., & Chen, X. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(3), pii: E301. doi: 10.3390/ijerph14030301
- [7] Mariani, M., Mariani, G., & De Servi, S. (2014). Clinical Significance of Cystatin C in Acute Coronary Syndromes: Something More Than a Marker of Renal Function?. *Inflammation and Cell Signaling*, 1(4), e. 229.
- [8] Angelidis, C., Deftereos, S., Giannopoulos, G., Anatoliotakis, N., Bouras, G., Hatzis, G., et al. (2013). Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry. Curr Top Med Chem*, 13(2), 164–179. doi: 10.2174/1568026611313020006
- [9] Sai, E., Shimada, K., Miyauchi, K., Masaki, Y., Kojima, T., Miyazaki, T., et al. (2015). Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart and Vessels*, 31(5), 694–701. doi: 10.1007/s00380-015-0674-0
- [10] Fu, Z., Xue, H., Guo, J., Chen, L., Dong, W., Gai, L., et al. (2013). Long-term prognostic impact of cystatin c on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 157. doi: 10.1186/1475-2840-12-157
- [11] Fiseha, T. (2015). Clinical Significance of Cystatin C-Based Estimates of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients: Review. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 3(2). doi: 10.21767/2386-5180.100011
- [12] Triki, S., Fekih, O., Hellara, I., Neffati, F., Douki, W., Hamda, K. B., et al. (2013). Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Ann Biol Clin (Paris)*, 71(4), 438–42. doi: 10.1684/abc.2013.0857
- [13] Liu, F., Shen, J., Zhao, J., Zeng, H., Li, L., Zhao, J., et al. (2013). Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients? *PLoS ONE*, 8(7), e66907. doi: 10.1371/journal.pone.0066907
- [14] Magnusson, M., Hedblad, B., Engström, G., Persson, M., Nilsson, P., & Melander, O. (2013). High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmö Diet and Cancer Study. *Journal of Internal Medicine*, 274(2), 192–9. doi: 10.1111/joim.12051
- [15] Reutens, A., Bonnet, F., Lantieri, O., Roussel, R., & Balkau, B. (2013). The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity. *Nephrol Dial Transplant*, 28(7), 1820–1829. doi: 10.1093/ndt/gfs561
- [16] Magnusson, M., Molvin, J., Engström, G., Svensson-Färbom, P., Persson, M., Christensson, A., et al. (2016). Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome – Biomarker and Genotype Association Analyses. *PLoS ONE*, 11(5), e0155735. doi: 10.1371/journal.pone.0155735
- [17] Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., et al. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604–612.
- [18] Hall, A., Håkansson, K., Mason, R. W., Grubb, A., & Abrahamson, M. (1995). Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *Journal of Biological Chemistry*, 270(10), 5115–5121. doi: 10.1074/jbc.270.10.5115
- [19] Angelidis, C., Deftereos, S., Giannopoulos, G., Anatoliotakis, N., Bouras, G., Hatzis, G., et al. (2013). Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(2), 164–179.

Шлуночкові порушення ритму під час виконання комп'ютерної спірографії в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень: клініко-функціональні предиктори виникнення

Ю. М. Мостовой^{A,F}, Л. В. Распутіна^{A,E,F}, Д. В. Діденко^{*B,C,D}, А. О. Довгань^{B,C}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

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

Ключові слова:
стабільна ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, спірографія, діагностика.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 308–313

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.3.169008

*E-mail:
larchyk@gmail.com

Мета роботи – визначити предиктори виникнення порушень серцевого ритму під час виконання спірографії в пацієнтів із поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 53 пацієнти з поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень, 53 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця без супутнього хронічного обструктивного захворювання легень і 42 пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень без ішемічної хвороби серця. Діагностували порушення серцевого ритму під час виконання спірографії за допомогою одночасного визначення функції зовнішнього дихання та добового моніторування електрокардіограми, розраховували предиктори появи шлуночкової екстрасистолії високих градацій в осіб із поєднаною патологією.

Результати. Встановили, що у 20,7 % пацієнтів із поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень під час спірографії виникають шлуночкові екстрасистолії високих градацій ($p = 0,008$), серед пацієнтів з ізольованим перебігом ішемічної хвороби серця – у 9,4 %, серед осіб із хронічним обструктивним захворюванням легень – у 7,1 %. Шанси виникнення шлуночкових екстрасистолій високих градацій під час спірографії в пацієнтів із поєднаним перебігом стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень зростають у 5,7 раза у випадку розміру лівого передсердя понад 42,9 мм; у 3,93 раза у випадку кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка понад 76,1 мл; у 6,7 раза при фракції викиду лівого шлуночка менше ніж 49,1 %; у 43,3 раза, якщо пацієнт має понад 1319 шлуночкових екстрасистолій протягом доби; у 2,37 раза за наявності понад 12,3 шлуночкових бігеміній за добу; якщо максимальна частота серцевих скорочень протягом активного періоду або протягом доби збільшується понад 95,5 уд/хв і 106,9 уд/хв, шанси підвищуються у 2,77 та 3,23 раза відповідно.

Висновки. Пацієнти з поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень відрізняються від осіб з ізольованим перебігом патологій за частотою виникнення шлуночкових порушень ритму під час спірографії. Для оцінювання ризику появи шлуночкових екстрасистолій високих градацій пацієнтам із поєднаною патологією потрібно виконувати додаткові обстеження перед спірографією, як-от добове моніторування електрокардіограми та ехокардіографію.

Ключевые слова:
стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 308–313

Желудочковые нарушения ритма при проведении компьютерной спирометрии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких: клинико-функциональные предикторы возникновения

Ю. М. Мостовой, Л. В. Распутіна, Д. В. Діденко, А. О. Довгань

Цель работы – определить предикторы возникновения нарушений сердечного ритма при проведении спирометрии у пациентов с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких, 53 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца без сопутствующего хронического обструктивного заболевания легких и 42 пациента с хроническим обструктивным заболеванием легких без ишемической болезни сердца. Установлены нарушения сердечного ритма при спирометрии с помощью одновременного определения функции внешнего дыхания и суточного мониторирования ЭКГ, рассчитаны предикторы появления желудочковой экстрасистолы высоких градаций у лиц с сочетанной патологией.

Результаты. Установлено, что у 20,7 % пациентов с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких при спирометрии возникают желудочковые экстрасистолы высоких градаций ($p = 0,008$), тогда как среди пациентов с изолированным течением ишемической болезни сердца – у 9,4 %, среди лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких – у 7,1 %. Шансы возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций при спирометрии у пациентов с сочетанным течением стабильной ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких возрастают в 5,7 раза в случае размера левого предсердия более 42,9 мм; в 3,93 раза в случае конечного систолического объема левого желудочка более 76,1 мл; в 6,7 раза при фракции выброса левого желудочка менее 49,1 %; в 43,3 раза, если пациент имеет более 1319 желудочковых экстрасистол в течение суток; в 2,37 раз при наличии более 12,3 желудочковых бигеминий в сутки; при увеличении максимальной частоты сердечных

сокращений в течение активного периода или в течение суток более 95,5 уд/мин и 106,9 уд/мин шансы увеличиваются в 2,77 и 3,23 раза соответственно.

Выводы. Пациенты с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и хронического обструктивного заболевания легких отличаются от лиц с изолированным течением патологий по частоте возникновения желудочковых нарушений ритма при спирографии. Для оценки риска развития желудочковых экстрасистол высоких градаций пациентам с сочетанной патологией необходимо выполнять дополнительные обследования перед спирографией, а именно суточное мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографию.

Ventricular rhythm disturbances during computer spirometry in patients with stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and functional predictors of occurrence

Yu. M. Mostovoi, L. V. Rasputina, D. V. Didenko, A. O. Dovhan

The purpose of the study is to determine the predictors of cardiac rhythm disturbance during spirometry in patients with a combination of stable coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The study included 53 patients with a combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, 53 patients with stable ischemic heart disease without concomitant chronic obstructive pulmonary disease, and 42 patients with chronic obstructive pulmonary disease without ischemic heart disease. Cardiac rhythm disturbances during spirometry were examined by synchronous determination of the external respiration function and 24-hour Holter ECG monitoring, predictors of high grade ventricular extrasystoles appearance in patients with combined pathology were calculated.

Results. It has been established that 20.7 % of patients with a combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease have high grade ventricular extrasystoles ($P = 0.008$) during spirometry, whereas among patients with isolated ischemic heart disease – 9.4 %, among people with chronic obstructive pulmonary disease – 7.1 %. The chances of high grade ventricular extrasystoles occurring during spirometry are 5.7 times more in patients with a combined course of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in case of the left atrial size of more than 42.9 mm, 3.93 times in case of end-systolic volume of the left ventricle of more than 76.1 ml, 6.7 times if the left ventricular ejection fraction of less than 49.1 %, 43.3 times if the patient has more than 1319 ventricular extrasystoles during the day, 2.37 times in the presence of more than 12.3 ventricular bigeminy per day; if the maximum heart rate is increased during the active period or over one day more than 95.5 beats/min and 106.9 beats/min, chances are 2.77 and 3.23 times increased, respectively.

Conclusions. Patients with a combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease differ from those with an isolated course of pathologies in the incidence of ventricular rhythm disorders during spirometry. To assess the risk of developing high grade ventricular extrasystoles for patients with combined pathology, additional examinations should be performed before spirometry, namely 24-hour Holter ECG monitoring and echocardiography.

Key words:

myocardial ischemia, chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, diagnosis.

Zaporozhye

medical journal
2019; 21 (3), 308–313

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з найбільш поширених патологій в Україні та світі, особливо серед осіб старших вікових категорій [1–3]. Варто очікувати наявність супутньої патології в пацієнтів з ІХС, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Відомо, що серед осіб з ІХС до 35 % мають супутнє ХОЗЛ [4,5], що суттєво впливає на перебіг ІХС: прискорює розвиток серцевої недостатності (СН), підвищує ризик смерті від інфаркту міокарда (ІМ) та ускладнень після виконання ревазуляризації міокарда [6–8].

Згідно з національними та міжнародними узгоджувальними документами, для встановлення діагнозу ХОЗЛ необхідне виконання спірографії до та після проби з бронхолітиком [9,10]. Спірографію зазвичай роблять для оцінювання ефективності лікування чи швидкості прогресування захворювання. У рекомендаціях Іспанського товариства пульмонологів і торакальних хірургів з виконання спірографії наведені її протипоказання для осіб із нестабільною стенокардією, ІМ протягом перших 7 днів, тромбоемболією легеневої артерії, гемодинамічною нестабільністю, пневмотораксом, кровохарканням [11]; Європейське респіраторне товариство не рекомендує виконувати це дослідження протягом 1 місяця після ІМ [12].

Кардіальні ефекти спірографії: підвищення симпатогенної активності, артеріальної жорсткості, збільшення серцевого викиду, варіабельності частоти серцевих

скорочень (ЧСС) – розвиваються внаслідок механізму форсованого дихання та дії короткотривалих β_2 -агоністів, які використовують для визначення зворотності бронхіальної обструкції [9,13]. Такі зміни можуть зумовлювати порушення серцевого ритму в пацієнтів із серцево-судинною патологією. Нині відсутні дослідження, які б розкривали безпечність цього методу діагностики.

Мета роботи

Визначити предиктори виникнення порушень серцевого ритму під час виконання спірографії в пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС і ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 148 пацієнтів: 53 особи (I група), які мали поєднання стабільної ІХС і ХОЗЛ, середній вік – $65,4 \pm 0,9$ року; 53 пацієнти зі стабільною ІХС без супутнього ХОЗЛ, середній вік – $58,1 \pm 1,2$ року (група II); 42 пацієнти з ХОЗЛ без ІХС, середній вік – $57,5 \pm 1,0$ року (група III). Стабільна ІХС верифікована відповідно до наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. [2], ХОЗЛ діагностовано відповідно до вимог наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [9].

Усім пацієнтам виконали загальноклінічне обстеження, реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у стандартних

Таблиця 1. Базисна терапія пацієнтів, в яких зафіксовано виникнення шлуночкових екстрасистол високих градацій після спірографії, n (%)

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 11	II група, n = 5	III група, n = 3	p
β-блокатор, абс., %	7 (63,6 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	p ₁₋₂ = 0,89
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, абс., %	4 (36,4 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	p ₁₋₂ = 0,37
Блокатори рецепторів ангіотензину, абс., %	2 (1,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	p ₁₋₂ = 0,31
Антагоністи кальцію, абс., %	1 (9,1 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	p ₁₋₂ = 0,55
Діуретики, абс., %	4 (36,4 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	p ₁₋₂ = 0,37
Аспірин, абс., %	11 (100 %)	5 (100 %)	1 (33,3 %)	p ₁₋₂ = 1 p ₁₋₃ = 0,0048 p ₂₋₃ = 0,035
Базисна терапія ХОЗЛ, абс., %	4 (36,4 %)	–	3 (100 %)	p ₁₋₃ = 0,059

Порівняння відсотків між групами виконали за критерієм χ^2 ; вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$; $p_{1,2}$: різниця показників між групами I і II; $p_{1,3}$: між групами I і III; $p_{2,3}$: між групами II та III.



Рис. 1. Частота виявлення шлуночкових екстрасистол високих градацій під час спірографії у групах обстежених.

12 відведеннях (електрокардіограф «Юкард-200», «ЮАС», Україна), ехокардіографію (ЕхоКГ) на апараті «Logiq-500» (GE, США), комп'ютерну спірографію (апарат «MasterScopeCT», ФРН), добове монітування ЕКГ (апарат DiaCard 03500, Солвейг, АОЗТ, м. Київ). Порушення ритму оцінювали за допомогою одночасного визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) і добового монітування ЕКГ. Пацієнтів, в яких протягом 1 години після спірографії діагностували шлуночкові екстрасистолі (ШЕ) III–V класу за Lown, вважали групою високого ризику [14], у них розраховували незалежні предиктори появи ШЕ високих градацій.

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи пакет статистичних програм Statistica 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) та Microsoft Excel. Показники наведені як «середнє значення ± стандартна похибка середньої величини» ($M \pm m$), медіана та інтерквартильний інтервал між 25 і 75 перцентиліями. Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) $< 0,05$. Для кількісних показників попередньо визначали нормальність розподілу за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смирнова. У випадку підтвердження нормального розподілу показників для статистичного аналізу використовували параметричні

методи (t-тест Стьюдента, дисперсійний аналіз ANOVA). Якщо показник мав ненормальний розподіл, використовували методи непараметричної статистики (U-тест Манна–Уїтні, тест Краскела–Волліса, тест Вілкоксона). Порівняння частот ознак між групами виконали, використовуючи критерій χ^2 . Для пошуку предикторів застосували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера.

Результати

Серед пацієнтів із поєднаною патологією в 11 (20,7 %) осіб під час спірографії зареєстрували виникнення ШЕ високих градацій ($p = 0,008$), серед осіб зі стабільною ІХС – у 5 (9,4 %, $p = 0,06$), серед пацієнтів із ХОЗЛ – у 3 (7,1 %, $p = 0,23$) (рис. 1).

Серед пацієнтів, в яких діагностовано виникнення ШЕ високих градацій під час спірографії, переважали чоловіки. Так, у I та III групах були тільки чоловіки (100 %), а серед осіб з ІХС – 1 жінка та 4 чоловіки. За перебігом ІХС пацієнти I та II груп, в яких діагностували ШЕ високих градацій, вірогідно не відрізнялись. Переважно це були особи, які мали в анамнезі ІМ (72,7 % пацієнтів I групи та 80 % осіб II групи, $p = 0,76$), черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) в анамнезі – 18,2 % пацієнтів I групи та 20 % осіб II групи ($p = 0,93$), аортокоронарне шунтування (АКШ) – 1 пацієнт із поєднаною патологією (9,1 %), ($p_{1-2} = 0,48$).

Оцінюючи перебіг ХОЗЛ серед пацієнтів, у яких виникали ШЕ високих градацій, у групах I та III встановили: клінічну групу А мали 2 (18,2 %) пацієнти із поєднаною патологією; клінічну групу В – 8 (72,7 %) осіб із поєднаною патологією та 1 (33,3 %) пацієнт з ізольованим перебігом ХОЗЛ; клінічну групу С не діагностували в жодного пацієнта; група D наявна в 1 (9,1 %) пацієнта з поєднанням стабільної ІХС і ХОЗЛ та у 2 (66,7 %) осіб із ХОЗЛ ($p = 0,031$).

Отже, визначили тенденцію до появи ШЕ високих градацій під час спірографії в пацієнтів саме з тяжким перебігом ХОЗЛ (клінічна група D) за умов ізольованого захворювання, а при поєднанні ІХС і ХОЗЛ такі зміни характерні для пацієнтів із клінічними групами А та В, що свідчить про взаємний обтяжувальний вплив двох хронічних захворювань.

Аналізуючи базисну терапію ІХС у пацієнтів, які мали ШЕ високих градацій після спірографії, не виявили вірогідну різницю між групами I та II (табл. 1).

Не встановили вірогідну відмінність за отриманням базисної терапії ХОЗЛ, наявна тенденція частішого використання інгаляційного глюкокортикостероїда (ІГКС) або комбінованої інгаляційної терапії ІГКС + β -агоніст тривалої дії серед осіб з ізольованим перебігом ХОЗЛ, що може бути пояснена тяжчим перебігом захворювання.

Для визначення предикторів появи ШЕ високих градацій у пацієнтів із поєднанням ІХС і ХОЗЛ таких хворих поділили на 2 підгрупи: в I підгрупі увійшли 11 пацієнтів, середній вік – $65,8 \pm 2,3$ року, в них зареєстровано виникнення ШЕ високих градацій після спірографії; у II підгрупі – 42 пацієнти, середній вік – $63,7 \pm 1,5$ року, у них не виявили шлуночкові порушення ритму після спірографії. В обох підгрупах переважали чоловіки, серед пацієнтів із ШЕ були тільки чоловіки – 11 (100 %),

в іншій підгрупі – 31 (73,8 %) чоловік та 11 (26,2 %) жінок. Визначили, що пацієнти обох підгруп вірогідно не відрізнялися за віком ($p = 0,86$), перебігом ХОЗЛ, в обох підгрупах переважали пацієнти, які мали в анамнезі ІМ, – 8 (72,7 %) осіб серед тих, які мали порушення ритму, та 29 (69,0 %) пацієнтів, які не мали порушень ритму під час спірографії ($p = 0,81$).

Здійснили аналіз клініко-функціональних показників, котрі відрізняли осіб із появою ШЕ високих градацій від пацієнтів без виникнення таких порушень під час спірографії. У пацієнтів із порушеннями ритму визначили вірогідно нижчу фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) порівняно з особами без появи ШЕ під час спірографії ($p = 0,035$), більший розмір лівого передсердя (ЛП) ($p = 0,012$), вищий середній тиск у легеневій артерії (ЛА) ($p = 0,043$) за даними ЕхоКГ. У підгрупі пацієнтів із ШЕ високих градацій встановили збільшення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) за добу ($p = 0,04$) та за ніч ($p = 0,032$), збільшення загальної кількості ШЕ ($p < 0,001$), ранніх ($p = 0,0014$), парних ШЕ ($p = 0,004$), бігемінії ($p = 0,0054$) та тригемінії за добу ($p = 0,0011$) (табл. 2).

Отже, пацієнти з поєднанням ІХС і ХОЗЛ, в яких діагностували ШЕ високих градацій, характеризувались зниженою ФВ ЛШ, ознаками легеневої гіпертензії, об'ємним перевантаженням ЛП, частими епізодами фібриляції передсердь (ФП) і великою кількістю ШЕ за добу за даними добового моніторування ЕКГ.

Для визначення клініко-інструментальних предикторів виникнення шлуночкових порушень ритму високих градацій у пацієнтів із поєднанням ІХС і ХОЗЛ застосували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера. Як вихідний параметр аналізу визначили наявність чи відсутність виникнення ШЕ високих градацій протягом 1 години після спірографії порівняно з 1 годиною до виконання проб.

Виникнення ШЕ високих градацій у пацієнтів із поєднаною патологією показало високий дискримінантний зв'язок з інструментальними показниками: розмір ЛП понад 42,9 мм ($p = 0,021$); кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ) понад 76,1 мл за даними ЕхоКГ ($p = 0,019$); ФВЛШ менше ніж 49,1 % ($p = 0,0192$); наявність шлуночкових бігеміній понад 12,3 за добу за даними добового моніторування ЕКГ ($p = 0,011$); наявність ШЕ понад 1319 за добу за даними добового моніторування, тобто понад 55 ШЕ за 1 годину дослідження ($p = 0,00014$); максимальна ЧСС удень, що визначена за даними добового моніторування ЕКГ, понад 95,5 уд/хв ($p < 0,0001$); максимальна ЧСС за добу, що визначена за даними добового моніторування ЕКГ, понад 106,9 уд/хв ($p < 0,0001$). Для визначення ймовірності виникнення ШЕ високих градацій у пацієнтів із поєднанням ІХС і ХОЗЛ розраховували відношення шансів подій (ВШП) окремо для кожного предиктора (табл. 3).

Встановили, що шанси виникнення ШЕ високих градацій під час спірографії в пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ зростають у 5,7 раза у випадку розміру ЛП понад 42,9 мм; у 3,93 раза у випадку КСО ЛШ понад 76,1 мл; в 6,7 раза при ФВ ЛШ менше ніж 49,1 %; якщо пацієнт має понад 1319 ШЕ протягом доби, ймовірність виникнення ШЕ високих градацій зростає в 43,3 раза порівняно з особами, в яких ШЕ < 1319 за

Таблиця 2. Порівняльна характеристика основних функціональних показників пацієнтів із поєднаною патологією з появою шлуночкової аритмії високих градацій під час спірографії та без неї, $M \pm m$, [Q_{25} ; Q_{75}]

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з появою ШЕ високих градацій, n = 11	Пацієнти без ШЕ високих градацій, n = 42	p
ФВ ЛШ, %	46,4 ± 2,2 44 (42; 51)	53,4 ± 1,7 55 (46; 59)	0,035
ЛП, мм	45,4 ± 1,3 45 (42; 48)	38,3 ± 1,9 42 (37; 43)	0,012
Тиск ЛА, мм рт. ст.	47,5 ± 1,8 48 (41; 50)	40,2 ± 1,8 41,5 (32; 46)	0,043
Середня ЧСС доба	78,7 ± 4,2 75 (69;86)	69,4 ± 1,8 68 (60; 77)	0,04
Середня ЧСС ніч	73,1 ± 4,3 67 (60;83)	63,4 ± 1,7 63 (56;70)	0,032
Епізоди фібриляції передсердь за даними добового моніторування ЕКГ, абс., %	5 (45,5 %)	7 (16,6 %)	0,042
ШЕ, кількість за добу	3218 ± 653 3113 (1647; 4879)	485,4 ± 120,6 294 (40; 511)	0,00015
Ранні ШЕ, кількість за добу	167,2 ± 64,6 100 (17; 284)	25 ± 9,2 3,5 (1; 26)	0,0014
Парні ШЕ, кількість за добу	55,5 ± 12,6 66 (12; 98)	41,5 ± 18,8 4 (2; 24)	0,004
Шлуночкова бігемінія, кількість за добу	514,4 ± 299,3 10 (2; 716)	43,4 ± 32,5 0 (0; 14)	0,0054
Шлуночкова тригемінія, кількість за добу	146 ± 87,4 8 (0; 128)	4,5 ± 2,1 0 (0; 2)	0,0011

Дані кількісних показників наведені як ($M \pm m$) і як медіана та міжквартильний розмах (25 і 75 перцентиль); порівняння медіан кількісних показників виконали за критерієм Манна-Уїтні; порівняння відсотків між групами виконали за критерієм χ^2 ; вірогідно вважали різницю при $p < 0,05$ при порівнянні показників пацієнтів із появою ШЕ високих градацій та осіб без ШЕ високих градацій.

Таблиця 3. Імовірність появи шлуночкових екстрасистол високих градацій у пацієнтів із поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень під час спірографії

Показник, одиниці вимірювання	Lambda	p-level	Критичний рівень показника	Відношення шансів події (ВШП)
ШЕ, кількість за добу	0,287	0,00014	1319	43,3
Максимальна ЧСС день, уд/хв	0,123	<0,0001	95,5	2,77
Максимальна ЧСС доба, уд/хв	0,199	<0,0001	106,9	3,23
ЛП, мм	0,631	0,02123	42,9	5,7
Шлуночкова бігемінія, кількість за добу	0,570	0,01091	12,3	2,37
ФВ ЛШ, %	0,525	0,00647	49,1	6,7
КСО, мл	0,622	0,0194	76,1	3,92

доби; якщо шлуночкові бігемінії протягом доби включали понад 12,3 ШЕ, шанси зростають у 2,37 раза; у випадку збільшення максимальної ЧСС протягом активного періоду чи протягом доби понад критичні значення, шанси збільшуються у 2,77 та 3,23 раза відповідно.

Обговорення

Протягом років зростає увага дослідників до безпеки виконання спірографічного дослідження. Відомо, що для отримання якісних результатів цього обстеження пацієнту необхідно неодноразово здійснити маневр форсованої життєвої ємності легень: після максимально глибокого вдиху зробити потужний видих із максимальним зусиллям, продовжуючи його якомога довше, але не менше ніж 6 секунд. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ крім стандартної спірографії пацієнтам призначають бронходилатативний тест – інгаляція 400 мкг

сальбутамолу для визначення зворотності бронхіальної обструкції. Дані щодо впливу β_2 -агоністів короткої дії, зокрема сальбутамолу, на розвиток аритмії та ішемічних змін міокарда суперечливі [13, 15, 16]. Описано випадки зв'язку високих доз інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії та появи порушень ритму [13, 15], ішемії міокарда, гіпокаліємії [15], активації факторів згортання крові [17], але відсутні рандомізовані дослідження. За результатами інших досліджень, інгаляційне використання 500 мкг сальбутамолу через небулайзер у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ, у котрих були відсутні дані щодо перенесеного ІМ, стенокардії та порушення ритму, викликає швидкі електрофізіологічні ефекти: зменшення рефрактерності міокарда – ефективного рефрактерного періоду передсердь і шлуночків, істотне збільшення атріовентрикулярної вузлової провідності, збільшення ЧСС від 75 уд/хв до 93 уд/хв [13]. У здорових осіб 200 мкг сальбутамолу викликає збільшення серцевого викиду від 6,7 л/хв до 7,7 л/хв, зниження загального периферичного опору та збільшення варіабельності серцевого ритму [13, 15].

Автори відзначають можливі наслідки виконання спірографії для осіб із серцево-судинною патологією [13], але дослідження, що включали б пацієнтів з ІХС, раніше не здійснювали.

У виконаному дослідженні визначили, що у 20,7 % пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС і ХОЗЛ проведення спірографії має кардіальні ефекти (поява ШЕ високих градацій). Визначення предикторів появи шлуночкових порушень ритму в осіб із поєднаною патологією сприяє запобіганню їх виникненню під час спірографічного дослідження та підвищенню безпеки виконання цього діагностичного методу.

Висновки

1. Під час спірографії та протягом 1 години після її виконання пацієнти з ІХС, ХОЗЛ та їх поєднанням можуть мати порушення серцевого ритму. Виникнення ШЕ високих градацій визначають вірогідно частіше в осіб із поєднаною патологією – в 11 (20,7 %) випадках ($p = 0,008$), ніж серед пацієнтів з ізольованим перебігом захворювань.

2. Для оцінювання ризику виникнення ШЕ високих градацій під час спірографії в пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС і ХОЗЛ необхідно використовувати показники додаткових методів обстеження – добового моніторування ЕКГ та ЕхоКГ.

3. Предикторами виникнення ШЕ високих градацій під час спірографії в пацієнтів з ІХС і ХОЗЛ є клініко-функціональні параметри: ЛП >42,9 мм (ВШП = 5,7), КСО >76,1 мл (ВШП = 3,93), ФВ ЛШ <49,1 % (ВШП = 6,7), кількість ШЕ за добу >1319 (ВШП = 43,3), шлуночкові бігемінії понад 12,3 за добу (ВШП = 2,37), максимальна ЧСС вдень понад 95,5 уд/хв (ВШП = 2,77) та максимальна ЧСС за добу понад 106,9 уд/хв (ВШП = 3,23).

4. У разі високого ризику несприятливих серцево-судинних порушень, що можуть виникати під час спірографії, рекомендовано проводити таке обстеження за умови виконання реанімаційних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи діагностовані порушення серцевого ритму в осіб з

ІХС і ХОЗЛ під час спірографії, доцільним є детальне вивчення кардіальних ефектів цього методу дослідження та розроблення критеріїв відбору пацієнтів для його виконання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 25.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.10.2018

Відомості про авторів:

Мостовой Ю. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, заслужений лікар України.

Распутіна Л. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Діденко Д. В., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Довгань А. О., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Мостовой Ю. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, заслуженный врач Украины.

Распутіна Л. В., д-р мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Диденко Д. В., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Довгань А. О., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Mostovoi Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Honored Doctor of Ukraine.

Rasputina L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Didenko D. V., MD, Postgraduate student, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Dovhan A. O., MD, Postgraduate student, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Дорогой А. П., Маноїленко Т. С., Ревенько І. Л., Дорохіна Г. М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах : посібник. Київ, 2017. 299 с.
- [2] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»: наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. №152 URL.: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html
- [3] Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchez-Gomar et al. *AnnTranslMed.* 2016. Vol. 4. Issue 13. P. 256–263.

- [4] High prevalence of COPD in atherosclerosis patients / I. Tuleta et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017. Vol. 12. P. 3047–3053.
- [5] Mooe T., Stenfors N. The prevalence of COPD in individuals with acute coronary syndrome: A spirometry-based screening study. *COPD*. 2015. Vol. 12. Issue 4. P. 453–461.
- [6] Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction / P. Andell et al. *Open Heart*. 2014. Vol. 1. Issue 1. P. e000002.
- [7] Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study / L. Lahousse et al. *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36. Issue 27. P. 1754–1756.
- [8] Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / M. Zhang et al. *Biomed Res Int*. 2016. Vol. 2016. P. 8212459.
- [9] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень : наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. №555 URL.: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2017) URL.: www.goldcopd.com.
- [11] Recommendations of SEPAR Spirometry / F. García-Río et al. *Arch Bronconeumol*. 2013. Vol. 49. Issue 9. P. 388–401.
- [12] Bokov P., Delclaux C. Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test. *Rev Med Interne*. 2016. Vol. 37. Issue 2. P. 100–110.
- [13] Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol / H. Edgell et al. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016. Vol. 231. P. 14–20.
- [14] Целуйко В. И., Радченко О. В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушенний ритма и проводимости сердца. *Ліку України*. 2016. №5–6(201–202). С. 21–34.
- [15] Recalcitrant supraventricular tachycardia: occult albuterol toxicity due to a factitious disorder / B. K. Wills et al. *J Emerg Med*. 2015. Vol. 49. Issue 4. P. 436–438.
- [16] Short-acting anticholinergic bronchodilation does not increase cardiovascular events in smokers with mild to moderate pulmonary obstruction / E. De Jong et al. *Respirology*. 2013. Vol. 18. Issue 4. P. 663–668.
- [17] Inhalation of a short-acting β 2-adrenoreceptor agonist induces a hypercoagulable state in healthy subjects / M. Ali-Saleh et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. Issue 7. e0158652.
- and implementation medical-technological documents on the standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease» №555 from June 27, 2013]. Retrieved from http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html. [in Ukrainian].
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2017). Retrieved from www.goldcopd.com.
- [11] García-Río, F., Calle, M., Burgos, F., Casan, P., Del Campo, F., Galdiz, J. B., et al. (2013). Recommendations of SEPAR Spirometry. *Arch Bronconeumol*, 49(9), 388–401.
- [12] Bokov P., & Delclaux C. (2016) Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test. *Rev Med Interne*, 37(2), 100–110. doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.356
- [13] Edgell, H., Moore, L. E., Chung, C., Byers, B. W., & Stickland, M. K. (2016). Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. *Respir Physiol Neurobiol*, 231, 14–20. doi: 10.1016/j.resp.2016.05.014
- [14] Celujko, V. I., & Radchenko, O. V. (2016). Holterovskoe monitorirovanie v diagnostike narushenij ritma i provodimosti serdca [Holter monitoring in the diagnosis of disturbances of rhythm and conduction of the heart]. *Liky Ukrainy*, 5–6(201–202), 21–34. [in Russian].
- [15] Wills, B. K., Kwan, C., Bailey, M., Johnson, L., & Allan, N. (2015) Recalcitrant supraventricular tachycardia: occult albuterol toxicity due to a factitious disorder. *J Emerg Med*, 49(4), 436–8. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.05.007
- [16] De Jong, E., van Dijk, W. D., Heijdra, Y., Lenders, J. W., van Weel, C., Akkermans, R., et al. Short-acting anticholinergic bronchodilation does not increase cardiovascular events in smokers with mild to moderate pulmonary obstruction. *Respirology*, 18(4), 663–668. doi: 10.1111/resp.12040
- [17] Ali-Saleh, M., Sarig, G., Ablin, J. N., Brenner, B., & Jacob, G. (2016) Inhalation of a short-acting β 2-adrenoreceptor agonist induces a hypercoagulable state in healthy subjects. *PLoS One*, 11(7), e0158652. doi: 10.1371/journal.pone.0158652

References

- [1] Dorohoi, A. P., Manoilenko, T. S., Revenko, I. L., & Dorokhina, H. M. (2017) *Problemy zhdorovia i tryvalosti zhyttia v suchasnykh umovakh* [The problem of health and life expectancy in modern conditions]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry stabilnii ishemichnii khvorobi sertsia» №152 vid 02.03.2016 r. [Order of Ministry of Health of Ukraine «Approval and implementation medical-technological documents on the standardization of medical care in stable ischemic heart disease» №152 March, 2, 2016]. Retrieved from http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html. [in Ukrainian].
- [3] Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R., & Lucia, A. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *AnnTranslMed*, 4(13), 256–263. doi: 10.21037/atm.2016.06.33
- [4] Tuleta, I., Farrag, T., Busse, L., Pizarro, C., Schaefer, C., Pingel, S., et al. (2017). High prevalence of COPD in atherosclerosis patients. *IntJChronObstructPulmonDis*, 12, 3047–3053. doi: 10.2147/COPD.S141988
- [5] Mooe T., & Stenfors, N. (2014). The prevalence of COPD in individuals with acute coronary syndrome: A spirometry-based screening study. *COPD*, 12(4), 453–61. doi: 10.3109/15412555.2014.974742
- [6] Andell, P., Koul, S., Martinsson, A., Sundström, J., Jernberg, T., Smith, J., et al. (2014). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*, 1(1), e000002. doi: 10.1136/openhrt-2013-000002
- [7] Lahousse, L., Niemeijer, M. N., van den Berg, M. E., Rijnbeek, P. R., Joos, G. F., Hofman, A., et al. (2014). Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Open Heart*, 36(27), 1754–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehv121
- [8] Zhang, M., Cheng, Y. J., Zheng, W. P., Liu, G. H., Chen, H. S., Ning, Y., et al. (2016). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Res Int*, 2016, 8212459. doi: 10.1155/2016/8212459
- [9] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen» №555 vid 27.06.2013 [Order of Ministry of Health of Ukraine «Approval

Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом

О. В. Курята^{A,C,E,F}, М. М. Гречаник^{*A-E}

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

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

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатоз печінки, інсулінорезистентність, ліпіди, ендотелій судинний, урсодезоксихолева кислота.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 314–320

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.3.169011

*E-mail:

plomami@i.ua

Мета роботи – оцінити вплив урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) на показники ліпідного спектра, ендотеліальну дисфункцію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Матеріали та методи. Обстежили 24 хворих (група 1) на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки; результати порівняли з даними 18 пацієнтів (група 2) з ІХС без стеатозу печінки. Рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи реагенти «Human» (ФРН) на біохімічному аналізаторі RT-1904С. Рівень інсуліну у плазмі визначали за допомогою імуноферментного аналізу, застосовуючи набір Insulin ELISA фірми «DRG» (ФРН). Визначали функціональний стан ендотелію судин із використанням тесту з реактивною гіперемією. Розраховували показники інсулінорезистентності.

Результати. Виявили вірогідно вищі показники рівня ТГ, інсулінорезистентності на тлі більш вираженого порушення функції ендотелію за наявності кореляції рівня ТГ із показниками HOMA1-IR та HOMA IR-2 у групі 1 на відміну від групи 2. На тлі приймання УДХК у дозі 15 мг/кг протягом 2 місяців у пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом визначили зниження рівня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), ліпопротеїдів низької щільності (на 18 %, $p = 0,02$), ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 42 %, $p = 0,02$), С-реактивного протеїну (на 33 %, $p = 0,02$) та поліпшення функції ендотелію (на 35 %, $p < 0,05$) на відміну від пацієнтів, які не отримували УДХК.

Висновки. Встановили, що використання в лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки препаратів УДХК як вторинної профілактики при непереносності статинів дає змогу поліпшити показники ліпідного спектра, функцію ендотелію та знизити рівень С-реактивного протеїну.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, неалкогольный стеатоз печени, инсулинорезистентность, липиды, эндотелий сосудистый, урсодезоксихолева кислота.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 314–320

Динамика показателей липидного спектра, функции эндотелия и инсулинорезистентность у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатозом

А. В. Курята, М. М. Гречаник

Цель работы – оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на показатели липидного спектра, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатозом.

Материалы и методы. Обследовали 24 больных (группа 1) ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с неалкогольным стеатозом печени; результаты сопоставили с данными 18 пациентов (группа 2) с ИБС без стеатоза печени. Уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Human» (ФРН) на биохимическом анализаторе RT-1904С. Уровень инсулина в плазме крови – с помощью иммуноферментного анализа, используя набор Insulin ELISA фирмы «DRG» (ФРН). Определяли функциональное состояние эндотелия сосудов по результатам теста с реактивной гиперемией. Рассчитывали показатели инсулинорезистентности.

Результаты. Установлены достоверно более высокие показатели уровня ТГ, инсулинорезистентности на фоне более выраженного нарушения функции эндотелия при наличии корреляции уровня ТГ с показателями HOMA1-IR и HOMA IR-2 в группе 1 в отличие от группы 2. На фоне приема УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 2 месяцев у пациентов с ИБС в сочетании с неалкогольным стеатозом отмечено снижение уровня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), липопротеинов низкой плотности (на 18 %, $p = 0,02$), липопротеинов очень низкой плотности (на 42 %, $p = 0,02$), С-реактивного протеина (на 33 %, $p = 0,02$) и улучшение функции эндотелия (на 35 %, $p < 0,05$) в отличие от пациентов, которые не принимали УДХК.

Выводы. Установлено, что использование в лечении больных с ИБС в сочетании с неалкогольным стеатозом печени препаратов УДХК в качестве вторичной профилактики при непереносимости статинов позволяет улучшить показатели липидного спектра, функцию эндотелия и снизить уровень С-реактивного протеина.

Dynamics of the lipid profile indicators, endothelial function and insulin resistance in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic steatosis

O. V. Kuriata, M. M. Hrechanuk

The aim of the study was to estimate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the lipid profile, endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with non-alcoholic steatosis.

Materials and methods. The group 1 consisted of 24 patients with CHD and nonalcoholic hepatic steatosis, the group 2 included 18 patients with CHD without hepatic steatosis. The levels of triglycerides (TG), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol were detected by immunoassay using "Human" (Germany) reagents on the RT-1904C Chemistry Analyzer. The level of plasma insulin was measured by immunoassay using Insulin ELISA, "DRG" (Germany). The functional state of blood vessels endothelium was determined according to the results of reactive hyperemia test. The indicators of insulin resistance was calculated.

Results. Significantly higher levels of TG, insulin resistance and more pronounced endothelial dysfunction indicators in the presence of correlation between the levels of TG with the indexes HOMA1-IR and HOMA2-IR in the group 1 in comparison to the group 2 were found. Decreased levels of TG by 13 % ($P = 0.02$), low-density lipoprotein cholesterol by 18 % ($P = 0.02$), very-low-density lipoprotein cholesterol by 42 % ($P = 0.02$), C-reactive protein by 33 % ($P = 0.02$) and increased reactive hyperemia index by 35 % ($P < 0.05$) were revealed in patients with CHD and non-alcoholic steatosis within 2 months of UDCA administration at a dose of 15 mg/kg compared to UDCA untreated patients.

Conclusions. It has been established that the use of UDCA in patients with coronary heart disease and non-alcoholic hepatic steatosis as secondary prevention in cases of statins intolerance can improve the lipid profile, endothelial function and reduce C-reactive protein.

Key words:

coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver, insulin resistance, lipids, vascular endothelium, ursodeoxycholic acid.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (3), 314–320

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – головна причина смертності та інвалідності у світі. Провідна роль у структурі смертності від ССЗ належить ішемічній хворобі серця (ІХС). Слід відзначити збільшення кількості пацієнтів із коморбідною патологією, зокрема ІХС у поєднанні із захворюваннями печінки, ожирінням, метаболічним синдромом.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найбільш поширена нині хронічна хвороба печінки в західних країнах [14]. Вважають, що на цю патологію хворіє майже третина загальної популяції [2, 11, 15], і ССЗ залишаються основною причиною смерті пацієнтів із НАЖХП [1].

Важливе значення мають фактори ризику. Вважається, що саме дисліпідемія відіграє вирішальну роль у розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП [4]. У сучасній фаховій літературі (крім дисліпідемії) розглядають кілька основних механізмів для пояснення підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП: субклінічне запалення, інсулінорезистентність (ІР) [10], ендотеліальна дисфункція (ЕД), гіперінсулінемія [4]. ІР вважають основним патогенним субстратом для розвитку НАЖХП, і вона пов'язана з ЕД [11]. Але конкретні механізми, що пояснюють асоціацію ССЗ і НАЖХП, залишаються недостатньо вивченими.

Особливістю ліпідного спектра крові у хворих на НАЖХП є перевага ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові [4]. Відповідно до рекомендацій Європейських експертів з профілактики серцево-судинних захворювань (2016 р.) [13], основними препаратами для корекції дисліпідемії є статини. Однак на тлі статинотерапії не завжди вдається досягти цільові рівні ліпідів, особливо рівень ТГ. Рекомендують збільшення доз статинів. Проте зростає ризик гепатотоксичності цієї групи препаратів, особливо в пацієнтів із патологією печінки, що часто призводить до вимушеного скасування препарату, неможливості його призначення при початково підвищеному рівні печінкових ферментів. У Європейських рекомендаціях із лікування дисліпідемії (2016 р.) [6] і в Європейських рекомендаціях із профілактики ССЗ (2016 р.) [13] дані про корекцію гіперліпідемії в пацієнтів високого ризику ССЗ із патологією печінки відсутні, що зумовлює необхідність пошуку альтернативної терапії. Ця проблема у світі є невирішеною й нині активно дискутується.

За даними досліджень, урсодезоксихолева кислота (УДХК) має гіпохолестеринемічний ефект, що прояв-

ляється зниженням синтезу холестерину в організмі, зменшенням його секреції в жовчі та пригніченням абсорбції холестерину в кишечнику [16]. Для дій УДХК запропоновані різні механізми, зокрема протизапальні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні й імуномодулювальні [3]. Нещодавно в фаховій літературі з'явилися відомості [12], що висока доза УДХК поліпшує глікемічні параметри та резистентність до інсуліну в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, однак можливі плейотропні ефекти УДХК у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП не вивчені, що стало приводом до дослідження УДХК у цієї групи осіб.

Мета роботи

Оцінити вплив урсодезоксихолевої кислоти на показники ліпідного спектра, ендотеліальну дисфункцію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 42 чоловіки віком 52–70 років (медіана – 64 [59,0; 67,0] роки) з документально підтвердженою ІХС: стабільною стенокардією напруги II–III ФК. Перша група дослідження – 24 хворих віком 54–68 років (медіана – 63,5 [59,0; 68,0] року) на ІХС у поєднанні з НАЖХП у стадії неалкогольного стеатозу, друга група – 18 пацієнтів віком 52–70 років (медіана – 59,7 [56,0; 66,0] року) з ІХС без НАЖХП.

Критерії залучення в дослідження: наявність інформованої згоди пацієнта, документальне підтвердження ІХС, діагностована НАЖХП.

Критерії виключення: інфаркт міокарда в анамнезі терміном до 6 місяців, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі терміном до 6 місяців, цукровий діабет, гостра серцева недостатність, ожиріння 4 ступеня, вірусний гепатит, жовчнокам'яна хвороба, приймання будь-яких гіполіпідемічних препаратів за 4 тижні до дослідження.

Стенокардію напруження (II і III функціональний клас) діагностували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів (ФК за NYHA) [5]. Клініко-діагностичні процедури виконали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ

МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р.). Діагноз НАЖХП встановлювали за протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.), глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity [9].

Стабільна стенокардія напруження II ФК встановлена у 10 (42 %) пацієнтів у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2, III ФК – у 14 (58 %) у групі 1 і в 10 (55 %) у групі 2; 2 стадія артеріальної гіпертензії (систолический артеріальний тиск (САТ) 140–159 мм рт. ст.) – у 14 (58 %) у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2; гострий інфаркт міокарда в анамнезі (понад 6 місяців) у 6 (25 %) у групі 1 та у 8 (44 %) у групі 2; гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в анамнезі у 6 (25 %) у групі 1 та у 2 (11 %) у групі 2.

Під час опитування 14 (58 %) хворих основної групи скаржилися на важкість у правому підребер'ї, 13 (54 %) – на гіркоту в роті, у групі порівняння – 2 (11 %) і 3 (16 %) відповідно.

Лікування антигіпертензивними препаратами отримували всі пацієнти у двох групах. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту отримували 19 (79 %) у групі 1 і 15 (83 %) у групі 2, сартани – 5 (21 %) у групі 1 і 3 (15 %) у групі 2, блокатори кальцієвих каналів – 15 (62 %) у групі 1 і 9 (50 %) у групі 2, бета-блокатори – 4 (17 %) у групі 1 і 6 (33 %) у групі 2.

Усім хворим вимірювали зріст, визначали обвід талії та обвід стегон і масу тіла. Обвід талії вимірювали між краєм нижнього ребра та крижового відділу клубової кістки; обвід стегон – нижче великих стегнових буфів. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле:

$ІМТ = МТ (кг) / зріст^2 (м)$. ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м² вважали нормальним, 25,0–29,9 кг/м² – надлишковим, 30,0–34,9 кг/м² – ожирінням I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² – ожирінням II ступеня [9].

Визначали вміст у сироватці крові ТГ, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) методом ІФА, використовуючи реагенти фірми «Human» (ФРН) на біохімічному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904С». Рівень ХС ЛПНГ – за формулою W. T. Friedewald:

$$ХС ЛПНГ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ / 2,2).$$

Рівень активності печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози визначали стандартними методами. Рівень С-реактивного білка (СРБ) – методом аглютинації шляхом напівкількісного визначення в сироватці за допомогою наборів «HUMATEX» («Human», ФРН) на напівавтоматичному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904С».

Вміст глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень інсуліну у плазмі крові визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів Insulin ELISA фірми «DRG» (ФРН) на апараті «Stat fax Lab Line 002». Нормою концентрації інсуліну в сироватці крові вважали 2–25 мкОД/мл.

Для оцінювання стану чутливості тканин до інсуліну розраховували показник НОМА, який являє собою

маркер інсулінорезистентності за формулою (Matthews et al.) [8]:

$$НОМА1-ІР = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} * \text{глюкоза (ммоль/л)}}{2,25}$$

Рівень ІР за моделлю НОМА2-ІР, індекси НОМА2-S% (чутливості периферичних тканин до інсуліну), НОМА2-B% (функції в-клітин підшлункової залози) розраховували за допомогою програми НОМА 2 Calculator версії 2.2.2. При значенні НОМА1-ІР понад 2,77 і НОМА2-ІР понад 1,00 визначали ІР.

У всіх хворих, що взяли участь у дослідженні, визначали функціональний стан ендотелію судин за допомогою еходоплера на апараті HD-7 Philips, використовуючи конвексний датчик 5–2 МГц шляхом вимірювання ЕЗВД за результатами проби з реактивною гіперемією, яка описана D. Celestajer [7]. Нормою вважали приріст діаметра артерії ≥ 10 %.

Враховуючи наявність побічних ефектів статинотерапії в анамнезі, скарги на важкість у правому підребер'ї, гіркоту в роті та відмову від терапії статинами пацієнтам з ІХС у поєднанні з неалкогольним гепатозом призначена урсодезоксихолева кислота (Холудексан World Medicine) в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу для корекції атерогенної дисліпідемії. Результат оцінювали через 8 тижнів спостереження (за рекомендаціями Європейського товариства атеросклерозу).

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи пакети програм Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.), Microsoft® Excel 2010 (Microsoft®). Аналізуючи дані, застосовували методи непараметричної статистики. Дані наведені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка [25 %; 75 %] при описі кількісних ознак, якісних – у відсотках за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння показників двох залежних груп використовували критерій Вілкоксона (Wilcoxon test), для оцінювання взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущими відмінності вважали при $p < 0,05$.

Відповідно до етичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень та етичної комісії КЗ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» всі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження та дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати

Аналізуючи основні клінічні характеристики, в основній групі виявили вірогідно вищі середні показники ІМТ, ваги, обводу плеча, стегна, талії щодо відповідних показників у групі порівняння ($p < 0,05$). Щодо біохімічних показників основна група вірогідно відрізнялася тільки за середнім рівнем С-реактивного протеїну ($p < 0,05$) (табл. 1).

За показниками ліпідного спектра крові в основній групі виявили вірогідні відмінності за рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ (табл. 2).

У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки виявили вірогідну кореляцію рівня ТГ із ЛПДНЩ ($r = 0,64$, $p < 0,05$), рівнем глюкози крові ($r = 0,6$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,74$, $p < 0,05$), обводом плеча $r = (0,85$, $p < 0,05$), рівнем сечової кислоти ($r = 0,76$, $p < 0,05$), НОМА2-%В ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

Аналізуючи функції ендотелію судин в основній групі, у 1 (4 %) особи зафіксовано парадоксальну вазоконстрикцію. Зниження ЕЗВД – у 23 (95 %) хворих в основній групі та в 9 (50 %) у групі порівняння. Показник ЕЗВД (4,6 [4,3; 5,9] %) у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки вірогідно відрізнявся від такого у пацієнтів з ІХС без стеатозу печінки (9,0 [5,8; 11,6] %) ($p = 0,001$). Виявили прямий кореляційний зв'язок ЕЗВД із ЛПВЩ ($r = 0,59$, $p < 0,05$), рівнем СРП ($r = 0,64$, $p < 0,05$), обводом талії ($r = 0,76$, $p < 0,05$) в основній групі.

ІР зафіксували у 13 (54 %) осіб основної групи та 3 (16 %) групи порівняння за індексами НОМА1-ІР та у 20 (83 %) і 8 (44 %) за індексом НОМА2-ІР відповідно. Показники інсулінорезистентності наведені в таблиці 3.

У пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом зафіксували вірогідно вищий рівень показника НОМА2-%В і вірогідно нижчий рівень НОМА2-%S, що свідчить про підвищену функціональну активність інсулярного апарату підшлункової залози та зниження чутливості периферичних рецепторів до інсуліну.

В основній групі виявили кореляційні зв'язки показника НОМА1-ІР із рівнем ЛПВЩ ($r = 0,87$, $p < 0,05$), рівнем ТГ ($r = 0,85$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,66$, $p < 0,05$), обводом плеча ($r = 0,68$, $p < 0,05$), обводом стегна ($r = 0,64$, $p < 0,05$), індексом маси тіла ($r = 0,64$, $p < 0,05$). Індекс НОМА2-ІР корелював із рівнем ТГ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,66$, $p < 0,05$), креатиніну ($r = 0,87$, $p < 0,05$), індексом маси тіла ($r = 0,65$, $p < 0,05$), обводом плеча (0,68, $p < 0,05$) в основній групі на відміну від групи порівняння.

Не викликає сумніву необхідність корекції дисліпідемії у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом. Відповідно до дизайну дослідження, всім хворим у групі 1 призначили УДХК (Холудексан, World Medicine) в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 8 тижнів. Хворі групи 2 отримували стандартну терапію ІХС. Усі пацієнти завершили дослідження згідно з протоколом.

При опитуванні скарги на важкість у правому підберед'ї залишилися тільки в 1 (4 %) хворого, скарги на гіркоту в роті не турбували нікого.

Аналізуючи результати групи 1 на тлі лікування, виявили вірогідне зниження рівня ТГ з $2,44 \pm 0,96$ ммоль/л до $2,01 \pm 1,05$ ммоль/л (на 13 %, $p = 0,02$) (рис. 1), ЛПНЩ – із $3,87 \pm 0,92$ ммоль/л до $3,17 \pm 0,96$ ммоль/л (на 18 %, $p = 0,02$) (рис. 2), ЛПДНЩ з $1,83 \pm 0,92$ ммоль/л до $1,05 \pm 0,96$ ммоль/л (на 42 %, $p = 0,02$) (рис. 3). Рівень ЗХС знизився з $4,99 \pm 1,96$ ммоль/л до $4,34 \pm 0,69$ ммоль/л (на 13 %, $p > 0,05$) (рис. 1). Вірогідні відмінності показників ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЗХС у хворих групи 2 не виявили. На початку лікування у групі 1 у 22 (91,6 %) хворих зафіксували рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л, через 8 тижнів лікування УДХК у 10 (41,6 %) хворих рівень ТГ знизився до 1,7 ммоль/л, що свідчить про ефективність гіполіпідемічної терапії УДХК у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

Таблиця 1. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння на початку спостереження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, (n = 24)	Група порівняння, (n = 18)	p
Вік, роки	63,5 [59,0; 68,0]	59,7 [56,0; 66,0]	0,61
ІМТ, кг/м ²	32,3 [26,7; 34,2]	26,7 [25,0; 27,9]	0,002*
Зріст, см	174 [170; 178]	172 [169; 175]	0,26
Вага, кг	94,3 [82; 102]	80,1 [70; 88]	0,0004*
Обвід талії, см	111,3 [104,0; 124,0]	98,7 [92,0; 106,5]	0,001*
Обвід стегон, см	59,3 [54,0; 71,0]	51,4 [48,0; 56,0]	0,007*
Обвід плеча, см	32,1 [30,0; 36,0]	30,0 [29,0; 32,0]	0,04*
АТС, мм рт. ст.	133,6 [116,0; 148,0]	133,7 [115,0; 149,8]	0,96
АТД, мм рт. ст.	85,5 [75,0; 90,0]	82,1 [70,0; 90,0]	0,31
Загальний білок, г/л	76,1 [73,2; 79,5]	73,7 [70,0; 78,5]	0,18
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,4 [7,4; 13,1]	13,3 [8,5; 13,4]	0,4
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,7 [2,9; 4,4]	4,09 [2,30; 4,20]	0,72
АЛТ, Од/л	22,0 [13,6; 27,8]	22,6 [14,8; 26,6]	0,80
АСТ, Од/л	22,2 [17,6; 24,2]	24,2 [16,6; 21,4]	0,53
ГГТ, Од/л	31,9 [16,0; 44,5]	33,7 [25,0; 39,0]	0,6
ЛФ, Од/л	67,1 [57,5; 80,5]	74,0 [64,0; 86,0]	0,7
Сечовина, ммоль/л	5,0 [4,2; 5,9]	5,6 [5,0; 6,3]	0,116
Креатинін, мкмоль/л	82,3 [71,5; 89,5]	90,2 [87,0; 94,0]	0,09
Сечова кислота, мкмоль/л	352,9 [282,0; 411,0]	363,7 [327,0; 409,0]	0,66
СРП, мг/л	6,6 [3,3; 9,0]	3,1[1,5; 3,77]	0,03*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння за показниками ліпідного спектра крові, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, (n = 24)	Група порівняння, (n = 18)	p
ЗХС, ммоль/л	4,99 [4,74; 5,56]	5,78 [5,23; 6,4]	0,014*
ТГ, ммоль/л	2,44 [1,63; 2,98]	1,63 [1,07; 2,4]	0,01*
ЛПНЩ ммоль/л	3,87 [3,2; 4,28]	4,14 [3,54; 4,75]	0,0083*
ЛПВЩ ммоль/л	1,13 [0,91; 1,35]	1,08 [0,98; 1,25]	0,93
ЛПДНЩ ммоль/л	1,87 [0,82; 2,41]	0,66 [0,4; 0,73]	0,006*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Характеристика хворих основної групи та групи порівняння за показниками інсулінорезистентності, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 24)	Група порівняння (n = 18)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,9]	5,4 [4,8; 5,7]	0,6
НОМА1-ІР	3,9 [2,2; 4,7]	2,27 [1,75; 3,11]	0,02*
НОМА2-%В	119,4 [100,0; 133,7]	91,4 [69,9; 111,0]	0,06*
НОМА2-%S	66,0 [45,8; 82,6]	96,6 [64,2; 104,5]	0,05*
НОМА2-ІР	1,95 [1,21; 2,1]	1,24 [0,96; 1,57]	0,05*
Інсулін, мкПОД/мл	15,5 [10,0; 16,9]	9,4 [7,1; 11,5]	0,018*

*: вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ЕЗВД у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла, патологічна вазоконстрикція усунута, у 3 (12,5 %) пацієнтів досягнуто нормалізації показників ЕЗВД. Зафіксували вірогідне підвищення показника ЕЗВД від $4,7 \pm 2,8$ до $7,3 \pm 2,7$ % (на 35 %), що доводить плейотропні ефекти УДХК у цієї групи хворих (рис. 4). Показник ЕЗВД у групі 2 на тлі стандартної терапії ІХС вірогідно не змінився.

Аналіз результатів вуглеводного обміну не показав вірогідні зміни показників рівня глюкози $5,6 \pm 0,7$ ммоль/л і $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$), рівня інсуліну $14,9 \pm$

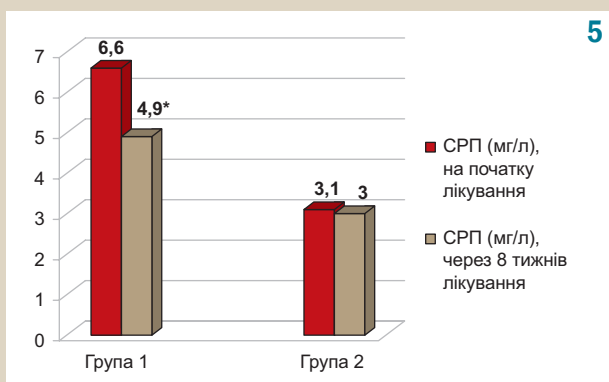
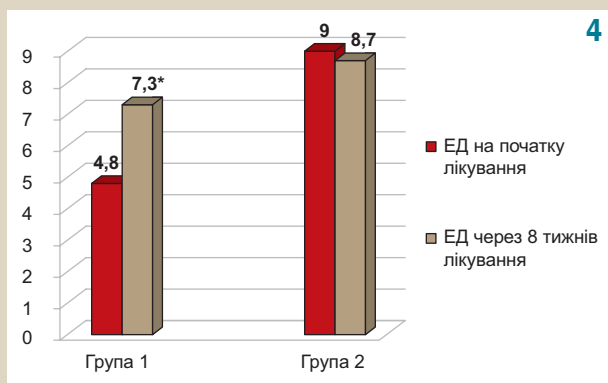
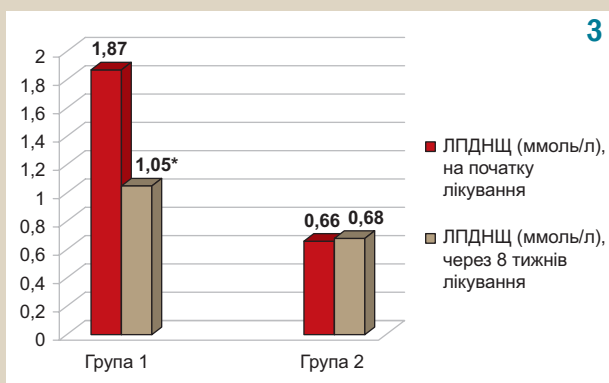
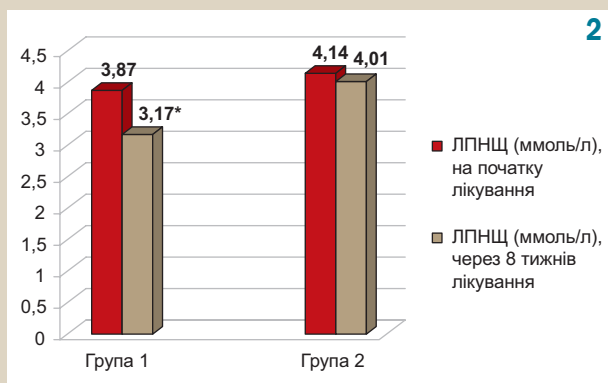
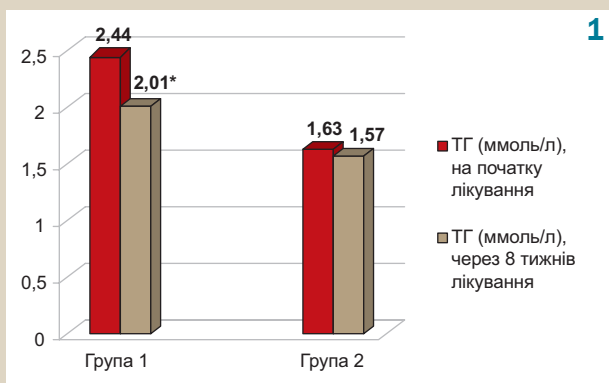


Рис. 1. Динаміка змін рівня ТГ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 2. Динаміка змін рівня ЛПНЩ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за критерієм Вілкоксона, $p < 0,05$.

Рис. 3. Динаміка змін рівня ЛПДНЩ на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 4. Динаміка змін ендотеліальної дисфункції на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів із ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

Рис. 5. Динаміка змін рівня СРП на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла в пацієнтів з ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом.

*: вірогідність за Вілкоксоном, $p < 0,05$.

7,9 мклОД/мл та $13,7 \pm 4,8$ мклОД/мл ($p > 0,05$), НОМА1-IR – $3,7 \pm 2,4$ та $3,8 \pm 2,5$ ($p > 0,05$), НОМА2-%В – $115,5 \pm 35,9$ та $116,9 \pm 36,8$ ($p > 0,05$), НОМА2-%S – $70,5 \pm 35,6$ та $70,5 \pm 34,2$ ($p > 0,05$), НОМА2-IR – $1,8 \pm 1,9$ та $1,7 \pm 0,74$ ($p > 0,05$), однак у 2 (8 %) хворих показники НОМА2-IR і НОМА1-IR знизилися до нормальних значень.

У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом під час аналізу результатів рівня СРП як одного з доведених маркерів запалення, що безпосередньо призводить до прогресування атеросклеротичного процесу, зафіксовано вірогідне зниження (на 33 %) з $6,6 \pm 2,4$ мг/л до $4,9 \pm 2,6$ мг/л ($p < 0,02$) (рис. 5). У групі вірогідні зміни рівня СРП не виявили ($p > 0,05$).

Обговорення

Проблему корекції факторів ризику серцево-судинних захворювань детально вивчають вітчизняні та іноземні науковці. Особливою категорією є хворі на

ІХС у поєднанні з НАЖХП, враховуючи поширеність неалкогольного стеатозу у світі, а також дані авторів про його можливий вплив на розвиток ССЗ [1,2,11,14]. За результатами нашого дослідження, в основній групі виявлені вірогідні відмінності за рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, що частково збігається з даними попередніх досліджень [4] і може бути пов'язано з вивченням показників ліпідного спектра у хворих тільки на НАЖХП, не враховуючи ІХС.

Результати вивчення ЕД і показників ІР, що встановлені в нашому дослідженні, не суперечать таким у фаховій літературі щодо хворих на НАЖХП [4]. На наш погляд, це пояснюється гіпотезою про вираженіші зміни ендотеліальної функції у хворих на НАЖХП, які пов'язані з ІР і патогенетично впливають на розвиток стеатозу печінки [11]. Проте вивчення ЕД та ІР саме в пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАЖХП на відміну від хворих на ІХС без НАЖХП у сучасній науковій літературі нині не описано.

Результати досліджень свідчать про гіполіпідемічні та антиоксидантні властивості УДХК [3, 16], але її вплив безпосередньо на функцію ендотелію у хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом у фаховій літературі не описаний. У нашому дослідженні у групі 1 на тлі лікування виявили вірогідне зниження рівня ТГ (на 13 %, $p = 0,02$), ЛПНЩ (на 18 %, $p = 0,02$), ЛПДНЩ (на 42 %, $p = 0,02$) та рівня ЗХС (на 13 %, $p > 0,05$), що збігається з результатами досліджень інших авторів [16] та є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування. Аналізуючи показники ЕЗВД в основній групі на тлі терапії УДХК протягом 2 місяців у дозі 10 мг/кг маси тіла, зафіксували вірогідне його підвищення (на 35 %), що доводить плейотропні ефекти УДХК у цієї групи хворих.

Ratziu V., et al [12] показали вплив УДХК на показники глікемії та ІР, що не повністю збігається з результатами дослідження. На нашу думку, це може бути пов'язано з вивченням авторами показників вуглеводного обміну тільки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, на відміну від нашого дослідження, де основну групу становлять пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП, а також тривалішою терапією УДХК.

Отже, виявлена позитивна клінічна динаміка – зменшення скарг на дискомфорт у правому підбер'ї та гиркату в роті. Визначена позитивна динаміка рівня ТГ, функції ендотелію, рівня СРП та тенденція до стабілізації показників інсулінорезистентності у хворих на ІХС у поєднанні неалкогольним стеатозом на тлі терапії препаратами УДХК у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 2 місяців, що, можливо, потребує дослідження для оцінювання ефективності тривалішого використання УДХК.

Висновки

1. У хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки, на відміну від пацієнтів з ІХС без стеатозу, виявили вірогідно вищі показники рівня тригліцеридів, інсулінорезистентності та тлі вираженого порушення функції ендотелію за наявності кореляції рівня ТГ із показниками НОМА1-ІР і НОМА ІР-2.

2. Використання в лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки препаратів УДХК як вторинної профілактики при непереносності статинів дає можливість поліпшити показники ліпідного спектра, функцію ендотелію та знизити рівень СРП.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу ефективності різних схем лікування на показники ліпідного, вуглеводного обміну та маркери субклінічного атеросклерозу у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП за наявності побічних ефектів статинотерапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 20.07.2018

Відомості про авторів:

Курята О.В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Гречаник М. М., асистент каф. внутрішньої медицини № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Курята А.В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Гречаник М. М., ассистент каф. внутренней медицины № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Kuriata O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 2, Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro.

Hrechanyk M. M., MD, Assistant, Department of Internal Medicine No 2, Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro.

Список літератури

- [1] Курята А. В., Гречаник М. М. Взаимосвязь липидного спектра крови, уровня системного воспаления и массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и их динамика в условиях вторичной профилактики. *Медицинські перспективи*. 2014. Т. 19. Issue 4. С. 103–111.
- [2] Філіппова О. Ю. Динаміка антропометричних і біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Врачебное дело*. 2017. №5. С. 54–61.
- [3] Mahmoud A. A., Elshazly S. M. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *PLoS*. 2014. Vol. 9. Issue 9. e106993.
- [4] Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD / F. Bril, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 101. Issue 2. P. 644–652.
- [5] Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian Journal of Cardiology*. 2002. Vol. 18. Issue 4. P. 439–442.
- [6] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999–3058.
- [7] Celermajer D. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? *Journal American Collage Cardiology*. 1997. Vol. 30. Issue 2. P. 325–333.
- [8] Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity. *Hypertension*. 1998. Vol. 16. Issue 7. P. 895–906.
- [9] Global Health Observatory (GHO): Obesity (2013) / World Health Organisation, 2013.
- [10] Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance / S.K. Kim et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99. Issue 5. P. 1879–1884.
- [11] Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction / M. Pasarin et al. *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. Issue 37. P. 6777–6787.
- [12] A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu et al. *J Hepatol*. 2011. Vol. 54. Issue 5. P. 1011–1019.
- [13] European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 29. P. 2315–2381.
- [14] Non-alcoholic fatty liver disease – clinical and histopathological aspects / M. Popescu et al. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2016. Vol. 57. Issue 4. P. 1295–1302.
- [15] Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams et al. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. Issue 1. P. 124–131.

- [16] Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans / L. Woollett et al. *Journal of Lipid Research*. 2003. Vol. 44. Issue 5. P. 935–942.

References

- [1] Kuryata, O. V., & Grechanyk, M. M. (2014) Vzaimosvyaz' lipidnogo spektra krovi, urovnya sistemnogo vospaleniya i massy tela u pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca v sochetanii s nealkogol'noj zhirovoy bolezn'yu pecheni i ikh dinamika v usloviyakh vtorichnoj profilaktiki [Interrelation of blood lipid spectrum, level of systemic inflammation and mass of body in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease and their dynamics in terms of secondary prevention.]. *Medychni perspektyvy*, 19(4), 103–111. [in Russian].
- [2] Filippova, O. Yu. (2017) Dynamika antropometrychnykh i biokhimiichnykh pokaznykiv pid vplyvom riznykh skhem likuvannia u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Dynamics of anthropometric and biochemical parameters under the influence of different treatment regimens in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Vrachebnoe delo*, 5, 54–61 [in Ukrainian].
- [3] Mahmoud, A. A., & Elshazly, S. M. (2014) Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *PLoS*, 9(9), e106993. doi: 10.1371/journal.pone.0106993
- [4] Bril, F., Sninsky, J. J., Baca, A. M., Superko, H. R., Portillo Sanchez, P., Biernacki, D., et al. (2016) Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 644–652. doi: 10.1210/jc.2015-3111
- [5] Campeau L. (2002) Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian Journal of Cardiology*, 18(4), 439–442.
- [6] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., et al. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- [7] Celermajer, D. (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? *Journal American Collage Cardiology*, 30(2), 325–333. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00189-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00189-7)
- [8] Ferrannini, E., & Mari, A. (1998) How to measure insulin sensitivity. *Hypertension*, 16(7), 895–906.
- [9] World Health Organisation (2013). Global Health Observatory (GHO): Obesity (2013).
- [10] Kim, S. K., Choi, Y. J., Huh, B. W., Park, S. W., Lee, E. J., Cho, Y. W., & Huh, K. B. (2014) Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(5), 1879–1884. doi: 10.1210/jc.2013-4133
- [11] Pesarin, M., Abraides, J. G., Liguori, E., Kok, B., & La Mura, V. (2017) Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World J Gastroenterol*, 23(37), 6777–6787. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6777
- [12] Ratziu, V., de Ledinghen, V., Oberti, F., Mathurin, P., Wartelle-Bladou, C., Renou, C., et al. (2011). A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatology*, 54(5), 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
- [13] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., et al. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- [14] Popescu, M., Popescu, I. A., Stanciu, M., Cazacu, S. M., Ianoși, N. G., Comănescu, M. V., et al. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease – clinical and histopathological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 57(4), 1295–1302.
- [15] Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., et al. (2011) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, 140(1), 124–131. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
- [16] Woollett, L. A., Buckley, D. D., Yao, L., Jones, P. J., Granholm, N. A., Tolley, E. A., & Heubi, J. E. (2003) Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans. *Journal of Lipid Research*, 44(5), 935–942. doi: 10.1194/jlr.M200478-JLR200

Динаміка змін показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту під впливом комплексного лікування в пацієнтів із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту

О. Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета роботи – оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ) за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріали та методи. Обстежили 100 хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. Хворим усіх груп призначено корекцію способу життя протягом 6 місяців, що стосувалася режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти 1 групи (n = 34) отримували стандартне лікування протягом 30 днів. У пацієнтів 2 групи (n = 33) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолиєвої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі 15 мг·кг⁻¹·д⁻¹. У пацієнтів 3 групи (n = 33) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату протягом 30 днів. Показники ПОЛ-АОЗ визначали на початку і в кінці лікування в усіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих у кожній із груп спостереження.

Результати. У хворих 2 та особливо 3 групи спостерігали суттєвіше зменшення вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові (від p < 0,05 до p < 0,001) на тлі відновлення показників АОЗ порівняно з аналогічними значеннями в 1 групі. Максимальний вплив УДХК та аргініну глутамату щодо зменшення утворення у крові токсичних продуктів ПОЛ спостерігали у 3 групі порівняно з 2 групою при дослідженні показників дієнових кон'югатів та ізольованих подвійних зв'язків через 6 місяців після лікування (p < 0,05).

Висновки. Комбінована терапія (немедикаментозна та медикаментозна) з додаванням до стандартного лікування препаратів УДХК та аргініну глутамату при коморбідному перебігу НАСГ може бути перспективним напрямом лікування пацієнтів, який дає змогу досягти відновлення основних показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту.

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, ліпопероксидація, антиоксиданти, урсодезоксихолиєва кислота, аргініну глутамат.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 321–327

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169015

E-mail: Filippova404dsma@gmail.com

Динамика изменений показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты под влиянием комплексного лечения у пациентов с коморбидным течением неалкогольного стеатогепатита

А. Ю. Филиппова

Цель работы – оценить влияние различных схем комплексного лечения на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ) по данным 6-месячного динамического наблюдения.

Материалы и методы. Обследовали 100 больных с НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ. Контрольная группа – 30 практически здоровых особ. Больным всех групп назначена коррекция образа жизни в течение 6 месяцев, которая касалась режима питания, физических нагрузок, труда и отдыха. Пациенты 1 группы (n = 34) получали стандартное лечение в течение 30 дней. У пациентов 2 группы (n = 33) стандартное лечение сочетали с использованием урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в течение 30 дней в дозе 15 мг·кг⁻¹·с⁻¹. У пациентов 3 группы (n = 33) стандартное лечение и УДХК сочетали с использованием аргинина глутамата в течение 30 дней. Показатели ПОЛ-АОЗ определяли в начале и в конце лечения у всех больных, а также через 6 месяцев после лечения у 20 больных в каждой из групп наблюдения.

Результаты. У больных 2 и особенно 3 группы наблюдали более значимое уменьшение содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови (от p < 0,05 до p < 0,001) на фоне восстановления показателей АОЗ по сравнению с аналогичными значениями в 1 группе. Максимальное влияние УДХК и аргинина глутамата на уменьшение образования в крови токсичных продуктов ПОЛ наблюдали в 3 группе по сравнению со 2 группой при исследовании показателей диеновых кон'югатив и изолированных двойных связей через 6 месяцев после лечения (p < 0,05).

Выводы. Комбинированная терапия (немедикаментозная и медикаментозная) с добавлением к стандартному лечению препаратов УДХК и аргинина глутамата при коморбидном течении НАСГ может рассматриваться как перспективное направление в лечении этой категории пациентов, которое позволяет добиться восстановления основных показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты.

Ключевые слова:

неалкогольная болезнь печени, ожирение, липопероксидация, антиоксиданты, урсодезоксихолиевая кислота, аргинина глутамат.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 321–327

Dynamics of changes in lipid peroxidation and antioxidant protection under the influence of complex treatment in patients with comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis

O. Yu. Filippova

The aim to assess the effect of various complex treatment regimens on lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in combination with obesity (OB) and biliary tract pathology (BT), based on 6-month follow-up data.

Key words:

non-alcoholic fatty liver disease, obesity, lipid peroxidation, antioxidants, ursodeoxycholic acid, arginine glutamate.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 321–327

Materials and methods. We examined 100 patients with NASH in combination with OB and pathology of BT. The control group consisted of 30 practically healthy persons. Patients of all groups within 6 months have been prescribed a lifestyle correction, in particular: diet, exercise, work and rest. Patients of the 1 group ($n = 34$) received standard treatment for 30 days. Patients of the 2 group ($n = 33$) were prescribed standard treatment combined with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for 30 days at a dose of $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Patients of the 3 group ($n = 33$) received standard treatment and UDCA combined with the use of arginine glutamate for 30 days. All LPO-AOP were performed at the beginning and at the end of treatment in all patients and 6 months after treatment in 20 patients in each group of observation.

Results. A more significant decrease in the levels of intermediate and final products of lipid peroxidation in blood serum (from $P < 0.05$ to $P < 0.001$) was observed in patients of the 2 group and especially of the 3 group, as compared to the same values in the 1 group. The maximum effect of UDCA and glutamate arginine on the decrease in the formation of LPO toxic products in the blood was observed in the 3 group compared to the 2 group when studying the indices of diene conjugates and isolated double bonds 6 months after the treatment ($P < 0.05$).

Conclusions. Combination therapy (non-medicamentous and medicamentous) with the addition of UDCA and glutamate arginine to the standard treatment in the comorbid course of NASH can be considered as a promising direction in the treatment of this category of patients, which allows to restore the basic indices of lipoperoxidation and antioxidant protection.

Відомо, що в патогенезі багатьох захворювань, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), важливе значення мають порушення з боку системи ліпопероксидації та антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,4,7]. Умови коморбідності, в рамках яких розглядають жирову інфільтрацію печінкової тканини, ще більше поглиблюють зсуви у процесах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ [7,13,15]. НАЖХП вважають захворюванням із високим рівнем коморбідності, провідне місце серед якої належить ожирінню (ОЖ) [2]. Абдомінальне ожиріння стало однією з соціальних проблем у промислово розвинених країнах, де особи, що страждають на різні форми ОЖ, становлять 20–30 % від загальної кількості [11]. Тісний анатомо-функціональний зв'язок біліарної системи та печінки зумовлює формування та прогресування патологічних змін у цих органах [6]. У таких випадках можна говорити про поєднану, або сполучену патологію гепатобіліарної системи невірусного генезу. Отже, логічно припустити, що коморбідна патологія ще більше порушує функції та структуру печінки, зумовлюючи торпідність перебігу захворювань і викликаючи ускладнення [5].

Незважаючи на наявність багатьох робіт, недостатньо вивченими є питання лікування коморбідної патології, що об'єднує НАЖХП, ОЖ, патологію біліарного тракту (БТ) [3,7,11]. Наявність декількох захворювань в одного пацієнта призводить до поліфармакотерапії, яка спрямована на корекцію різних патологічних станів. Чим старший пацієнт і чим більше в нього захворювань, тим вища ймовірність політерапії [5].

Усе це, поза сумнівом, зумовлює актуальність роботи з розв'язання важливої проблеми внутрішньої медицини щодо оптимізації лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. На рівні загальносвітової медичної практики відсутні рекомендації щодо специфічної лікарської терапії НАЖХП особливо за умов її коморбідного перебігу. Відомо, що незалежно від причини, що стимулювала розвиток НАЖХП, будь-яка спроба запобігти або вилікувати НАЖХП повинна починатися з терапії «першої лінії», котра включає здорові звички харчування та фізичну активність, сприяючи зменшенню ОЖ [8,10,14]. Використали комплексний підхід, застосувавши немедикаментозні та медикаментозні методи корекції в лікуванні пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) та ОЖ на тлі патології БТ, вивчили показники ПОЛ-АОЗ протягом 6-місячного динамічного спостереження.

Мета роботи

Оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники ПОЛ-АОЗ у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 100 хворих на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом), а також хворих після холецистектомії, в яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки виявили ознаки стеатозу печінки. Серед пацієнтів 40 (40 %) чоловіків і 60 (60 %) жінок. Середній вік пацієнтів – $51,50 \pm 1,11$ року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб (ПЗО); група зіставна за віком (середній вік – $49,40 \pm 2,52$ року) і статтю (8 чоловіків, 22 жінки) пацієнтів з основною групою ($p > 0,05$).

Діагноз НАСГ та патології БТ (хронічний некалькульозний холецистит, хронічний калькульозний холецистит, післяхолецистектомічний синдром) встановлювали на підставі визначення у хворих під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини стеатозу печінки та його ступеня, помірної гепатомегалії, дифузного потовщення стінок жовчного міхура понад 3 мм і його деформації, наявності або відсутності конкрементів, біохімічних ознак цитолізу і/або холестазу при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D та аутоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і приймання гепатотоксичних препаратів. Діагноз ОЖ встановлювали згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації 2013 р. (WGO Global Guideline Obesity). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле.

Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові та еритроцитах і вмістом проміжних продуктів ПОЛ. МДА визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою. Вміст проміжних продуктів ПОЛ визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектра з розподілом

реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій (α) та ізопропанольній (β) фракціях. Такий підхід дає змогу здійснити диференційоване визначення ефірнопов'язаних продуктів пероксидації фосфоліпідів, які утримані в ізопропанольній фазі, та неетерифікованих інтермедіатів пероксидації жирних кислот, що екстраговані гептановою фазою. Оптичну фазу екстрагованих ліпідів крові виміряли на СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що показує концентрацію ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у ненасичених ліпідах, які є субстратами ПОЛ. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали при довжині хвилі 232 нм, оксодієнових кон'югатів (ОДК) – при 278 нм, при довжині хвилі 400 нм – шифові основи (ШО), кінцеві продукти ПОЛ. Фактори АОЗ оцінювали за активністю церулоплазмїна (ЦП), супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) в гемолізаті еритроцитів. Активність ЦП у сироватці крові визначали модифікованим методом Ревіна.

Для оцінювання ефективності різних схем лікування НАЖХП усіх пацієнтів поділили на 3 групи методом адаптивної рандомізації (поділ пацієнтів на групи спочатку рівномірно, потім – у групу з меншою чисельністю або рівномірно). Групи статистично зіставні за віком і статтю пацієнтів, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння за ІМТ, супутньою патологією БТ ($p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами). Хворим усіх груп незалежно від схеми лікування протягом 6 місяців призначено корекцію способу життя, що стосувалася режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку.

Пацієнти 1 групи ($n = 34$) отримували немедикаментозне лікування зі зменшенням калорійності раціону на 200 ккал кожні 2 тижні завдяки обмеженню простих вуглеводів і жирів тваринного походження та додаванню у раціон сезонних свіжих овочів і фруктів. Аеробні фізичні навантаження – 150 хвилин і більше на тиждень, зважаючи на фізичний стан і побажання пацієнтів. Медикаментозне лікування: стандартне лікування згідно з протоколами надання медичної допомоги при НАСГ і хронічних холециститах (метаболічні препарати з доведеною ефективністю L-карнітин, вітаміни групи В, міотропні спазмолітини – мебеверина гідрохлорид або прокінетики – домперидон) протягом 30 днів.

Пацієнти 2 групи ($n = 33$) отримували немедикаментозне лікування зі зниженням калорійності раціону на 400 ккал кожні 2 тижні внаслідок зменшення споживання простих вуглеводів і жирів тваринного походження і з додаванням до раціону сезонних овочів і фруктів не менше ніж 3 порції на день. Аеробні фізичні навантаження – 200 хвилин і більше на тиждень. Медикаментозне лікування: стандартне лікування в поєднанні з УДХК протягом 30 днів у дозі $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{д}^{-1}$.

Пацієнти 3 групи ($n = 33$) отримували немедикаментозне лікування зі зниженням калорійності раціону на 600 ккал кожні 2 тижні, котре досягається зниженням кількості спожитих вуглеводів і жирів з обов'язковим додаванням у раціон сезонних овочів і фруктів не менше ніж 5 порцій на день. Аеробні фізичні навантаження – 250 хвилин і більше на тиждень. Медикаментозне лікування: стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату – препарат глутаргін (5 днів – в'єнно крапельно по 5 мл 40 % розчину з

200 мл фізіологічного розчину двічі на добу, наступні 20 днів – таблетки глутаргину по 0,75 г тричі на добу).

Показники ПОЛ-АОЗ визначали на початку і в кінці лікування в усіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих у кожній із груп спостереження.

Опрацювання даних виконали за допомогою ліцензійної програми Statistica v.6.1 (№ AGAR909E415822FA). Враховуючи закон розподілу (критерій Колмогорова–Смирнова з поправкою Лілієфорса), кількісні показники наведені як середнє значення та стандартна похибка середнього ($M \pm m$) або медіана та інтерквартильний розмах ($Me [25 \% ; 75 \%]$). Для порівняння середніх показників між підгрупами і в динаміці використовували критерії Стьюдента (t) і Манна–Уїтні (U) для незв'язаних вибірок, для зв'язаних – критерії Стьюдента (T) і Вілкоксона (W) із застосуванням поправки Бонфероні при множинному порівнянні; для відносних показників – критерій χ^2 -критерій Пірсона (χ^2).

Результати

До призначення лікування важливо відзначити активацію процесів ПОЛ за усіма показниками в обох фазах ліпідного екстракту щодо ПЗО (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) зі значним перевищенням цих змін у гептановій фазі в усіх групах спостереження. Аналіз стану системи АОЗ показав: зміна СОД, КТ у хворих усіх груп спостереження була різноспрямованою. Враховуючи такі результати змін показників прооксидантної ланки окисного гомеостазу, інтерес викликає вивчення компонентів і типів реагування антиоксидантної системи. Оскільки СОД, КТ і ЦП є основними взаємопов'язаними ланками АОЗ, їхній розгляд розрізнено і окремо може дати помилкові результати, а тому є некоректним. Зважаючи на принципово різний характер змін антиоксидантної системи у хворих на НАСГ, вивчили типи реагування АОЗ на активацію процесів ПОЛ за співвідношенням між цими компонентами. Аналіз даних дав змогу виділити в хворих один із 4 варіантів співвідношення СОД/КТ/ЦП: 0 тип – усі показники в межах норми; I тип – усі показники підвищені; II тип – показники різноспрямовані: підвищені та знижені; III тип – усі показники знижені.

Під час повторного біохімічного дослідження доведено, що у 2 і 3 групах хворих реалізувався антиоксидантний ефект УДХК та аргініну глутамату; це сприяло нормалізації показників ПОЛ-АОЗ (табл. 1). За даними, що наведені в таблиці 1, коли у хворих 1 групи була тільки тенденція до зниження концентрації деяких показників ПОЛ, у пацієнтів 3 групи виявлена майже повна нормалізація показників ПОЛ у крові через 6 місяців динамічного спостереження. Так, у пацієнтів 3 групи на момент завершення лікування рівень ДК зменшився у 2,4 раза в гептанову фазу щодо значень до лікування ($p < 0,001$) та статистично відрізнявся від аналогічних показників хворих 1 ($p < 0,001$) та 2 ($p < 0,05$) груп. Концентрація ОДК суттєво знизилася в обох фазах ліпідного екстракту у хворих 2 і 3 груп щодо значень до лікування та хворих 1 групи (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$).

Дослідження субстратів ІПЗ у хворих 3 групи в гептанову фазу ліпідного екстракту свідчило про нормалізацію показника зі зниженням у 1,6 та 1,3 раза відповідно щодо хворих 1 і 2 груп (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

Таблица 1. Показники системи ПОЛ та АОЗ у хворих на НАСГ із супутнім ОЖ і патологією БТ у динаміці лікування, М ± m або Ме [25 %; 75 %]

Показник, одиниці вимірювання	Фаза	ПЗО, n = 30	Група	Фаза	До лікування	Через 30 днів	Через 6 місяців (n = 20)
ДК, в.од./мл	α	0,667 ± 0,039	1 (n = 34)	α	1,515 ± 0,163 ⁶	1,267 ± 0,119 ⁶	1,166 ± 0,11 ^{1,6}
			2 (n = 33)	β	2,091 ± 0,119 ⁶	1,857 ± 0,118 ⁴	1,913 ± 0,109 ⁶
				α	1,530 ± 0,127 ⁶	0,966 ± 0,097 ^{3,5}	0,888 ± 0,088 ^{3,4}
	β	1,532 ± 0,067	2 (n = 33)	β	2,398 ± 0,151 ⁶	1,608 ± 0,068 ³	1,500 ± 0,084 ^{3,8}
				α	1,593 ± 0,123 ⁶	0,877 ± 0,053 ^{3,5,8}	0,661 ± 0,044 ^{3,9,10}
			3 (n = 33)	β	2,234 ± 0,140 ⁶	1,479 ± 0,058 ^{3,8}	1,391 ± 0,050 ^{3,9}
ОДК, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,0]	1 (n = 34)	α	0,0 [0,0; 0,24] ⁵	0,0 [0,0; 0,18] ⁴	0,0 [0,0; 0,205] ⁴
			2 (n = 33)	β	1,32 [0,96; 1,74] ⁶	0,98 [0,79; 1,28] ^{3,5}	1,06 [0,74; 1,29] ^{3,5}
				α	0,0 [0,0; 0,30] ⁶	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,8}	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,8}
	β	0,735 [0,59; 0,785]	2 (n = 33)	β	1,32 [0,93; 1,83] ⁶	0,79 [0,67; 0,97] ^{3,7}	0,80 [0,52; 1,07] ³
				α	0,0 [0,0; 0,32] ⁶	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,9}	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,9}
			3 (n = 33)	β	1,34 [1,12; 1,78] ⁶	0,79 [0,67; 0,90] ^{3,8}	0,82 [0,70; 0,88] ^{3,8}
ІПЗ, в.од./мл	α	0,989 ± 0,042	1 (n = 34)	α	2,248 ± 0,179 ⁶	1,678 ± 0,122 ^{2,6}	1,547 ± 0,098 ^{3,6}
			2 (n = 33)	β	4,285 ± 0,178 ⁶	3,269 ± 0,137 ³	3,336 ± 0,202 ³
				α	2,315 ± 0,213 ⁶	1,317 ± 0,105 ^{3,5,7}	1,223 ± 0,103 ^{3,4,7}
	β	3,158 ± 0,117	2 (n = 33)	β	4,203 ± 0,155 ⁶	3,168 ± 0,166 ³	3,063 ± 0,197 ³
				α	2,134 ± 0,131 ⁶	1,235 ± 0,069 ^{3,5,8}	0,945 ± 0,073 ^{3,9,10}
			3 (n = 33)	β	4,344 ± 0,165 ⁶	3,057 ± 0,152 ³	2,880 ± 0,169 ^{3,7}
ШО, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,0]	1 (n = 34)	α	0,0 [0,0; 0,30] ⁵	0,0 [0,0; 0,10] ⁴	0,0 [0,0; 0,0]
			2 (n = 33)	β	0,35 [0,0; 0,70] ⁶	0,20 [0,0; 0,30] ^{3,6}	0,15 [0,0; 0,30] ^{3,6}
				α	0,0 [0,0; 0,30] ⁵	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,8}	0,0 [0,0; 0,0] ³
	β	0,0 [0,0; 0,0]	2 (n = 33)	β	0,42 [0,25; 0,56] ⁶	0,0 [0,0; 0,20] ^{3,4,7}	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,4,7}
				α	0,0 [0,0; 0,20] ⁴	0,0 [0,0; 0,0] ^{2,7}	0,0 [0,0; 0,0] ²
			3 (n = 33)	β	0,40 [0,30; 0,70] ⁶	0,0 [0,0; 0,15] ^{3,4,8}	0,0 [0,0; 0,0] ^{3,8}
МДА, плаз., нмоль/мл	2,035 ± 0,084	1 (n = 34)	3,253 ± 0,182 ⁶	2,641 ± 0,162 ^{1,5}	2,572 ± 0,243 ^{1,4}		
		2 (n = 33)	3,490 ± 0,221 ⁶	2,244 ± 0,122 ³	2,140 ± 0,117 ³		
		3 (n = 33)	3,863 ± 0,293 ⁶	2,162 ± 0,110 ^{3,7}	2,006 ± 0,108 ^{3,7}		
МДА, ерит., нмоль/мл	32,75 ± 0,76	1 (n = 34)	37,85 ± 0,60 ⁶	36,33 ± 0,43 ^{1,6}	35,95 ± 0,62 ^{1,5}		
		2 (n = 33)	38,93 ± 0,63 ⁶	34,17 ± 0,55 ^{3,8}	33,11 ± 0,86 ^{3,7}		
		3 (n = 33)	38,73 ± 0,49 ⁶	33,59 ± 0,43 ^{3,9}	32,52 ± 0,54 ^{3,9}		
СОД, ум. од.	30,39 ± 1,71	1 (n = 34)	33,37 ± 1,59	33,18 ± 1,18	32,43 ± 1,32		
		2 (n = 33)	34,35 ± 1,58	31,75 ± 0,81	31,52 ± 0,70		
		3 (n = 33)	37,68 ± 1,33 ^{6,7}	31,67 ± 0,43 ³	31,29 ± 0,62 ³		
КТ, мкМ/ хвмГнв	1149,6 ± 51,2	1 (n = 34)	1201,5 ± 58,4	1204,8 ± 35,0	1173,7 ± 39,2		
		2 (n = 33)	1236,0 ± 51,3	1192,1 ± 23,2	1123,9 ± 34,2 ¹		
		3 (n = 33)	1421,0 ± 43,5 ^{6,8,11}	1185,5 ± 16,6 ³	1117,3 ± 19,3 ³		
ЦП, мг/мл	308,8 ± 7,9	1 (n = 34)	367,8 ± 15,0 ⁶	350,5 ± 11,8 ⁵	351,5 ± 16,5 ⁵		
		2 (n = 33)	370,6 ± 12,2 ⁶	325,5 ± 9,8 ²	309,3 ± 12,1 ^{3,7}		
		3 (n = 33)	419,2 ± 17,4 ^{6,7,10}	321,0 ± 7,9 ^{3,7}	294,0 ± 12,7 ^{3,8}		

¹: p < 0,05; ²: p < 0,01; ³: p < 0,001 порівняно з рівнем до лікування; ⁴: p < 0,05; ⁵: p < 0,01; ⁶: p < 0,001 порівняно з ПЗО; ⁷: p < 0,05; ⁸: p < 0,01; ⁹: p < 0,001 порівняно з 1 групою пацієнтів; ¹⁰: p < 0,05; ¹¹: p < 0,01 порівняно з 2 групою пацієнтів.

Таблица 2. Динаміка типів реагування АОЗ у пацієнтів при НАСГ у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією БТ (абс./ %)

Тип реагування АОЗ	до лікування			після лікування через 30 днів			після лікування через 6 місяців (n = 20 у кожній групі)		
	1 гр. (n = 34)	2 гр. (n = 33)	3 гр. (n = 33)	1 гр. (n = 34)	2 гр. (n = 33)	3 гр. (n = 33)	1 гр. (n = 20)	2 гр. (n = 20)	3 гр. (n = 20)
0 тип (показники у межах норми)	3/8,8	3/9,1	1/3,0	11/32,4 ¹	24/72,7 ^{3,6}	28/84,8 ^{3,6}	3/15,0	13/65,0 ^{3,5}	15/75,0 ^{3,6}
1 тип (компенсаторний) ↑СОД, ↑КТ, ↑ЦП	20/58,8	19/57,6	24/72,7	12/35,3 ¹	3/9,1 ^{3,4}	3/9,1 ^{3,4}	10/50,0	2/10,0 ^{3,5}	3/15,0 ^{3,4}
2 тип (субкомпенсаторний) ↑↓СОД, ↑↓КТ, ↑↓ЦП	8/23,5	10/30,3	8/24,3	8/23,5	5/15,2	2/6,1 ^{1,4}	5/25,0	4/20,0	2/10,0
3 тип (декомпенсаторний) ↓СОД, ↓КТ, ↓ЦП	3/8,8	1/3,0	–	3/8,8	1/3,0	–	2/10,0	1/5,0	–

¹: p < 0,05; ²: p < 0,01; ³: p < 0,001 порівняно з рівнем до лікування; ⁴: p < 0,05; ⁵: p < 0,01; ⁶: p < 0,001 порівняно з 1 групою пацієнтів.

Вивчення кінцевих продуктів ПОЛ, які мають найбільший негативний вплив на мембрани гепатоцитів – ШО в динаміці лікування, свідчило: нормалізацію цього показника в обох фазах ліпідного екстракту спостерігали в пацієнтів 2 групи (p < 0,001) та 3 групи в гептанову (p < 0,01) та ізопропанольну фазу (p < 0,001), що статистично відрізняло

цих пацієнтів від 1 групи (від p < 0,05 до p < 0,01). Аналіз вмісту МДА у плазмі крові в динаміці лікування свідчив про нормалізацію цього показника також у пацієнтів 3 групи щодо аналогічних показників до лікування зі зниженням в 1,9 раза (p < 0,001), що статистично відрізняло цих хворих від пацієнтів 1 групи (p < 0,05).

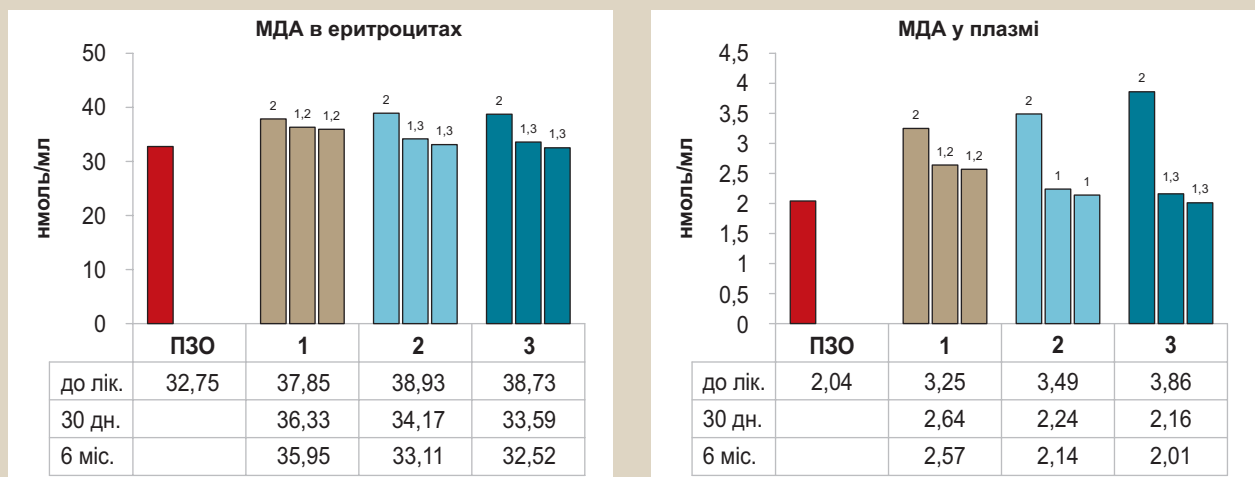


Рис. 1. Динаміка змін показників ДК та ІПЗ у гептанову фазу ліпідного екстракту в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

¹: $p < 0,05$ порівняно з рівнем до лікування; ²: $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО; ³: $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

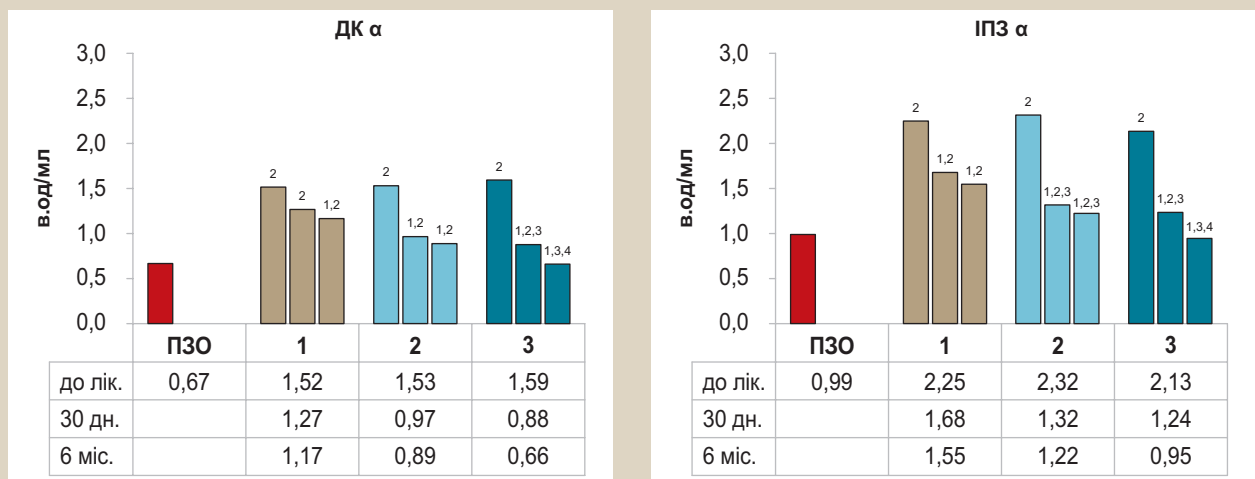


Рис. 2. Динаміка змін показників ДК та ІПЗ в гептанову фазу ліпідного екстракту в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

¹: $p < 0,05$ порівняно з рівнем до лікування; ²: $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО; ³: $p < 0,05$ порівняно з групою 1; ⁴: $p < 0,05$ порівняно з групою 2.

Концентрація МДА в еритроцитах досягла повної нормалізації тільки у хворих 3 групи порівняно з показниками до лікування зі зниженням у 1,2 раза через 6 місяців після терапії, що також статистично відрізняло цих хворих від 1 групи ($p < 0,001$ при всіх порівняннях) (рис. 1).

Міжгруповий порівняльний аналіз показав, що додавання до стандартної терапії препаратів, які мають антиоксидантну активність, сприяє зменшенню рівня або нормалізації майже всіх показників ПОЛ. Отже, доказом протиоксидантної дії УДХК та аргініну глутамату є суттєвіше вірогідне зменшення показників вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих 2 групи та особливо 3 групи вже на 30 день лікування (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками в 1 групі. Максимальний вплив аргініну глутамату щодо гальмування утворення у крові токсичних продуктів ПОЛ спостерігали у 3 групі порівняно з 2 групою, досліджуючи показники ДК та ІПЗ через 6 місяців після лікування ($p < 0,05$).

Аналізуючи вплив різних диференційованих варіантів лікування на показники АОЗ, слід відзначити (табл. 1), що зменшення вмісту СОД в 1,2 раза спостерігали вже на 30 день лікування, фіксували лише в 3 групі щодо аналогічних показників до лікування, воно тривало ще впродовж 6 місяців динамічного спостереження ($p < 0,001$). Суттєве зниження рівня КТ у 1,2 раза спостерігали у хворих 3 групи вже через 30 днів після лікування з повною нормалізацією надалі – зі зменшенням в 1,3 раза через 6 місяців після лікування щодо аналогічних вихідних значень ($p < 0,001$). Максимальний вплив лікування на активність ЦП спостерігали у 3 групі через 30 днів і через 6 місяців динамічного спостереження (зниження в 1,3 раза та 1,4 раза відповідно) ($p < 0,001$) з фактичною нормалізацією показника, що вірогідно відрізняло цих пацієнтів від 1 групи ($p < 0,01$). Тривале динамічне спостереження за активністю СОД, КТ і ЦП сироватки крові у хворих 1 групи, які отримували тільки стандартну терапію, вказує на відсутність стабілізації показників після лікування та свідчить про доцільність

підсилення ефектів додатковими протіоксидантними засобами.

Враховуючи наведені дані, надалі проаналізували динаміку типів реагування АОЗ у пацієнтів на НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ (табл. 2).

Максимальне збільшення кількості хворих із 0 типу реагування спостерігали вже через 30 днів після лікування у 3 і 2 групах, що статистично відрізняло їх від хворих 1 групи ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Надалі спостерігали зменшення кількості пацієнтів з 1 (компенсаторним) типом реагування АОЗ у всіх групах спостереження. Визначили зменшення кількості хворих 3 групи з 2 (субкомпенсаторним) типом реагування АОЗ порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). Кількість хворих, які мали 3 тип реагування АОЗ, залишалася майже незмінною, що свідчить про персистенцію дисбалансу в системі АОЗ у цих пацієнтів та може бути умовою для прогресування патологічного процесу.

Слід відзначити, що максимальна ефективність стабілізуючого впливу на процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту встановлена під час аналізу показників у хворих 2 та особливо 3 групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці за рівнем ДК та ІПЗ (рис. 2) у гептанову фазу ліпідного екстракту ($p < 0,05$).

Додавання препаратів УДХК та аргініну глутамату до стандартної терапії має вірогідно вищий ступінь впливу на показники ПОЛ-АОЗ на відміну від ізольованої стандартної терапії або від стандартної терапії з включенням тільки УДХК і призводить до збалансування цих процесів у хворих із коморбідним перебігом НАСГ.

Обговорення

Імовірним механізмом зменшення активності процесів ліпопероксидації вважали відновлення показників АОЗ під впливом комплексної немедикаментозної та медикаментозної терапії з включенням препаратів УДХК або УДХК та аргініну глутамату (2 і 3 групи) протягом 6 місяців динамічного спостереження. Результати дослідження щодо змін показників ПОЛ-АОЗ і можливостей їхньої корекції в коморбідних пацієнтів із НАСГ не суперечать результатам, які отримали інші дослідники [4,6,9,12,14]. На наш погляд, це можна пояснити властивістю субстанції УДХК ініціювати дивергенцію різних біохімічних процесів організму, наслідком яких є модуляція низки важливих фізіологічних процесів, зокрема корекція ліпідного обміну та показників ПОЛ та АОЗ. УДХК сприяє корекції проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, особливо на тлі приймання інших гепатопротекторів, а саме аргініну глутамату. Важливим аспектом фармакологічних властивостей аргініну глутамату є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ДК та ІПЗ у крові, які при активації оксидативного стресу є патогенетичною основою стеатогепатиту особливо за умов коморбідності на тлі ОЖ і патології БТ.

Висновки

1. У хворих на НАСГ поєднаний перебіг захворювань спричиняє більш виражене виснаження антиоксидантної ланки, зумовлюючи підвищення рівня токсичних

продуктів ПОЛ, які підтримують структурні зміни в гепатобілярній системі.

2. Комплексна терапія хворих із коморбідним перебігом НАСГ дає змогу суттєво покращити показники ПОЛ-АОЗ, що може сприяти зниженню ризику прогресування захворювання. Результати дослідження свідчать, що комбінована терапія з додаванням до стандартного лікування препаратів УДХК та аргініну глутамату при коморбідному перебігу НАСГ може бути перспективним напрямом у лікуванні таких пацієнтів, який дає змогу досягти відновлення основних показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні показників ендогенної інтоксикації в динаміці лікування у хворих із коморбідним перебігом НАСГ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 21.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2018

Відомості про автора:

Філіппова О. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0003-3816-7095

Сведения об авторе:

Филиппова А. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепр.

Information about author:

Filippova O. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Хроническое заболевание печени и оксидативный стресс. *Здоровье Украины*. 2015. №2. С. 58–59.
- [2] Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т 12. №2. С. 35–39.
- [3] Курята А. В., Гречаник М. М. Атеросклероз магистральных артерий головы, уровень лептина и постпрандиальная гипертриглицеридемия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от индекса массы тела. *Український терапевтичний журнал*. 2016. №4(51). С. 55–62.
- [4] Променашева Т. Е., Колесниченко Л. С., Козлова Н. М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014. №5(99). С. 80–83.
- [5] Фадеев Г. Д., Несен А. О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Український терапевтичний журнал*. 2015. №2. С. 7–15.
- [6] Філіппова О. Ю. Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Український терапевтичний журнал*. 2016. №3. С. 19–26.
- [7] Філіппова О. Ю. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, антропометричними показниками та порушеннями у процесах перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих з ознаками ожиріння. *Медичні перспективи*. 2016. №4. С. 54–62.
- [8] An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017 / Y. M. Nan et al. *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*. 2017. Vol. 25. Issue 9. P. 687–694.

- [9] Abd El-Kader S. M., Al-Shreef, F. M., Al-Jiffri O. H. Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci*. 2016. Vol. 16. Issue 1. P. 242–249.
- [10] Carr R. M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016. Vol. 45. Issue 4. P. 639–652.
- [11] Della Corte C., Mazzotta A. R., Nobili V. Fatty liver disease and obesity in youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016. Vol. 23. Issue 1. P. 66–71.
- [12] Diehl A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377. Issue 21. P. 2063–2072.
- [13] Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 11–20.
- [14] Lazaridis N., Tsochatzis E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(4), 357–369. doi: 10.1080/17474124.2017.1293523
- [15] Manne V., Handa P., Kowdley K. V. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. liver Dis*, 22(1), 23–37. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007

References

- [1] Zvyaginceva, T. D., & Chernobaj, A. I. (2015). Khronicheskie zabojevanie pecheni i oksidativnyj stress [Chronic liver disease and oxidative stress]. *Zdorov'ye Ukrainy*, 2, 58–59. [in Russian].
- [2] Komshilova, K. A., & Troshina, E. A. (2015). Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: metabolicheskie riski i ikh korrekciya [Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhirenie i metabolizm*, 12(2), 35–39. [in Russian].
- [3] Kuryata, O. V., & Grechanyk, M. M. (2016). Ateroskleroz magistral'nykh arterij golovy, uroven' leptina i postprandial'naya gipertrigliceridemiya u paciyentov s ishemicheskoj bolezn'yu serdca v sochetanii s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni v zavisimosti ot indeksa massy tela [Atherosclerosis of cerebral arteries, leptin levels and postprandial hypertriglyceridemia in patients with coronary heart disease combined with non-alcoholic fatty liver disease, depending on the body mass index]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 4(51), 55–62. [in Russian].
- [4] Promenasheva, T. E., Kolesnichenko, L. S., & Kozlova, N. M. (2014). Rol' oksidativnogo stressa i systemy glutationa v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezn'i pecheni [Role of oxidative stress and glutathione system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 5(99), 80–83. [in Russian].
- [5] Fadiencko, G. D., Nesen, A. O. (2015). Komorbidnist ta intehtativna rol terapii vnutrishnikh khvorob [Comorbidity and integration role of therapy of internal diseases]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 7–15. [in Ukrainian].
- [6] Filippova, A. Yu. (2016). Porushennia oksydatyvnoho metabolizmu ta aktyvnosti fermentativnykh antyoksydantiv u patsiyentiv z nealkoholnym steatohepatytom v poiednanni z ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Disorders of oxidative metabolism and activity of enzymatic antioxidants in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and biliary tract pathology]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3, 19–26. [in Ukrainian].
- [7] Filippova, A. Yu. (2016). Vzaiemozv'iazky mizh nealkoholnym steatozom pechinky, antropometrychnymi pokaznykamy ta porushenniamy u protsesakh perekysnoho oksylennia lipidiv i antyoksydantnoho zakhystu u khvorykh z oznakamy ozhyrinnia [The interaction between nonalcoholic steatosis, anthropometric indicators and disturbance of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with signs of obesity]. *Medychni perspektyvy*, 4, 54–62. [in Ukrainian].
- [8] Nan, Y. M., Fu, N., Li, W. C., Kong, L. L., Yuan, X. W., Zhang, S. Y., et al. (2017). An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017. *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*, 25(9), 687–694. doi: 10.3760/cm.a.j.issn.1007-3418.2017.09.008
- [9] Abd El-Kader, S. M., Al-Shreef, F. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016). Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci*, 16(1), 242–249. doi: 10.4314/ahs.v16i1.32
- [10] Carr, R. M., Oranu, A., & Khungar, V. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*, 45(4), 639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
- [11] Della Corte, C., Mazzotta, A. R., & Nobili, V. (2016). Fatty liver disease and obesity in youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 23(1), 66–71. doi: 10.1097/MED.0000000000000221
- [12] Diehl, A. M., & Day, C. (2017) Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 377(21), 2063–2072. doi: 10.1056/NEJMra1503519

TLR7 gene effect on hepatic fibrosis progression rate in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

L. M. Syzova*^{1,A-E}, T. I. Koval^{1,A-F}, L. P. Kotsiubailo^{2,A,D,E}, O. H. Marchenko^{1,A,D,E}

¹Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

Key words:

HIV infection, chronic hepatitis C, liver fibrosis, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 328–333

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169093

*E-mail: isizof@gmail.com

The aim of the research – to optimize the prediction of hepatic fibrosis (HF) progression rate in HIV-infected patients with chronic hepatitis C (CHC) based on a comprehensive assessment of general clinical, biochemical, immunological and molecular-genetic markers.

Materials and methods. A cross-sectional cohort study was conducted, which included 104 HIV-infected patients with CHC. The examination program included: assessment of complaints and anamnestic data obtained by questioning and detailed analysis of medical records, physical examination, general clinical study of peripheral blood, determination of biochemical parameters of blood serum, characterizing the functional state of the liver, the level of CD4+ T-lymphocytes, the stages of HF according to METAVIR and genetic studies (genotyping of TLR7 in order to determine the carriage of Leu allele).

Results. The method of discriminant analysis showed that statistically significant informative diagnostic signs of the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC are: lymphocytosis, the levels of AST and total bilirubin exceeding the upper limit of normal, among the concomitant pathology – chronic cholecystitis, chronic pancreatitis, cholelithiasis and hepatic steatosis, the baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³ and a carriage of the normal genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene. In order to optimize the prognostication of the affiliation of an HIV-infected patient with CHC to the risk group of HF rapid progression there was proposed a discriminant model of 5 risk factors (the normal genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene, the levels of total bilirubin and AST exceeding the upper limit of normal, lymphocytosis, the baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³), the exact prognosis of which was 75 %.

Conclusions. There was proposed an effective model that allows predicting a rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC on the basis of simple characteristics, most of which are used in routine clinical practice.

Ключові слова:

ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, фіброз печінки, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 328–333

Вплив гена TLR7 на темп прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С

Л. М. Сизова, Т. І. Коваль, Л. П. Коцюбайло, О. Г. Марченко

Мета роботи – оптимізувати прогнозування темпу прогресування фіброзу печінки (ФП) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС) на основі комплексного оцінювання загальноклінічних, біохімічних, імунологічних і молекулярно-генетичних маркерів.

Матеріали та методи. Здійснили крос-секційне когортне дослідження, в яке залучили 104 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ХГС. Програма обстеження передбачала оцінювання скарг та анамнестичних даних, що отримали під час опитування та детального аналізу медичної документації, фізикальний огляд, загальноклінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників сироватки крові, що характеризують функціональний стан печінки, рівня CD4+ Т-лімфоцитів, стадії ФП за METAVIR і генетичні дослідження (генотипування TLR7 для визначення носійства поліморфного алеля Leu).

Результати. Методом дискримінантного аналізу встановили, що статистично вірогідними інформативними діагностичними ознаками швидкого темпу прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС є лімфоцитоз, рівні АСТ і загального білірубину, які перевищують верхню межу норми, серед супутньої патології – хронічний холецистит, хронічний панкреатит, жовчнокам'яна хвороба і стеатоз печінки, вихідний рівень CD4+ Т-лімфоцитів менше ніж 350 кл/мкл і носійство нормального генотипу (Gln/Gln, Gln/-) гена TLR7. Для оптимізації прогнозування належності ВІЛ-інфікованого пацієнта з ХГС до групи ризику швидкого прогресування ФП запропонована дискримінантна модель із 5 факторів ризику (нормальний генотип гена TLR7 (Gln/Gln, Gln/-), рівні загального білірубину та АСТ, котрі перевищують верхню межу норми, лімфоцитоз, вихідний рівень CD4+ Т-лімфоцитів менше ніж 350 кл/мкл), безпомилковий прогноз якої становив 75 %.

Висновки. Запропоновано ефективну модель, що дає змогу прогнозувати швидкий темп прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС на основі простих характеристик, більшість із яких використовують у рутинній клінічній практиці.

Влияние гена TLR7 на темп прогрессирования фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С

Л. М. Сизова, Т. И. Коваль, Л. П. Коцюбайло, Е. Г. Марченко

Цель работы – оптимизировать прогнозирование темпа прогрессирования фиброза печени (ФП) у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) на основе комплексной оценки общеклинических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров.

Материалы и методы. Проведено кросс-секционное когортное исследование, в которое вошли 104 ВИЧ-инфицированных пациента с ХГС. Программа обследования включала оценку жалоб и анамнестических данных, полученных при опросе и детальном анализе медицинской документации, физикальный осмотр, общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, уровня CD4+ Т-лимфоцитов, стадии ФП по METAVIR и генетические исследования (генотипирование TLR7 для определения носительства аллели Leu).

Результаты. Методом дискриминантного анализа установлено, что статистически достоверными информативными диагностическими признаками быстрого темпа прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС являются лимфоцитоз, уровни АСТ и общего билирубина, превышающие верхнюю границу нормы, среди сопутствующей патологии – хронический холецистит, хронический панкреатит, желчекаменная болезнь и стеатоз печени, исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл и носительство нормального генотипа (Gln/Gln, Gln/-) гена TLR7. Для оптимизации прогнозирования принадлежности ВИЧ-инфицированного пациента с ХГС к группе риска быстрого прогрессирования ФП предложена дискриминантная модель из 5 факторов риска (нормальный генотип гена TLR7 (Gln/Gln, Gln/-), уровни общего билирубина и АСТ, превышающие верхнюю границу нормы, лимфоцитоз, исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл), безошибочный прогноз которой составил 75 %.

Выводы. Предложена эффективная модель, которая позволяет прогнозировать быстрый темп прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС на основе простых характеристик, большинство из которых используют в рутинной клинической практике.

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, фиброз печени, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 328–333

Relevance

HIV infection and chronic hepatitis C (CHC) are the most important problems of modern infectious diseases [1–4]. Combined HIV/CHC infection promotes the progression of liver damage, increases the risk of side effects of antiretroviral therapy, and to date CHC remains one of the main causes of mortality among HIV-infected people, except opportunistic diseases [3–5]. The prognosis of CHC is based on the idea about the rate of fibrosis progression (RFP), as patients with a rapid rate of hepatic fibrosis (HF) transformation into cirrhosis require the individualization of therapeutic and diagnostic approach. This issue is especially relevant for the reasonable selection of patients who need immediate appointment of antiviral therapy of CHC in conditions of limited access to it.

Recently, there has been an active search for genetic determinants, which affect RFP, in particular, TLR7 gene, the ligand of which is viral RNA, is studied [3, 6–9]. It is known that this gene predominantly regulates the production of type I interferons, which have antifibrotic effect [6, 10]. It is of interest to study the influence of TLR7 gene Gln/Leu polymorphism on the rate of HF progression, since the scientific data concerning this process dependence on the carriage of the Leu allele in patients with CHC are inconsistent, and in HIV/CHC-coinfected – extremely limited [11–15].

Thus, a study, that would assess the risk of rapid progression of HF in HIV-infected patients with CHC based on complex analysis and comparison of genetic markers with clinical data, is an actual scientific and practical task.

The aim of the study

To optimize the prediction of HF progression rate in HIV-infected patients with CHC based on a comprehensive assessment of general clinical, biochemical, immunological and molecular-genetic markers.

Materials and methods

To achieve this goal, a cross-sectional cohort study was conducted, which included 104 HIV-infected patients with CHC: men – 77 (74.0 %) and women – 27 (26.0 %) in the age range of 28 to 55 years, median (*Me*) = 39.0 (36.0–44.0).

Complex clinical and laboratory examination was conducted on the bases of Poltava Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Poltava Regional HIV/AIDS Prevention and Control Center and in Commercial Laboratories according to the informed consent of the patients.

The diagnosis of CHC and HIV infection was established according to the International Classification of Diseases of the 10th revision, verified by the detection of specific serological and molecular-biological markers of these infections (antibodies to HCV and HIV by the method of ELISA, HCV RNA with genotyping, viral load (VL) of HCV and HIV by PCR method in real time (RT-PCR), high for HCV counted viremia over $4.0 \cdot 10^5$ IU/ml, for HIV – more than $1.0 \cdot 10^5$ IU/ml).

The patient examination program included: assessment of complaints and anamnestic data obtained by questioning and detailed analysis of medical records, physical examination, general clinical study of peripheral blood, determination of biochemical parameters of blood serum, characterizing the liver functional state, the level of CD4+ T-lymphocytes, the stages of HF according to METAVIR and genetic studies (genotyping of TLR7 in order to determine the carriage of Leu allele). The frequency of concomitant pathology was established based on the results of anamnesis analysis, outpatient cards, objective examination followed by in-depth clinical, laboratory and instrumental studies, findings of specialists in related specialties.

The duration of HCV infection was determined by the results of anamnestic data analysis (indication of the suffered icteric form of acute hepatitis C, transfusion of blood and its components prior to mandatory screening of donors, initiation of systemic injecting drug use), in the absence of these facts anamnesis – on the basis of clinical and laboratory data (the first detection of antibodies to HCV and/or the level of hepatic transaminases exceeding the upper limit of normal (ULN), reflected in outpatient cards).

Biochemical studies were carried out on the automatic biochemical analyzer GBG STAT FAX-1904 (Japan) by the HUMAN's reagents (Germany).

The level of CD4+ T-lymphocytes was determined by flow cytometry using the BD FACSCalibur analyzer and test systems (BD Biosciences, USA).

The HF stage was assessed on the METAVIR scale using the FibroTest methods on a Cobas 6000 analyzer (with

Table 1. Potential risk factors for the rapid rate of hepatic fibrosis progression in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

Factors	Presence of factor, abs. (%)		F	P
	Rapid rate of HF progression (n = 52)	Slow rate of HF progression (n = 52)		
Male gender (1 – yes, 0 – no)	41 (78.8)	36 (69.2)	1.24	0.268
Age over 40 years (1 – yes, 0 – no)	23 (44.2)	22 (42.3)	0.03	0.845
Overweight, BMI ≥ 25 kg/m ² (1 – yes, 0 – no)	11 (21.2)	11 (21.2)	0.00	1.0
Ethanol consumption > 40 g/day (1 – yes, 0 – no)	17 (32.7)	12 (23.1)	1.16	0.279
Tobacco smoking (1 – yes, 0 – no)	40 (76.9)	38 (73.1)	0.20	0.654
Use of intravenous drugs (1 – yes, 0 – no)	39 (75.0)	36 (69.2)	0.42	0.516
1 genotype of HCV (1 – yes, 0 – no)	25 (48.1)	29 (55.8)	0.60	0.437
High VL HCV (1 – yes, 0 – no)	24 (46.2)	23 (44.2)	0.03	0.846
High VL HIV (1 – yes, 0 – no)	18 (34.6)	12 (23.1)	1.68	0.198
Concomitant pathology of the gastrointestinal tract (1 – yes, 0 – no), including:	47 (90.4)	35 (67.3)	8.84	0.004
– chronic cholecystitis	30 (57.7)	16 (30.8)	8.08	0.005
– chronic pancreatitis	26 (50.0)	15 (28.8)	5.01	0.027
– chronic gastroduodenitis	22 (42.3)	15 (28.8)	2.05	0.155
– chronic duodenal ulcer	8 (15.4)	4 (7.7)	1.50	0.223
– cholelithiasis	7 (13.5)	1 (1.9)	5.01	0.027
– hepatic steatosis	9 (17.3)	1 (1.9)	7.45	0.007
Extrahepatic manifestations of CHC (1 – yes, 0 – no), including:	3 (5.8)	4 (7.7)	1.06	0.304
– type II diabetes mellitus	1 (1.9)	1 (1.9)	0.00	1.0
– autoimmune thyroiditis	1 (1.9)	3 (5.8)	1.03	0.312
– glomerulonephritis	1 (1.9)	1 (1.9)	0.00	1.0
Erythropenia (1 – yes, 0 – no)	14 (26.9)	11 (21.2)	0.46	0.496
Low hemoglobin (1 – yes, 0 – no)	9 (17.3)	8 (15.4)	0.06	0.793
Leukopenia (1 – yes, 0 – no)	9 (17.3)	14 (26.9)	1.38	0.242
Lymphocytosis (1 – yes, 0 – no)	35 (67.3)	18 (34.6)	12.21	0.001
Monocytosis (1 – yes, 0 – no)	8 (15.4)	5 (9.6)	0.78	0.379
Rise in ESR (1 – yes, 0 – no)	16 (30.8)	14 (26.9)	0.18	0.669
Thrombocytopenia (1 – yes, 0 – no)	15 (28.8)	10 (19.2)	1.30	0.255
ALT level up to 3 ULN (1 – yes, 0 – no)	32 (61.6)	30 (57.7)	0.04	0.843
ALT level above 3 ULN (1 – yes, 0 – no)	11 (21.2)	5 (9.6)	2.67	0.105
AST level above ULN (1 – yes, 0 – no)	39 (75.0)	29 (55.8)	7.46	0.007
GGT level above ULN (1 – yes, 0 – no)	32 (61.5)	27 (51.7)	1.91	0.169
Total bilirubin level above ULN (1 – yes, 0 – no)	22 (42.3)	10 (19.2)	6.80	0.010
Alkaline phosphatase level above ULN (1 – yes, 0 – no)	8 (15.4)	3 (5.8)	2.55	0.113
Baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm ³ (1 – yes, 0 – no)	41 (78.8)	30 (57.7)	5.55	0.020
Baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 200 cells/mm ³ (1 – yes, 0 – no)	27 (51.9)	21 (40.4)	1.38	0.242
Genotype of the TLR7 gene (1 – Gln/Gln, Gln/-, 0 – Gln/Leu, Leu/Leu and Leu/-)	46 (88.5)	31 (59.6)	12.37	0.001

a 501 module) using the Roche Diagnostics (Switzerland) test systems and shear wave transient elastometry of the liver on the ultrasound scanning device “Ultima PA-Expert” (Ukraine). The RFP was calculated by T. Poynard’s formula by dividing the stage of HF by METAVIR for the time, during which it was formed, and measured in units per year (units/year) [16].

RFP in each of the examined was calculated and its *Me* was determined, which was 0.151 (0.045–1.000) units/year and afterwards, the groups of patients with rapid (RFP > 0.151 units/year) and slow (RFP ≤ 0.151 units/year) rate of HF progression were defined – 52 people from each group.

Polymorphic region of Gln/Leu gene TLR7 was geno-

typed by real-time allele-specific PCR on the “DT Lite” amplifier (JSC “NPO DNA-Technology”, RF).

Statistical processing of the findings was carried out using the program SPSS 17.0 (USA). Consistency of the data characterized by a normal distribution was verified using the Kolmogorov–Smirnov criterion. To determine the central trend, the value of the *Me* with the upper and lower quartiles was used. As potential risk factors of the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC, 35 indicators (results of general clinical, biochemical, immunological and molecular-genetic studies) ranked in a nominal scale (1 – sign, 0 – none) were examined and analyzed. In order to select the most informative signs, each method was evaluated by a single-factor analysis of variance. To create a mathematical model for predicting the rate of HF progression, the method of stepwise multiple discriminant analysis of Fisher was used, where the binary feature served as a grouping: 1 – rapid and 0 – slow rate of HF progression. In the course of the analysis, Wilks’s lambda value was calculated, the informative value of each variable in the discriminant model (tolerance) and the efficiency of the obtained model. For all types of analysis, the level of difference was assumed to be statistically significant at P < 0.05.

Results

The study found a predominance of young and middle-aged subjects among the surveyed (76.9 %). According to the genotype of HCV and VL level, the patients were divided almost equally: 1 genotype – had 51.9 % of people, 2 and 3 – 48.1 %, high and low levels – 45.2 % and 54.8 %, respectively. The duration of HCV infection was 1 to 25 years: less than 5 – 8.6 %, 5 to 10 – 26.0 %, more than 10 – 65.4 %, *Me* = 14.0 (8.0–17.0). At the time of the examination, different stages of HF were determined in patients on the METAVIR scale with prevalence of F₂: F₀ – 10.6 %, F₁ – 18.3 %, F₂ – 42.3 %, F₃ – 23.1 % and F₄ – 5.8 %.

As a result of the genetic study, it was found out that normal carriers were registered among the patients: women – Gln/Gln (44.4 %), men – Gln/- (84.4 %), and polymorphic: women – Gln/Leu (51.9 %) and Leu/Leu (3.7 %), men – Leu/- (15.6 %) of the genotypes of the TLR7 gene. In general, the frequency of the Leu allele registration was 21.4 %.

In order to find informative signs of the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC 35 variables were studied by the single-factor analysis of variance: biological (gender, age), behavioral (tobacco smoking, consumption of alcohol and intravenous drugs) associated with HCV and HIV (VL, genotype), as well as with the host organism (overweight – BMI ≥ 25 kg/m², concomitant pathology, extrahepatic manifestations of CHC indicators of general clinical, biochemical blood analysis and the degree of immunosuppression that was estimated at the baseline level of CD4+ T-lymphocytes) factors, supplemented with genetic markers (genotype TLR7 – Gln/Gln, Gln/-, Gln/Leu, Leu/Leu and Leu/-) (Table 1).

As can be seen from the data presented in Table 1, the following risk factors had a statistically significant effect on the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC: lymphocytosis (F = 12.21, P = 0.001), the levels of AST and total bilirubin exceeding ULN (F = 7.46, P = 0.007

Table 2. Characteristics of the variables of the final discriminant model for predicting the rapid rate of hepatic fibrosis progression in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

Sign	Wilks's lambda	F	p	Tolerance
Normal genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene	0.892	12.37	0.001	0.907
Total bilirubin level above ULN	0.794	13.09	0.000	0.901
Lymphocytosis	0.703	14.10	0.000	0.927
AST level above ULN	0.650	13.31	0.000	0.928
Baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm ³	0.601	13.01	0.000	0.939

and $F = 6.80$, $P = 0.010$, respectively), the concomitant gastrointestinal tract pathology ($F = 8.84$, $P = 0.004$), in particular – chronic cholecystitis ($F = 8.08$, $P = 0.005$), chronic pancreatitis, cholelithiasis ($F = 5.01$, $P = 0.027$ for both indicators) and hepatic steatosis ($F = 7.45$, $P = 0.007$), the baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³ ($F = 5.55$, $P = 0.020$). The carrier genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene ($F = 12.37$, $P = 0.001$) also proved to be a profibrogenic genetic marker, and the availability of the Leu allele of the gene in the genome, accordingly, a protective factor in relation to the rapid rate of HF progression.

Thus, it was found that among the 35 possible risk factors for the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with HCV, 9 had the greatest impact. These factors were included in a stepwise multiple discriminant analysis, the purpose of which was to construct functions that, in an optimal set of variables, predict the assignment of a patient to a group of rapid or slow progression of HF in HIV-infected patients with CHC. The formation of such groups is important for predicting the disease and prioritizing the appointment of antiviral therapy to patients.

The final discriminant model obtained as a result of the analysis included 5 features, each of which had a high statistical significance and a high informative index (Table 2).

The resulting classification linear discriminant functions (F_r and F_s) made it possible to predict the rapid or slow rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC by a combination of characteristics using the coefficients obtained in the course of the analysis:

$$F_r = -10.38 + 6.88 \cdot X_1 + 3.73 \cdot X_2 + 5.17 \cdot X_3 + 5.31 \cdot X_4 + 5.25 \cdot X_5;$$

$$F_s = -4.70 + 4.44 \cdot X_1 + 1.95 \cdot X_2 + 2.97 \cdot X_3 + 3.58 \cdot X_4 + 3.66 \cdot X_5;$$

X_1 : normal genotype of TLR7 gene (Gln/Gln, Gln/-), X_2 : total bilirubin level above ULN, X_3 : lymphocytosis, X_4 : AST level above ULN, X_5 : baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³ (if there is a characteristic, a coefficient of 1 is added, if it is absent – 0).

A function, which mathematically calculated value is higher, indicates a patient belonging to a group: in $F_r > F_s$, a rapid rate is predicted, and in $F_r < F_s$ – a slow rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC.

The accurate forecast of the obtained models was 75.0 % (for rapid rate of progression – 84.6 %, for slow – 65.4 %), which proves the high efficiency and expediency of their practical application with the aim to optimize the prediction of HF progression rapid rate in HIV-infected patients with CHC on the basis of simple characteristics, most of which are used in routine clinical practice.

Discussion

Nowadays, HF is considered as a process when some number of extraneous factors interacts with a unique combination of the host's ones and causes significant differences in a natural course of CHC. Among generally accepted factors of HF progression – some of them were confirmed by the results of research – there are virus factors (genotype and quasispecies of CHC, level of VL), host factors (duration of the disease, age at the moment of infection >40 years, male sex, co-infection with HBV or/and HIV, concomitant diseases of the gastrointestinal tract, metabolic factors (insulin resistance, hepatic steatosis, type II diabetes mellitus, disorders of iron metabolism, genetic background), and extraneous (ethanol consumption >40 g/day, effects of toxic substances, and, in particular, drugs, tobacco smoking, smoking cannabis derivatives) [16-18].

Despite the similarity between HIV and HCV, there are large differences between these viruses, which are related to target-cells. Thus, HIV attacks T-cells CD4+ and HCV – hepatocytes. In case of co-infection, a synergistic action of the viruses on the target-cells occurs that leads to development of more serious clinical manifestations and acceleration of the liver injury progression. Gradual reduction of CD4+ T-lymphocytes number that is associated with HIV-infection may potentially cause a decrease in specific immune response and a loss of control over HCV and the help function of intrahepatic T-helpers; thus increasing the number of infected hepatocytes and accelerating liver damage, and the existence of concomitant HIV-infection results in a fast rate of HF progression starting from the chronization of HCV-infection because of absence or low level of critically important cells for a response against HCV – CD4+ T-lymphocytes [19–22].

On the other hand, the redundant cytotoxic activity of lymphocytes that is caused by lymphocytosis contributes to damaging of liver cells in viral hepatitis's, and a nature of cytokines production by these cells determines an intensity of fibrosis formation that leads to liver cirrhosis [21,23,24].

There are no doubts about data on the influence of increased levels of such functional indicators as AST and total bilirubin, because they are non-direct biochemical markers of fibrogenesis – they indicate activity of inflammation in liver tissues and disruption of its synthetic function and allow indirectly estimate an HF stage [25,26].

Along with universally recognized risk factors that have an influence on HF rate, significant role belongs to genetic markers [18]. The results of the study on the effect of TLR7 gene polymorphism on the rapid progression of HF in HCV and HIV/HCV co-infection are in line with a number of scientific studies [11,12,15]. Although E. Schott et al. (2007) reported a relation between the presence of the polymorphic genotype TLR7 and the process of fibrosis

in the liver exclusively in men [13], E. Ascar (2010) showed its absence [14].

Thus, the obtained results on the risk factors of a rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with HCV, in general, are consistent with the data of world scientific literature and the prognostic model created on their basis will give an opportunity to optimize and individualize the therapeutic tactics in the disease.

Conclusions

1. Informative diagnostic signs of the rapid rate of HF progression in HIV-infected patients with CHC are: lymphocytosis ($F = 12.21$, $P = 0.001$), the levels of AST and total bilirubin exceeding ULN ($F = 7.46$, $P = 0.007$ and $F = 6.80$, $P = 0.010$, respectively), among the concomitant pathology – chronic cholecystitis ($F = 8.08$, $P = 0.005$), chronic pancreatitis, cholelithiasis ($F = 5.01$, $P = 0.027$ for both indicators) and hepatic steatosis ($F = 7.45$, $P = 0.007$), the baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³ ($F = 5.55$, $P = 0.020$), as well as a carriage of the normal genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene ($F = 12.37$, $P = 0.001$).

2. In order to optimize the prognostication of the affiliation of an HIV-infected patient with CHC to the risk group of HF rapid progression there was proposed a discriminant model of 5 risk factors (the normal genotype (Gln/Gln, Gln/-) of the TLR7 gene, the levels of total bilirubin and AST exceeding ULN, lymphocytosis, the baseline level of CD4+ T-lymphocytes less than 350 cells/mm³), the exact prognosis of which was 75.0 %.

Prospects for further research are to study the pathogenetic mechanisms of the TLR7 gene influence on the course of CHC in HIV-infected people.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 06.07.2018
Прийнято до друку / Accepted: 11.07.2018

Information about authors:

Syzova L. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Koval T. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Kotsiubailo L. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Shupuk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Marchenko O. H., MD, Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Відомості про авторів:

Сизова Л. М., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Коваль Т. І., д-р мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Коцюбайло Л. П., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Марченко О. Г., аспірант каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Сведения об авторах:

Сизова Л. М., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Коваль Т. И., д-р мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Коцюбайло Л. П., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Марченко Е. Г., аспирант каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

References

- [1] Kozko, V. M., Bondarenko, A. V., & Yurko, K. V. (2012) *Aktualni pytannia diahnozytyky, likuvannia ta profilaktyky VIL/SNIDU [Topical issues of diagnosis, treatment and prevention of HIV/AIDS]*. Kharkiv: KhNMU. 250. [in Ukrainian].
- [2] Gural, A. L., Marievskiy, V. F., Sergeyeva, T. A., Shaginyan, V. R., & Ruban, O. M. (2011) Kharakteristika i tendencii rozvitya e pidemicheskogo processa gepatita C v Ukrainie [Characteristics and trends of hepatitis C epidemic process in Ukraine]. *Profilaktychna medytsyna*, 1(13), 9–18. [in Russian].
- [3] Crane, M., Visvanathan, K., & Lewin, S. R. (2012) HIV infection and TLR signalling in the liver. *Gastroenterol Res Pract.*, 2012. doi: 10.1155/2012/473925. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3296181/pdf/GRP2012-473925.pdf>
- [4] Peters, L., & Klein, M. B. (2015) Epidemiology of hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*, 10(5), 297–302. doi: 10.1097/COH.0000000000000183
- [5] Mamedova, E. S., Colubovska, O. A., & Pronyuk, Kh. O. (2014) Suchasnyi pohliad na perebih ta likuvannia ko-infektsii VIL i VHS [Current view on course and treatment of HIV and HCV co-infection]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 1, 77–82. [in Ukrainian].
- [6] Kawai, T., & Akira, S. (2013) Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34(5), 637–50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
- [7] Sasai, M., & Yamamoto, M. (2013) Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors. *Int Rev Immunol.*, 3(2), 116–33. doi: 10.3109/08830185.2013.774391
- [8] Howell, J., Angus, P., Gow, P., & Visvanathan, K. (2013) Toll-like receptors in hepatitis C infection: Implications for pathogenesis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.*, 28(5), 766–76. doi: 10.1111/jgh.12170
- [9] Xu, Y., & Zhong, J. (2016) Innate immunity against hepatitis C virus. *Curr Opin Immunol.*, 42, 98–104. doi: 10.1016/j.coi.2016.06.009
- [10] Roh, Y. S., Park, S., Kim J. W., Lim, C. W., Seki, E., & Kim, B. (2014) Toll-like receptor 7-mediated type I interferon signaling prevents cholestasis– and hepatotoxin-induced liver fibrosis. *Hepatology*, 60(1), 237–49. doi: 10.1002/hep.26981
- [11] Dubinskaya, G. M., Sizova, L. M., Koval, T. I., & Izyumskaya, E. M. (2016) Vplyv polimorfizmu henyv TLR4 ta TLR7 na shvydkist prohrisuvannia fibrozu pechinky u khvorykh na khronichnyi hepatyt C [The influence of TLR4 and TLR7 gene polymorphisms on the rate of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C]. *Hepatohiia*, 1(31), 23–32. [in Ukrainian].
- [12] Koval, T. I., Dubinskaya, G. M., & Sizova, L. M. (2017) Prognozirovanie skorosti rozvityia fibroza pecheni pri khronichskom gepatite C u VICH-inficirovannykh pacientov [Prognosis of rapidly progressive hepatic fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 6(3), 344–54. [in Russian].
- [13] Schott, E., Witt, H., Neumann, K., Taube, S., Oh, D. Y., Schreier, E., et al. (2007) A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. *J Hepatol.*, 47(2), 203–11. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.021
- [14] Askar, E., Ramadori, G., & Mihm, S. (2010) Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. *J Med Virol.*, 82(11), 1859–68. doi: 10.1002/jmv.21893
- [15] Dubinskaya, G., Sizova, L., Koval, T., Kovalyova, E., & Kaydash, I. (2016) Clinical and genetic predictors and prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Georgian Med News*, 7–8(256–257), 37–45.

- [16] Poynard, T., Bedossa, P., & Opolon, P. (1997) Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups. *Lancet*, 349(9055), 825–32.
- [17] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2014) *J Hepatol.*, 60, 392–420.
- [18] Musin, A. G., Mutalova, E. G., Nigmatullina, A. E., Konstantinova, E. E., Musina, F. S., & Nasibullin, I. M. (2014) Sovremennye aspekty mekhanizmov fibrogezeza v pecheni [Modern aspects of liver fibrogenesis mechanisms]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*, 9(3), 95–99. [in Russian].
- [19] Puoti, M., Lorenzini, P., Cozzi-Lepri, A., Gori, A., Mastroianni, C., Rizzardini, G., et al. (2017) Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect.*, 23(4), 267.e1–267.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.003.
- [20] Azevedo, T. C., Zwahlen, M., Rauch, A., Egger, M., & Wandeler, G. Hepatitis C in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis of estimated prevalence in Africa (2016). *J Int AIDS Soc.*, 19(1), 20711. doi: 10.7448/IAS.19.1.20711
- [21] Chew, K. W., & Bhattacharya, D. (2016) Virologic and immunologic aspects of HIV–hepatitis C virus coinfection. *AIDS*, 30(16), 2395–2404. doi: 10.1097/QAD.0000000000001203
- [22] Lui, G., Wong, V. W., Wong, G. L., Chu, W. C., Wong, C. K., Yung, I. M., et al. (2016) Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.*, 44(4), 411–421. doi: 10.1111/apt.13702
- [23] Llewellyn, A., Simmonds, M., Irving, W. L., Brunton, G., & Sowden, A. J. (2016) Antiretroviral therapy and liver disease progression in HIV and hepatitis C co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology, Medicine and Policy*, 1, 10. doi: 10.1186/s41124-016-0015-7
- [24] Jones, M., & Nunez, M. (2011) HIV and hepatitis C co-infection: the role of HAART in HIV/hepatitis C virus management. *Curr Opin HIV AIDS*, 6(6), 546–52. doi: 10.1097/COH.0b013e32834bcbdb9
- [25] Sheptulina, A. F., Shirokova, Ye. N., & Ivashkin, V. T. (2015) Neinvazivnaya diagnostika fibroza pecheni: rol' syvorotochnyh markerov [Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers]. *Ros. zhurn. Gastroenterol.*, 2, 28–40. [in Russian].
- [26] Gudowska, M., Wojtowicz, E., Cylwik, B., Gruszevska, E., & Chrostek, L. (2015) The distribution of liver steatosis, fibrosis, steatohepatitis and inflammation activity in alcoholics according to FibroMax Test. *Adv Clin Exp Med.*, 24(5), 823–7. doi: 10.17219/acem/28485

The clinical significance of insulin-like growth factor-1 and cystatin C in predicting the risk of developing complications of chemoresistant pulmonary tuberculosis in patients undergoing palliative treatment

O. M. Raznatovska^{*A,E,F}, H. V. Khudiakov^{B,C,D}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

drug-resistant tuberculosis, palliative care, insulin-like growth factor-1, cystatin C.

Zaporizhzhie
medical journal
2019; 21 (3), 334–339

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.3.169095

*E-mail:
rahnatovskaya@
gmail.com

In contemporary Ukraine, the urgency of pulmonary chemoresistant tuberculosis (CRTB) problem is evident as it is the cause of severe clinical condition, subjective and functional disorders causing disease-specific distress in patients. This disease is a common cause of palliative treatment (PT) for patients requiring professional medical care. The goal of PT for patients with pulmonary CRTB should be to improve the quality of life (QoL) by priority of stress reduction which occurred as a result of the underlying disease complications.

The purpose – to evaluate the clinical relevance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cystatin C for predicting the risk of pulmonary CRTB complications among patients in PT.

Materials and methods. The study enrolled 81 patients with pulmonary CRTB who were treated in a Communal Institution “Zaporizhzhia Regional Hospital” and a Specialized Tuberculosis Hospital at the State Institution “Sophia penal colony (№ 55)” of the Ministry of Justice of Ukraine in the Zaporizhzhia Region. All patients (100 %) were male. The main group consisted of 52 patients receiving PT, the average age was 35.0 (28.0; 51.7) years. The control group included 29 patients receiving antimycobacterial therapy (AMBT) by category 4 according to the drug resistance profile. Study groups were age- and gender-matched. Serum levels of cystatin C and IGF-1 were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with an immunoassay reader “Sirio S” using the kit “Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products” (ng/ml; Czech Republic) and “Human IGF-1 ELISA” (ng/ml, Germany), respectively. The measurements were performed in the Immuno-enzymatic Laboratory of the Training Medical Laboratory Center of ZSMU.

Results. Among the patients with pulmonary CRTB who received the PT, high inflammatory process activity, pronounced decrease in the quality of life and underweight as well as decrease in serum concentrations of cystatin C and IGF-1 were determined 1 month after the beginning of inpatient treatment. It was found that palliative patients who died the following month after being treated in the hospital compared to those who continued the PT, showed 1,6 times increased serum level of TNF- α , a tendency to further decrease in both cystatin C and IGF-1 serum levels to 1572.8 (911.6; 2278.8) ng/ml and 5.0 (2.1; 6.4) ng/ml, respectively. The decrease in serum concentrations of these indicators was significantly correlated with all the studied parameters in palliative patients with pulmonary CRTB both, who continued the treatment and who died. At the same time, in palliative patients who died, a decrease in serum levels of cystatin C and IGF-1 was strongly correlated with a decrease in the quality of life: ($r = 0.927$; $P = 0.01$) and ($r = 0.820$; $P = 0.01$), respectively. The average body mass index (BMI) was 18.0 (15.8; 20.1) kg/m² in these patients indicating the prevalence of underweight among them, and the high direct correlation between BMI and low serum concentrations of IGF-1 ($r = 0.986$; $P = 0.01$) and cystatin C ($r = 0.728$; $P = 0.05$) was indicative of a close relationship between cachexia and a decrease in the levels of anabolic processes impairment biochemical marker (IGF-1) and early marker of heart failure (cystatin C). Autopsy-identified causes of these patients death were heart failure and cachexia on the background of a specific process. A direct correlation was also found between decreased serum concentrations of IGF-1 and cystatin C in palliative patients with pulmonary CRTB both, who continued the treatment and those who died: ($r = 0.901$; $P = 0.01$) and ($r = 0.732$; $P = 0.05$), respectively.

Conclusions. Determination of IGF-1 and cystatin C serum concentrations has a great clinical significance in predicting the risk of complications such as heart failure and cachexia in patients with pulmonary CRTB receiving palliative treatment.

Ключові слова:

хіміорезистентний туберкульоз легень, паліативне лікування, інсуліноподібний фактор росту-1, цистатин С.

Запорізький
медичний
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 3(114). –
С. 334–339

Клінічне значення інсуліноподібного фактора росту-1 та цистатину С у прогнозуванні ризику розвитку ускладнень хіміорезистентного туберкульозу легень у хворих, які отримують паліативне лікування

О. М. Разнатовська, Г. В. Худяков

Нині в Україні не викликає сумніву актуальність проблеми хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) легень, який є причиною розвитку тяжкого клінічного стану, розвитку суб'єктивних розладів і тяжких функціональних порушень, що призводить до страждань хворого. Це захворювання є частю причиною призначення пацієнту паліативного лікування (ПЛ), що потребує професійної паліативної допомоги. Метою паліативної допомоги хворим на ХРТБ легень має бути поліпшення якості життя (ЯЖ) передусім шляхом зменшення страждань, які виникли внаслідок розвитку ускладнень основного захворювання.

Мета роботи – оцінювання клінічного значення ІФР-1 і цистатину С у прогнозуванні ризику розвитку ускладнень ХРТБ легень у хворих, які отримують паліативне лікування.

Матеріали та методи. Обстежили 81 хворого на ХРТБ легень, які перебували на лікуванні в КУ «Запорізька обласна лікарня» та спеціалізованій туберкульозній лікарні при ДУ «Софіївська виправна колонія (№ 55)» Міністерства юстиції України в

Запорізькій області. Усі пацієнти (100 %) – чоловічої статі. Основна група – 52 особи, які отримували ПЛ, середній вік – 35,0 (28,0; 51,7) року. У групу порівняння ввійшли 29 пацієнтів, які отримували антимікобактеріальну терапію за категорією 4 відповідно до профілю медикаментозної резистентності. Дослідження рівнів цистатину С, ІФР-1 у сироватці крові виконали методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S, застосовуючи такі набори: для цистатину С – «Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products» (Czech Republic), (нг/мл); для ІФР-1 – «Human IGF-1 ELISA» (Germany), (нг/мл). Дослідження виконали в лабораторії імуноферментних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ.

Результати. У хворих на ХРБТ легень, які отримували паліативне лікування, через 1 місяць від початку стаціонарного лікування визначили високу активність запального процесу, різке зниження якості життя, дефіцит маси тіла на тлі зниження концентрацій у сироватці крові цистатину С та ІФР-1. У паліативних хворих, які померли уже через 1 місяць від початку стаціонарного лікування, визначена тенденція до вищого в 1,6 раза рівня TNF- α у сироватці крові, тенденція до зниження в сироватці крові рівнів цистатину С до 1572,8 (911,6; 2278,8) нг/мл та ІФР-1 до 5,0 (2,1; 6,4) нг/мл. У паліативних хворих на ХРБТ легень (і тих, які продовжують ПЛ, і в осіб, які померли) встановлена вірогідна кореляційна залежність зниження концентрацій цих показників у сироватці крові від усіх досліджуваних показників. У паліативних хворих, які померли, була сильніша кореляційна залежність рівнів цистатину С та ІФР-1 у сироватці крові та зниження якості життя: $r = 0,927$, $p = 0,01$ і $r = 0,820$, $p = 0,01$ відповідно. Середній показник ІМТ = 18,0 (15,8; 20,1) кг/м² у цих пацієнтів вказує на переважання дефіциту маси тіла, а висока пряма кореляційна залежність ІМТ із низькими концентраціями в сироватці крові ІФР-1 ($r = 0,986$; $p = 0,01$) та цистатину С ($r = 0,728$; $p = 0,05$) свідчить про тісний зв'язок кахексії зі зниженням рівнів біохімічного маркера погіршення анаболічних процесів (ІФР-1) і раннього маркера серцевої недостатності (цистатину С). Результати розтину цих пацієнтів свідчать, що причинами смерті були серцева недостатність і кахексія на тлі специфічного процесу. Пряма кореляційна залежність у паліативних хворих на ХРБТ легень – тих, які продовжують ПЛ, та осіб, які померли – встановлена між зниженнями концентрацій у сироватці крові ІФР-1 і цистатину С: $r = 0,901$, $p = 0,01$ і $r = 0,732$, $p = 0,05$ відповідно.

Висновки. Визначення концентрацій ІФР-1 і цистатину С у сироватці крові має важливе клінічне значення у прогнозуванні ризику розвитку таких ускладнень, як кахексія та серцева недостатність у хворих на ХРБТ легень, які отримують паліативне лікування.

Клиническая значимость инсулиноподобного фактора роста-1 и цистатина С в прогнозировании риска развития осложнений химиорезистентного туберкулеза легких у больных, которые находятся на паллиативном лечении

Е. Н. Разнатовская, Г. В. Худяков

В Украине не вызывает сомнения актуальность проблемы химиорезистентного туберкулеза (ХРБТ) легких, который является причиной развития тяжелого клинического состояния, развития субъективных расстройств и тяжелых функциональных нарушений, что приводит к страданиям больного. Это заболевание – частая причина назначения пациенту паллиативного лечения (ПЛ), требует профессиональной паллиативной помощи. Целью паллиативной помощи больным ХРБТ легких должно быть улучшение качества жизни (КЖ) в первую очередь путем уменьшения страданий, которые возникли в результате развития осложнений основного заболевания.

Цель работы – оценка клинической значимости ИФР-1 и цистатина С в прогнозировании риска развития осложнений ХРБТ легких у больных, находящихся на паллиативном лечении.

Материалы и методы. Обследовали 81 больного ХРБТ легких, находившихся на лечении в КУ «Запорожская областная больница» и специализированной туберкулезной больницы при ГУ «Софиевская исправительная колония (№ 55)» Министерства юстиции Украины в Запорожской области. Все пациенты (100 %) были мужского пола. Основную группу составили 52 больных, находившихся на ПЛ, средний возраст – 35,0 (28,0; 51,7) года. В группу сравнения вошли 29 пациентов, получавших антимикобактериальную терапию по категории 4 в соответствии с профилем медикаментозной резистентности. Исследование уровней цистатина С, ИФР-1 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением наборов: для цистатина С – «Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products» (Czech Republic), (нг/мл), для ИФР-1 – «Human IGF-1 ELISA» (Germany), (нг/мл). Исследования проводили в лаборатории иммуноферментных исследований учебного медико-лабораторного центра ЗГМУ.

Результаты. У больных ХРБТ легких, находившихся на паллиативном лечении, через 1 месяц после начала стационарного лечения определена высокая активность воспалительного процесса, резкое снижение качества жизни, дефицит массы тела на фоне снижения концентрации в сыворотке крови цистатина С и ИФР-1. У паллиативных больных, умерших уже через 1 месяц после начала стационарного лечения, установлена тенденция к повышению в 1,6 раза уровня TNF- α в сыворотке крови, тенденция к дальнейшему снижению в сыворотке крови уровней цистатина С до 1572,8 (911,6; 2278,8) нг/мл и ИФР-1 до 5,0 (2,1; 6,4) нг/мл. У паллиативных больных ХРБТ легких (и у тех, которые продолжают ПЛ, и у умерших) определена достоверная корреляционная зависимость снижения концентраций этих показателей в сыворотке крови от всех исследуемых показателей. У умерших паллиативных больных отмечена более сильная корреляционная связь снижения уровней цистатина С и ИФР-1 в сыворотке крови со снижением качества жизни: $r = 0,927$, $p = 0,01$ и $r = 0,820$, $p = 0,01$ соответственно. Средний показатель ИМТ = 18,0 (15,8; 20,1) кг/м² у этих пациентов указывает на преобладание дефицита массы тела, а высокая прямая корреляционная зависимость ИМТ с низкими концентрациями в сыворотке крови ИФР-1 ($r = 0,986$, $p = 0,01$) и цистатина С ($r = 0,728$; $p = 0,05$) указывает на тесную связь кахексии со снижением уровней биохимического маркера ухудшения анаболических процессов (ИФР-1) и раннего маркера сердечной недостаточности (цистатина С). Данные вскрытия этих пациентов свидетельствуют, что причинами смерти были сердечная недостаточность и кахексия на фоне специфического процесса. Установлена прямая корреляционная зависимость у паллиативных больных

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, паллиативное лечение, инсулиноподобный фактор роста-1, цистатин С.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 334–339

ХРТБ легких – и продолжающих ПЛ, и умерших – между снижением концентраций в сыворотке крови ИФР-1 и цистатина С: $r = 0,901$, $p = 0,01$ и $r = 0,732$, $p = 0,05$ соответственно.

Выводы. Определение концентраций ИФР-1 и цистатина С в сыворотке крови имеет большое клиническое значение в прогнозировании риска развития таких осложнений, как кахексия и сердечная недостаточность у больных ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении.

In contemporary Ukraine, the urgency of pulmonary chemoresistant tuberculosis (CRTB) problem is evident as it is the cause of severe clinical condition, subjective and functional disorders causing disease-specific distress in patients. This disease is a common cause of palliative treatment (PT) for patients requiring professional medical care. The goal of PT for patients with pulmonary CRTB should be to improve the quality of life (QoL) by priority of stress reduction which occurred as a result of the underlying disease complications [1,2].

After cause-of-death analysis among patients with pulmonary CRTB, we have concluded [3] that one of the major causes of death is heart failure and cachexia. Therefore, for pulmonary CRTB patients receiving PT, the assessment of cardiovascular disease markers is useful to diagnose heart failure and cachexia and their progression so as to optimize pathogenetic therapy which should improve the quality of life, reduce distress and prolong life in these patients.

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is produced mainly by the liver and has properties such as anabolic, antioxidant, anti-inflammatory, and cytoprotective effects on tissue repair [4,5]. At the same time, the low level of IGF-1 was directly correlated with the risk of developing heart failure, increasing cardiovascular morbidity and mortality according to J. E. Puche and E. Castilla-Cortazar (2012) [6] and decreased production of IGF-1 in metabolic syndrome promotes high levels of insulin, which in turn can contribute to myocardial hypertrophy via stimulation of IGF-1 receptors [4].

Dronova A. et al. (2010) [7] indicate that the decrease in the level of IGF-1 plays an important pathogenetic role in myocardial remodeling, exhaustion syndrome and progression of chronic heart failure (CHF). Since increased catabolic activity due to chronic inflammatory process, low level of IGF-1 is a biochemical marker of anabolic processes disturbance in CHF.

Tuberculosis is accompanied by endogenous intoxication, which is one of the reasons of cachexia development. Data about the role of IGF-1 in the pathogenesis of cachexia suggest that its low levels were determined in debilitated patients [8].

Literature information indicates [9,10] that cystatin C stimulates the synthesis or decomposition of intracellular structures in many pathologies of the human body, which include diseases such as heart failure and acute coronary syndrome. It was shown that elevated levels of cystatin C were directly correlated with an increase in body weight. In a prospective study using Cox regression analysis it was revealed that in patients with acute heart failure and normal or mildly impaired renal function, cystatin C was an early marker of heart failure and had a high accuracy in predicting cardiac mortality [11].

The purpose

To evaluate the clinical relevance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cystatin C for predicting the risk of pulmonary CRTB complications among patients in PT.

Materials and methods

The study enrolled 81 patients with pulmonary CRTB who were treated in a Communal Institution "Zaporizhzhia Regional Hospital" and a Specialized Tuberculosis Hospital at the State Institution "Sophia penal colony (№ 55)" of the Ministry of Justice of Ukraine in the Zaporizhzhia Region. All patients (100 %) were male. The main group consisted of 52 patients receiving PT, the average age was 35.0 (28.0; 51.7) years. The control group included 29 patients receiving antimycobacterial therapy (AMBT) by category 4 according to the drug resistance profile in compliance with the Unified Clinical Protocol of Medical Care "Tuberculosis" (the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 620 of 04.09.2014) [12], the mean age was 41.3 ± 1.8 years.

Study groups were age- and gender-matched. Serum levels of cystatin C, IGF-1 and TNF- α were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with an immunoassay reader "Sirio S" using the kits "Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products" (ng/ml; Czech Republic), "Human IGF-1 ELISA" (ng/ml, Germany) and "Bender MedSystems GmbH" (pkg/ml, Austria), respectively. The measurements were performed in the Immuno-enzymatic Laboratory of the Training Medical Laboratory Center of ZSMU.

To calculate the body mass index (BMI), a New Body Mass Index (New BMI) calculator (kg/m^2) was used. The quality of life (QoL) was assessed using the MOS SF-36 questionnaire (St. Petersburg, 1998) based on component summaries: a physical component summary (PCS) by scales from 1 to 4, mental component summary (MCS) by scales from 5 to 8 and health-related QoL (HRQoL) which included all the questionnaire scales (1–8) (conv. un.).

Renal function was normal in all patients enrolled in this study. The glomerular filtration rate (GFR) was within the normal range. All the patients signed an informed written consent to participate in the study.

The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used for normal-distributed quantitative data. Descriptive statistics including median and interquartile range – Me [Q25; Q75] were calculated to express the variables, which were not normally distributed. Differences between values were compared using Mann–Whitney test. All statistical tests were two-sided. Statistical significance was defined at $P < 0.05$. Correlation analyses were performed using the Pearson correlation coefficient (r).

Results

The study was conducted 1 month after the beginning of patient's treatment. The results of TNF- α , HRQoL, MCS, PCS and BMI parameters studied in these groups, we presented

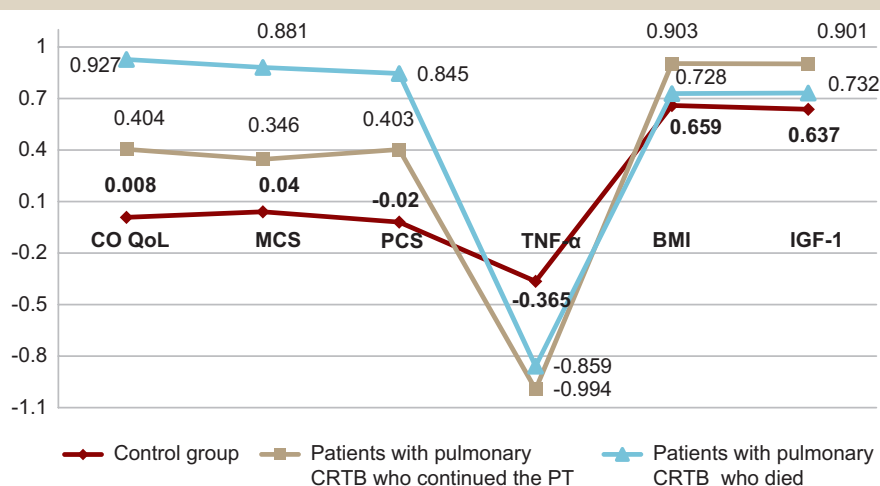


Fig. 1. Correlation indexes of serum cystatin C in patients with pulmonary CRTB.

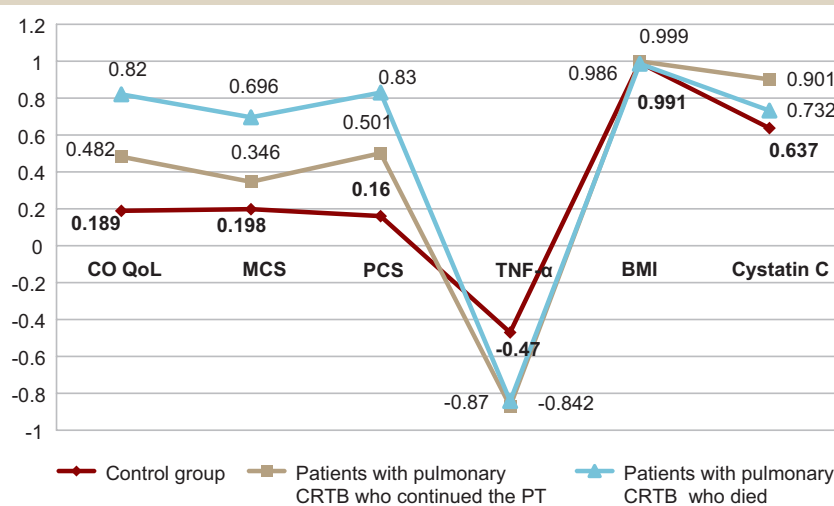


Fig. 2. Correlation indexes of serum IGF-1 in patients with pulmonary CRTB.

in the previous paper [13], pointing out that their levels were significantly worse in pulmonary CRBT patients in PT compared with pulmonary CRTB patients receiving AMBT.

The concentration of cystatin C was not significantly different between the groups, but it had a tendency to almost 1.2 times decrease in the main group of patients as compared to those of the comparison group: 1615.1 (1298.1; 2094.7) ng/ml versus 1880.4 (1658.8; 2364.3) ng/ml (>0.05), respectively. The concentration of IGF-1 was significantly 1.4 times lower in patients of the main group than in the control group: 5.1 (4.1; 7.8) ng/ml versus 7.1 (5.4; 8.7) ng/ml (<0.001), respectively.

During 9-month follow-up from the moment of admission to the hospitals, among PT patients with pulmonary CRTB, 8 people died (15.4%). Autopsy-identified causes of all 8 patients (100%) death were heart failure and cachexia on the background of a specific tuberculosis process. The study of HRQoL, MCS, PCS, BMI and TNF- α , cystatin C and IGF-1 levels determined 1 month after the beginning of inpatient treatment (Table 1), we found no significant differences in the main group between patients who continued the treatment and those who subsequently died. At the same time, palliative patients who died the following month after being treated in the hospital compared to those

who continued PT, showed 1,6 times increased serum level of TNF- α , 290 (70; 810) pg/ml versus 180 (80; 620) pg/ml), a tendency to further decrease in serum levels of both cystatin C (1572.8 (911.6; 2278.8) ng/ml versus 1625.3 (1332.3; 2089.2) ng/ml) and IGF-1 5 (2.1; 6.4) ng/ml versus 5.3 (4.1; 7.8) ng/ml).

The assessment of cystatin C correlations (Fig. 1) revealed the following: in comparison group, the level of serum cystatin C was significantly negatively correlated with an increase in TNF- α serum level ($r = -0.365$; $P = 0.05$) and directly correlated with a reduction in BMI ($r = 0.659$; $P = 0.01$) and serum concentration of IGF-1 ($r = 0.637$; $P = 0.01$).

In patients with pulmonary CRTB who continued the PT, a decrease in cystatin C concentration was significantly directly correlated with a decrease in QoL ($r = 0.404$; $P = 0.01$), BMI ($r = 0.903$; $P = 0.01$), serum concentration of IGF-1 ($r = 0.901$; $P = 0.01$) and negatively correlated with an increase in serum TNF- α level ($r = -0.994$; $P = 0.01$). The QoL was reduced due to a decrease in both MCS ($r = 0.346$; $P = 0.05$) and PCS ($r = 0.404$; $P = 0.01$) component summaries. In palliative pulmonary CRTB patients who died, a decrease in cystatin C concentration was significantly directly correlated with a decrease in QoL ($r = 0.927$; $P = 0.01$), BMI ($r = 0.728$; $P = 0.05$) and serum

Table 1. Comparison between groups of indicators, Me [Q25; Q75]

Indicator	The control group (n = 29)	The main group (n = 52)	
		Pulmonary CRTB patients who continued PT (n = 44)	PT patients with pulmonary CRTB who died (n = 8)
TNF- α , pkg / ml	80 (60; 120)	180 (80; 620)*	290 (70; 810)*
HRQoL, conv. un.	66.9 (51.3; 72.1)	49.4 (38.9; 60.0)*	50.3 (36.5; 70.9)*
MCS, conv. un.	61.9 (53.5; 69.8)	52.1 (37.5; 57.7)*	47.1 (38.0; 64.7)*
PCS, conv. un.	68,5 (51.7; 77.2)	49.6 (39.0; 61.0)*	53.3 (37.6; 68.7)*
BMI, kg/m ²	20.8 (18.9; 23.0)	18.1 (16.8; 21.2)*	18.0 (15.8; 20.1)*
Cystatin C, ng/ml	1880.4 (1658.8; 2364.3)	1625.3 (1332.3; 2089.2)	1572.8 (911.6; 2278.8)
IGF-1, ng/ml	7.1 (5.4; 8.7)	5.3 (4.1; 7.8)*	5.0 (2.1; 6.4)

#: significant difference in the parameters between studied groups ($P < 0.05$); *: significant difference in the parameters compared with the control group ($P < 0.05$).

concentration of IGF-1 ($r = 0.732$; $P = 0.05$) and negatively correlated with an increase in serum TNF- α level ($r = -0.859$; $P = 0.01$). The QoL was also reduced due to a decrease in both MCS ($r = 0.881$; $P = 0.01$) and PCS ($r = 0.845$; $P = 0.01$) component summaries.

The assessment of IGF-1 correlations (Fig. 2) revealed the same trend of changes in the groups as for cystatin C correlations. Thus, in the comparison group, the level of serum IGF-1 was significantly negatively correlated with an increase in serum levels of TNF- α ($r = -0.470$; $P = 0.01$) and directly correlated with a decrease in BMI ($r = 0.991$; $P = 0.01$) and serum levels of cystatin C ($r = 0.637$; $P = 0.01$).

In patients who continued PT, the decreased concentration of IGF-1 was significantly directly correlated with the reduced QoL ($r = 0.482$; $P = 0.01$), BMI ($r = 0.999$; $P = 0.01$), serum cystatin C ($r = 0.901$; $P = 0.01$) and negatively correlated with increased serum levels of TNF- α ($r = -0.870$; $P = 0.01$). The QoL was reduced due to a decrease in both MCS ($r = 0.346$; $P = 0.05$) and PCS ($r = 0.501$; $P = 0.01$). In palliative patients with pulmonary CRTB who died, the decrease in IGF-1 concentration was significantly directly correlated with the decrease in QoL ($r = 0.820$; $P = 0.01$), BMI ($r = 0.986$; $P = 0.01$), serum cystatin C ($r = 0.732$; $P = 0.05$) and negatively correlated with the increased serum levels of TNF- α ($r = -0.842$; $P = 0.01$). The QoL was also reduced but only due to a decrease in PCS ($r = 0.830$; $P = 0.01$).

Discussion

Among the patients with pulmonary CRTB who received the PT, high inflammatory process activity, pronounced decrease in the quality of life (due to decrease in both physical and mental components of health) and underweight as well as decrease in serum concentrations of cystatin C and IGF-1 were determined 1 month after the beginning of inpatient treatment as compared to patients with pulmonary CRTB who received AMBT.

It was found that palliative patients who died the following month after being treated in the hospital compared to those who continued the PT, showed 1,6 times increased serum level of TNF- α , a tendency to further decrease in both cystatin C and IGF-1 serum levels to 1572.8 (911.6; 2278.8) ng/ml and 5.0 (2.1; 6.4) ng/ml, respectively.

The decrease in serum concentrations of cystatin C and IGF-1 was significantly correlated with all the studied parameters (TNF- α , HRQoL, MCS, PCS and BMI) in pal-

liative patients with pulmonary CRTB both, who continued the treatment and who died.

At the same time, in palliative patients who died, a decrease in serum levels of cystatin C and IGF-1 was strongly correlated with a decrease in the quality of life: ($r = 0.927$; $P = 0.01$) and ($r = 0.820$; $P = 0.01$), respectively. The average BMI was 18.0 (15.8; 20.1) kg/m² in these patients indicating the prevalence of underweight among them, and the high direct correlation between BMI and low serum concentrations of IGF-1 ($r = 0.986$; $P = 0.01$) and cystatin C ($r = 0.728$; $P = 0.05$) was indicative of a close relationship between cachexia and a decrease in the levels of anabolic processes impairment biochemical marker (IGF-1) and early marker of heart failure (cystatin C). Autopsy-identified causes of these patients death were heart failure and cachexia on the background of a specific process.

A direct correlation was also found between decreased serum concentrations of IGF-1 and cystatin C in palliative patients with pulmonary CRTB both, who continued the treatment and those who died: ($r = 0.901$; $P = 0.01$) and ($r = 0.732$; $P = 0.05$), respectively.

As a result, we have confirmed the scientific data:

– Mangileva, T. A., Gafarova, N. Kh. (2015) [4] that the low level of IGF-1 directly correlates with the risk of developing heart failure;

– Dronova A. V. et al. (2010) [7] that the decrease in the level of IGF-1 plays an important pathogenetic role in exhaustion syndrome and progression of heart failure;

– Kravchun P. G. et al. (2015) [8] on the role of IGF-1 in the pathogenesis of cachexia (its is low level was determined in exhausted people);

– Velkov V. V. (2011) [9], Kurkina T. V., Shemetova G. N. (2013) [10] that a low level of cystatin C can be a marker of the secondary cardiovascular pathology development and heart failure progression.

Conclusions

Thus, determination of IGF-1 and cystatin C serum concentrations has a great clinical significance in predicting the risk of complications such as heart failure and cachexia in patients with pulmonary CRTB receiving palliative treatment.

Prospects for further research. Development of pathogenetic therapy for serum levels of IGF-1 and cystatin C correction in palliative care patients with pulmonary CRTB.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.10.2018
 Після доопрацювання / Revised: 21.11.2018
 Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2018

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University.

ORCID ID: 0000-0003-2252-9063

Khudiakov H. V., MD, Postgraduate student of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University.

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор каф. фізіотрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Худяков Г. В., аспірант каф. фізіотрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Разнатовська Е. Н., д-р мед. наук, профессор каф. физиотрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Худяков Г. В., аспирант каф. физиотрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] (2011). YeAPD. Bila knyha standartiv z paliativnoi dopomohy. Rekomendatsii Yevropeiskoi Asotsiatsii paliativnoi dopomohy [The White Book on Palliative Care Standards. Recommendations of the European Palliative Care Association] Retrieved from <http://ligalife.com.ua/2011/paliativna/standart/4parent-kontekstta-metodologiya/>. [in Ukrainian].
- [2] (2013). YeAPD. Prazka khartiia «Otrymannia paliativnoi dopomohy – pravo liudynu» [Prague Charter «Getting Palliative Care – Human Rights»]. Retrieved from <http://eapcspeaksrussian.eu.aspx>. [in Ukrainian].
- [3] Raznatovskaya, E. N. (2013). Analiz prichin smerti bol'nykh khimioresistentnym tuberkulezom legkikh [Analysis of the causes of death in patients with chemoreceptor lung tuberculosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 2(05), 29–39. [in Russian].
- [4] Mangileva, T. A., & Gafarova, N. H. (2015). Metabolicheskie i gemodinamicheskie e'ffekty sistemy gormon rosta – insulinopodobnyj faktor rosta [The metabolic and hemodynamic effects of a growth hormone system are insulin-like growth factor]. *Terapevticheskij arkhiv*, 12, 128–133. [in Russian]. doi: 10.17116/terarkh20158712128-133
- [5] Harmatina, O. Yu. (2015). Insulinopodobnyj faktor rosta-1: nejrofiziologicheskie aspekty [Insulin like growth factor-1: neurophysiological aspects]. *Medychna gidrologia ta reabilitatsiia*, 13, 1–3, 67–71. [in Russian].
- [6] Puche, J. E. & Castilla-Cortazar, E. (2012). Human conditions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *J Transl Med.*, 10, 224. doi: 10.1186/1479-5876-10-224
- [7] Dronova, A. V., Grineva, E. N., Sitnikova, M. Yu. & Shlyakhto, E. V. (2010). Sistema gormona rosta – insulinopodobnyj faktor rosta-1 na raznykh e'tapakh techeniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [The system of growth hormone – insulin-like growth factor-1 at different stages of the course of chronic heart failure [Sistema gormona rosta – insulinopodobnyj faktor rosta-1 na raznykh etapakh techeniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti]. *Arterial'naya gipertenziya*, 16(3), 299–304. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-299-304>
- [8] Kravchun, P. G., Lapshina, L. A., Zolotajkina, V. I. & Borzova, E. Yu. (2015). Poterya massy tela i kakheksiya [Loss of body weight and cachexia]. *Novosti medicyny i farmacii*, 6(535), 22–27. [in Russian].
- [9] Velkov, V. V. (2011). Cistatin C – novye vozmozhnosti i novye zadachi dlya laboratornoj diagnostiki [Cystatin C: the new opportunities and goals for laboratory diagnostics]. *Laboratornaya diagnostika*, 2(56), 32–48. [in Russian].
- [10] Kurkina, T. V. & Shemetova, G. N. (2013). Diagnosticheskoe znachenie cistatina C u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni i ozhireniem [The diagnostic value of cystatin C in patients with hypertension and obesity]. *Byulleten' medicinskih Internet-konferencij*, 3(3), 545–546. [in Russian].
- [11] Naruse, H., Ishii, J., Kawai, T., Hattori, K., Ishikawa, M., Okumura, M., et al. (2009). Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med*, 122(6), 566–573. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.042
- [12] Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy (2014). Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz : zatverdzheno nakazom MOZ Ukrainy vid 31.12.2014 r. №620 [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults "Tuberculosis"]. [in Ukrainian].
- [13] Raznatovska, O. M. & Khudiakov, G. V. (2018). Factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment. *Zaporozhye medical journal*, 20, 3(108), 388–391. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.130829

Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових фосфонієвих похідних нафталену

А. В. Гуменна^{B,C,D}, Д. В. Ротар^{C,E}, Н. Д. Яковичук^{A,E}, О. О. Блиндер^{*B,F}, С. Є. Дейнека^{A,F}

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

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: фосфонієві солі, протимікробна активність, нафтален, антибактеріальні засоби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 340–345

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169099

*E-mail: olenablinder@gmail.com

Сучасні принципи лікування та профілактики інфекційних захворювань передбачають інтенсивне використання антибіотиків та антисептиків. Надмірне та неконтрольоване їхнє застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, що диктує необхідність пошуку нових альтернативних антимікробних препаратів. Одним із перспективних напрямів виявлення нових високоактивних протимікробних засобів є вивчення фосфонієвих похідних нафталену.

Мета роботи – визначити антимікробну дію фосфонієвих похідних нафталену щодо розширеного спектра музейних тест-культур.

Матеріали та методи. Дослідили фосфонієві похідні нафталену. Для поглибленого вивчення їхньої протибактеріальної та протигрибової дій відібрали 14 тест-культур музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, різних за таксономічним положенням, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Експерименти для визначення біологічної активності фосфонієвих похідних нафталену виконали за допомогою мікрометоду двократних серійних розведень, використовуючи одноразові полістиролові планшети й мікротитратори Такачі.

Результати. Фосфонієві похідні нафталену показали високу протимікробну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів і вегетативних клітин спороутворювальних бацил. Їхні мінімальні інгібувальні концентрації щодо грампозитивних бактерій (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) коливалися від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а щодо вегетативних клітин спороутворювальних бацил (*B. cereus* ATCC 10 702) становили 3,90 мкг/мл. Деяко слабшу протимікробну активність ці сполуки продемонстрували щодо грамнегативних штамів мікроорганізмів, мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл. Досліджені сполуки показали помірну (мінімальні інгібувальні концентрації – від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл) протигрибову активність щодо *C. utilis* ЛИА-01.

Висновки. Встановили, що досліджувані фосфонієві похідні нафталену показали високу біологічну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів. Сполуки, які вивчили, мали помірну протимікробну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Ключевые слова: фосфониевые соли, противомикробная активность, нафтален, антибактериальные средства.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 340–345

Углубленное изучение спектра антимикробной активности ряда новых фосфониевых производных нафталена

А. В. Гуменная, Д. В. Ротарь, Н. Д. Яковичук, Е. А. Блиндер, С. Е. Дейнека

Современные принципы лечения и профилактики инфекционных заболеваний предусматривают интенсивное использование антибиотиков и антисептиков. Чрезмерное и неконтролируемое их применение приводит к селекции антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, что диктует необходимость поиска новых альтернативных антимикробных препаратов. Одно из перспективных направлений выявления новых высокоактивных противомикробных средств – изучение фосфониевых производных нафталена.

Цель работы – исследовать антимикробное действие ряда новых фосфониевых производных нафталена относительно расширенного спектра музейных тест-культур.

Материалы и методы. Изучали фосфониевые производные нафталена. Для углубленного изучения противобактериальной и противогрибковой активности указанных соединений отобраны 14 тест-культур музейных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, различных по таксономическому положению, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Эксперименты для определения биологической активности новых фосфониевых производных нафталена проведены микрометодом с использованием одноразовых полистироловых планшетов и микротитраторов Такачи.

Результаты. Фосфониевые производные нафталена показали высокую противомикробную активность по отношению к грамположительным микроорганизмам и вегетативным клеткам спорообразующих бацилл. Их минимальные ингибирующие концентрации относительно грамположительных бактерий (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) колебались от 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а в отношении вегетативных клеток спорообразующих бацилл (*B. cereus* ATCC 10702) составляли 3,90 мкг/мл. Несколько ниже противомикробную активность они продемонстрировали относительно грамотрицательных штаммов микроорганизмов, минимальные ингибирующие концентрации составляли от 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл. Исследуемые соединения проявили умеренную (минимальные ингибирующие концентрации – от 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл) протигрибовую активность в отношении *C. utilis* ЛИА-01.

Выводы. Исследуемые фосфониевые производные нафталена имеют высокую биологическую активность по отношению к грамположительным микроорганизмам. Изученные соединения продемонстрировали умеренную противомикробную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

An in-depth study of the antimicrobial spectrum activity of a number of new phosphonium derivatives of naphthalene

A. V. Humenna, D. V. Rotar, N. D. Yakovychuk, O. O. Blinder, S. Ye. Deineka

An intensive use of antibiotics and antiseptics is a part of modern principles of treatment and prevention of infectious diseases. Excessive and uncontrolled use leads to the emergence of antibiotic-resistant strains of microorganisms, which necessitates the search for new antimicrobial alternatives. The study of phosphonium derivatives of naphthalene is one of the promising directions for the detection of new highly active antimicrobial agents.

Objective – to determine the antimicrobial effect of phosphonium derivatives of naphthalene on the extended spectrum of archival test strains.

Materials and methods. The phosphonium derivatives of naphthalene were investigated. For a detailed study of their antibacterial and antifungal activity, 14 test-cultures of archival strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria belonging to different taxonomic groups and yeast-like fungi of the genus *Candida* were selected. Experiments for the biological activity of phosphonium derivatives of naphthalene determination were carried out by using a micromethod with disposable polystyrene plates and Takatsy microtiterator.

Result. Phosphonium derivatives of naphthalene showed high antimicrobial activity against Gram-positive microorganisms and vegetative cells of spore-forming bacilli. Their minimal inhibitory concentrations (MIC) for Gram-positive bacteria (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) ranged from 0.97 mcg/ml to 3.90 mcg/ml, and for vegetative cells of spore-forming bacilli (*B. cereus* ATCC 10 702) was 3.90 mcg/ml. They showed a slightly lower antimicrobial activity against Gram-negative strains of microorganisms (MIC ranged from 31.2 mcg/ml to 250.0 mcg/ml). The tested compounds showed a moderate antifungal activity against *C. utilis* LIA-01 (MIC ranged from 31.2 mcg/ml to 62.5 mcg/ml).

Conclusions. It has been established that investigated phosphonium derivatives of naphthalene revealed high biological activity against Gram-positive microorganisms. Both studied compounds showed moderate antimicrobial activity against Gram-negative microorganisms and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

Key words:
phosphonium salts, antimicrobial activity, naphthalenes, antibacterial agents.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 340–345

Сучасні принципи лікування та профілактики інфекційних захворювань передбачають інтенсивне використання антибіотиків та антисептиків. Надмірне та безконтрольне їхнє застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [1–4].

Швидке формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків широкого спектра дії диктує необхідність пошуку нових, альтернативних антимікробних препаратів [5–10]. Одним із таких перспективних напрямів виявлення нових високоактивних протимікробних засобів є вивчення фосфонієвих похідних нафталену [11,12].

Протимікробну активність нафталеновмісних фосфонієвих солей раніше вивчали на 6 тест-культурах мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25 923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC29 213, *P. aeruginosa* ATCC 27 853, *B. subtilis* 8236 F 800, *C. albicans* ATCC 885-653) [11]. Встановлено, що досліджувані нафталеновмісні фосфонієві солі мають антимікробну активність, вираженість якої залежить від виду тест-мікроорганізму та структури сполуки. Експерименти підтвердили, що дослідження протибактеріальної та протигрибкової активності цих груп фосфонієвих сполук є актуальним і потребує вивчення надалі з кінцевою метою створення сучасних антимікробних засобів. Так, речовини з групи нафталеновмісних фосфонієвих солей, які мали найвищу антимікробну активність, доцільно дослідити, використовуючи ширший спектр мікроорганізмів.

Мета роботи

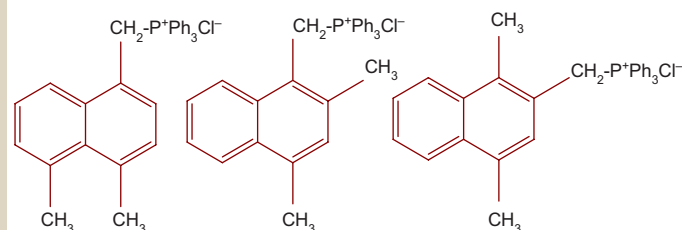
Дослідити антимікробну дію нафталеновмісних фосфонієвих солей щодо розширеного спектра музейних тест-культур, різних за таксономічним положенням.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували нафталеновмісні фосфонієві солі (сполуки I–III), хімічні формули яких наведені на рис. 1.

Для вивчення протибактеріальної та протигрибкової активності названих сполук відібрали 14 тест-культур музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, різних за таксономічним положенням (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, *E. coli* O55, *E. coli* β, *H. alvei* 3168, *S. flexneri* 1a, *S. sonnei* 111d, *S. typhimurium* 441, *Y. pseudotuberculosis* 632, *Y. enterocolitica* 1466, *P. vulgaris* 4636, *P. mirabilis* 410, *B. cereus* ATCC 10 702), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*C. utilis* ЛІА-01).

Експерименти для встановлення біологічної активності сполук виконали за допомогою мікрометоду дворазових серійних розведень, використовуючи одноразові полістиролові планшети й мікротитратори Такачі в оптимальному рідкому поживному середовищі для названих тест-культур (м'ясо-пептонному бульйоні для бактерій і бульйоні Сабуро для грибів) [11,13]. Згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р., готували вихідні мікробні суспензії тест-штамів за стандартом мутності



Сполуки I–III

Рис. 1. Хімічна структура нових нафталеновмісних фосфонієвих солей.

1 × 10⁹ колонійутворювальних одиниць у мл (КУО/мл) [14,15]. З вихідних суспензій тест-штамів мікроорганізмів готували робочі суспензії з концентраціями 1 × 10⁵ КУО/мл (для *S. utilis* використовували робочу суспензію з концентрацією 1 × 10² КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро). У кожну лунку полістиролової планшети вносили по 0,05 мл робочої суспензії мікроорганізмів. Платиновим кошечком об'ємом 0,05 мл набирали матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносили в першу лунку. В інші лунки першого ряду вносили інші речовини таким самим чином. Послідовно переносючи кошечки в наступні лунки, отримували розведення сполук від 500 мкг/мл до 0,015 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах із наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру термостата при температурі 37 °С, інкубували 24 год (для дріжджоподібних грибів – 28 °С, 48 год). Відсутність видимого росту в лунках із найменшою концентрацією відповідала мінімальній інгібувальній концентрації (МІК) сполуки.

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) і мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) сполуки робили висіви з кожної лунки, де відсутній видимий ріст на чашки Петрі з поживними середовищами (м'ясо-пептонним агаром для бактерій та агаром Сабуро для грибів). Чашки Петрі інкубували за оптимальних умов для культивування використаних тест-культур. МБЦК і МФЦК відповідали тим концентраціям сполук, що пригнічували ріст 99,9 % мікробних клітин.

Результати

Вивчивши біологічну активність фосфонієвих похідних нафталену за допомогою дворазових серійних розведень, встановили: вираженість антимікробної активності цих сполук залежить як від хімічної будови, так і від виду референс-штаму мікроорганізму. Результати вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності нових нафталеновісних фосфонієвих солей щодо розширеного спектра різних за таксономічним положенням музейних тест-культур наведено в таблиці 1.

Згідно з даними (табл. 1), під час вивчення антимікробної активності фосфонієвих похідних нафталену встановили різний ступінь активності щодо музейних референс-штамів грамположитивних і грамнегативних бактерій, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Так, виявили високу протимікробну активність сполук І–ІІІ щодо грамположитивних мікроорганізмів. Мінімальні інгібувальні концентрації щодо кокових грамположитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209 і *M. luteus* ATCC 3941) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а щодо паличкоподібних грамположитивних бактерій, вегетативних клітин спороутворювальних бацил (*B. cereus* ATCC 10 702) становили 3,90 мкг/мл.

Фосфонієві похідні нафталену, які вивчили, показали значно слабшу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів. Мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук щодо всіх 10 досліджених музейних референс-штамів грамнегативних бактерій (*Y. pseudotuberculosis* 623, *Y. enterocolitica* 1466, *H. alvei* 3168, *S. typhimurium* 441, *P. vulgaris* 4636, *P. mirabilis* 410, *S. flexneri* 1a, *S. sonnei* ІІІd, *E. coli* O55 та *E. coli* β) становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл.

Нафталеновісні фосфонієві солі, які дослідили, також мали помірну протигрибкову активність. Так, мінімальна інгібувальна концентрація сполук ІІ та ІІІ щодо музейного референс-штаму дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. utilis* ЛІА-01) становила 31,2 мкг/мл, а мінімальна інгібувальна концентрація сполуки І щодо цього музейного штаму була вдвічі вищою та дорівнювала 62,5 мкг/мл.

Мінімальні бактерицидні (фунгіцидні) концентрації (МБЦК/МФЦК) досліджених нафталеновісних фосфонієвих солей загалом у 66,67 % випадків дорівнювали їхнім мінімальним інгібувальним концентраціям (МІК), а в 33,33 % випадків перевищували їх удвічі. Мінімальні бактерицидні концентрації фосфонієвих похідних нафталену щодо музейних референс-штамів грамположитивних бактерій – на рівні від 0,97 мкг/мл до 7,80 мкг/мл, перевищували їхні мінімальні інгібувальні концентрації вдвічі в 44,44 % випадків, а в 55,56 % випадків МБЦК досліджених сполук щодо цих штамів дорівнювали їх МІК. Мінімальні бактерицидні концентрації фосфонієвих похідних нафталену щодо музейних референс-штамів

Таблиця 1. Антимікробна активність нових фосфонієвих похідних нафталену (мкг/мл)

Тест-культури	Сполука I		Сполука II		Сполука III	
	МІК	МБЦК/МФЦК	МІК	МБЦК/МФЦК	МІК	МБЦК/МФЦК
<i>S. aureus</i> 209	3,9	3,9	1,95	3,9	1,95	1,95
<i>M. luteus</i> ATCC 3941	0,97	1,95	3,9	7,8	3,9	3,9
<i>E. coli</i> O 55	250	250	125	125	125	125
<i>E. coli</i> β	125	125	125	125	62,5	125
<i>H. alvei</i> 3168	125	125	125	125	62,5	125
<i>S. flexneri</i> 1a	125	125	62,5	62,5	31,2	31,2
<i>S. sonnei</i> ІІІd	125	125	250	250	250	250
<i>S. typhimurium</i> 441	250	250	125	125	125	125
<i>Y. pseudotuberculosis</i> 632	62,5	125	62,5	125	125	125
<i>Y. enterocolitica</i> 1466	125	125	125	125	62,5	62,5
<i>P. vulgaris</i> 4636	62,5	125	125	125	125	125
<i>P. mirabilis</i> 410	125	125	125	250	125	250
<i>B. cereus</i> ATCC 10 702	3,9	7,8	3,9	7,8	3,9	3,9
<i>C. utilis</i> ЛІА-01	62,5	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5

МІК: мінімальна інгібувальна концентрація; МБЦК: мінімальна бактерицидна концентрація; МФЦК: мінімальна фунгіцидна концентрація.

грамнегативних бактерій становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл і в 76,67 % випадків дорівнювали їхнім мінімальним інгібувальним концентраціям. Тільки у 23,33 % випадків МБЦК цих сполук щодо штамів грамположитивних бактерій перевищували МІК удвічі (табл. 1).

Мінімальні фунгіцидні концентрації (МФЦК) досліджених нафталеновмісних фосфонієвих солей становили від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл і перевищували їх мінімальні інгібувальні концентрації вдвічі в 66,67 % випадків, а у 33,33 % випадків МФЦК досліджених сполук щодо музейного референс-штаму дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. utilis* ЛІА-01) дорівнювали МІК.

Порівнюючи антибактеріальну та протигрибкову активність сполук I і II (які містять трифенілфосфонійметильні групи в 1 положенні) та сполуки III (яка містить трифенілфосфонійметильну групу у 2 положенні), виявили: мінімальні інгібувальні (бактерицидні) концентрації сполук I–III були приблизно на одному рівні активності. Так, щодо музейного референс-штаму *M. luteus* АТСС 3941 дещо вищу антибактеріальну дію проявила сполука I, а щодо музейних референс-штамів *S. aureus* 209, *E. coli* β, *H. alvei* 3168, *S. flexneri* 1a, *Y. enterocolitica* 1466 та *C. utilis* ЛІА-01 незначне підвищення активності встановлено у сполук II та III.

Обговорення

Відомості, які отримали, підтверджують раніше описані результати [11] про антимікробну активність фосфонієвих похідних нафталену, вираженість якої залежить від будови сполуки та виду референс-штаму мікроорганізму.

Дослідження антимікробної активності нових фосфонієвих похідних нафталену, які містять трифенілфосфонійметильні групи в 1 положенні (сполуки I, II) та у 2 положенні нафталенового ядра (сполука III) дало змогу підтвердити позитивний вплив на антимікробні властивості наявності в цих сполук двох метильних груп, що перебувають у різних положеннях. Дещо сильнішу антимікробну дію щодо ряду тест-мікроорганізмів показала сполука I, наприклад, щодо *M. luteus* АТСС 3941. можливо, це пов'язано з тим, що в цій сполуці метильні групи є в обох бензенових кільцях нафталенового фрагмента на відміну від сполук II та III, які містять дві метильні групи в одному бензеновому кільці.

Порівняння антимікробної активності досліджуваних нових нафталеновмісних фосфонієвих солей з відповідними даними інших фосфонієвих похідних, які описані в науковій літературі, встановило таке.

Повідомляється [16], що деякі з синтезованих (1,4-дигідроксинафталін-2-іл) фосфонієвих солей мають високу активність проти грамположитивних бактерій (*S. aureus* АТСС 209р, *B. cereus* АТСС 8035). Нафталеновмісні фосфонієві солі, які досліджували, також показали високу антибактеріальну активність щодо грамположитивних бактерій, у тому числі *S. aureus* 209 і *B. cereus* АТСС 10 702.

Оцінюючи антибактеріальну активність полімерних матеріалів із четвертинними фосфонієвими солями, виявили: їхня мінімальна інгібувальна концентрація (МІС) щодо *E. coli* становила 200 мкг/мл [12]. Результати близькі до нафталеновмісних фосфонієвих солей. Так, їхні мінімальні інгібувальні концентрації щодо *E. coli* O₅₅

становили від 125 мкг/мл до 250 мкг/мл, а щодо *E. coli* β – від 62,5 мкг/мл до 125 мкг/мл.

Під час вивчення *in vitro* антибактеріальної активності 23 нових солей бісфосфонію на основі піридоксину встановили, що ці сполуки були неактивними проти грамнегативних бактерій і виявляли структурнозалежну активність від грамположитивних бактерій [17]. Так, визначена мінімальна інгібувальна концентрація ряду з цих сполук проти *S. aureus* і *S. epidermidis* на рівні 1,00–1,25 мкг/мл. Отримали подібні результати, вивчаючи антимікробну активність нових фосфонієвих похідних нафталену. Так, виявили високу протибактеріальну активність щодо грамположитивних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації щодо цих мікроорганізмів (у тому числі *S. aureus* 209) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,9 мкг/мл), а також встановили, що ці сполуки мають слабку антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів (мінімальні інгібуючі концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл).

Синтезували 13 фосфонієвих солей на основі похідних піридоксину, перевірили *in vitro* їхню антибактеріальну активність проти клінічно значущих штамів [18]. Встановили, що всі сполуки були майже неактивними щодо грамнегативних бактерій і виявляли структурнозалежну активність щодо грамположитивних бактерій. Найефективніші сполуки мали МІС щодо штамів *S. aureus* і *S. epidermidis* на рівні 5 мкг/мл. Досліджені фосфонієві похідні нафталену показали вищу протибактеріальну активність як щодо грамположитивних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл), так і щодо грамнегативних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл).

Вищу або ідентичну антимікробну активність продемонстрували досліджені сполуки порівняно з новими синтезованими полімерними фосфонієвими солями, що показали активність щодо бактерій і грибів [19]. Їхні мінімальні бактериостатичні концентрації становили щодо *E. coli* АТСС 25922 від 15,6 мкг/мл до 250,0 мкг/мл, *S. aureus* 906 – від 3,9 мкг/мл до 31,2 мкг/мл, *M. luteus* АТСС 4698 – від 7,8 мкг/мл до 31,2 мкг/мл, а *B. subtilis* АТСС 6633 – від 15,6 мкг/мл до 62,5 мкг/мл.

Отже, порівняння власних результатів із відомостями фахової літератури показало, що досліджені фосфонієві похідні нафталену мають у низці випадків антимікробну активність, що є вищою чи дорівнює такій у нових синтетичних фосфонієвих похідних. Однак у частині випадків вони показують слабку активність порівняно з новими синтетичними сполуками і препаратами, що використовуються у клініці. З одного боку, це показує перспективність нафталеновмісних фосфонієвих солей як антимікробних засобів (передусім щодо грамположитивних мікроорганізмів), з іншого, зумовлює потребу у продовженні пошуку нових представників фосфонієвих похідних нафталену з вираженішими антимікробними властивостями.

Висновки

1. Фосфонієві похідні нафталену мали високу антибактеріальну активність щодо грамположитивних мікроорганізмів; мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук

щодо грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, *B. cereus* ATCC 10 702) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл.

2. Нафталеновісні фосфонієві солі, які дослідили, характеризуються помірно антибактеріальною активністю щодо грамотригативних штамів мікроорганізмів, мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл; а також помірно антиканцерогенною активністю, мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук щодо *C. utilis* ЛІА-01 коливалися в межах від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл.

Перспективи подальших досліджень. Пошук нових антимікробних засобів серед фосфонієвих солей і їхніх похідних залишається перспективним. Необхідно продовжувати поглиблене дослідження нових фосфонієвих похідних нафталену як потенційних антибактеріальних чи антисептичних речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2018

Відомості про авторів:

Гуменна А. В., к. мед. н, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Яковичук Н. Д., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Дейнека С. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Гуменная А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ротарь Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Яковичук Н. Д., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Блиндер Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Дейнека С. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Humenna A. V., MD, PhD, Assistant, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Rotar D. V., MD, PhD, Assistant, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Yakovychuk N. D., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Deineka S. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Список літератури

- [1] Cassir N., Rolain, J. M., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Frontiers in Microbiology*. 2014. Vol. 5. P. 551.
- [2] Aziz A. M. The role of healthcare strategies in controlling antibiotic resistance. *British Journal of Nursing*. 2013. Vol. 22. Issue 18. P. 1066–1074.
- [3] Cully M. Antibacterial drugs: Redesigned antibiotic combats drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2014. Vol. 13. №4. C. 256.
- [4] Гуменна А. В. Хіміотерапевтична ефективність гетероциклічної фосфонієвої сполуки з піримідиновим циклом на моделі генералізованої стафілококової інфекції. *Актуальна інфектологія*. 2016. №1. С. 29–31.
- [5] Шевчук Н. М. Дослідження формування стійкості у стафілококів та ешерихій до антисептиків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013. Т. 17. №1. С. 33–36.
- [6] Desai Sh., Laddi U., Bennur R., Bennur Sh. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 52. Issue 8. P. 1176–1181.
- [7] Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / R. Tang et al. *Chemistry Central Journal*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 30.
- [8] Jacob H. J., Irshaid, F. I., Al-Soud Y. A. Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains. *Advanced Studies in Biology*. 2013. Vol. 5. Issue 6. P. 291–301.
- [9] Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22. Issue 7. P. 3134–3147.
- [10] Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest / B. S. Patil et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22. Issue 7. P. 3341–3349.
- [11] Листван В. М., Листван В. В., Малишевська А. В., Дейнека С. Є. Фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби. *Вісник Житомирського державного університету*. 2008. Вип. 41. С. 228–232.
- [12] Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. Issue 2. P. 3626–3655.
- [13] Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016. Vol. 6. Issue 2. P. 71–79.
- [14] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ МОЗ України URL.: <http://ua-info.biz/legal/baselw/ua-qmwjael/index.htm>
- [15] Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових конденсованих багатоядерних аренів / А. В. Гуменна та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2017. Т. 19. №3. С. 369–372.
- [16] Phosphonium salts with a dihydroxynaphthyl substituent: versatile synthesis and evaluation of antimicrobial activity / N. R. Khasiyatullina et al. *Mendeleev Communications*. 2017. Vol. 27. №2. P. 134–136.
- [17] Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity / M. V. Pugachev et al. *Bioorg Med Chem*. 2013. Vol. 21. Issue 23. P. 7330–7342.
- [18] Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine / M. V. Pugachev et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21. Issue 14. P. 4388–4395.
- [19] Gorbunova M. Novel guanidinium and phosphonium polysulfones: synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 5. Issue 1. P. 185–192.

References

- [1] Cassir N., Rolain, J. M., & Brouqui, P. (2014). A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Frontiers in Microbiology*, 5, 551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551
- [2] Aziz, A. M. (2013). The role of healthcare strategies in controlling antibiotic resistance. *British Journal of Nursing*, 22(18), 1066–1074. doi: 10.12968/bjon.2013.22.18.1066
- [3] Cully, M. (2014). Antibacterial drugs: Redesigned antibiotic combats drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(4), 256. doi: 10.1038/nrd4287
- [4] Humenna, A. V. (2016). Khimioterapevtichna efektyvnist heterotsyklichnoi fosfonievoi spolyky z pyrimidinovym tsyklom na modeli generalizovanoi stafilokokovoi infektsii [Chemotherapy efficiency

- of phosphonium heterocyclic compounds with pyrimidine cycle in models of generalized staph infection]. *Aktual'naya infektologiya*, 1, 29-31. [in Ukrainian].
- [5] Shevchuk, N. M. (2013). Doslidzhennia formuvannia stiiokosti u stafilokokiv ta esherykhii do antyseptykiv [Research of formation of resistance of staphylococci and escherichia to antiseptics]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 17(1), 33–36. [in Ukrainian].
- [6] Desai, Sh., Laddi, U., Bennur, R., & Bennur, Sh. (2013). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 52(8), 1176–1181.
- [7] Tang, R., Jin, L., Mou, C., Yin, J., Bai, S., Hu, D., et al. (2013). Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 30. doi: 10.1186/1752-153X-7-30
- [8] Jacob, H. J., Irshaid, F. I., & Al-Soud, Y. A. (2013). Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains. *Advanced Studies in Biology*, 5(6), 291–301. doi: <http://dx.doi.org/10.12988/asb.2013.3418>
- [9] Popiolek, Ł., Kosikowska, U., Mazur, L., Dobosz, M., & Malm, A. (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3134–3147. doi: 10.1007/s00044-012-0302-9
- [10] Patil, B. S., Krishnamurthy, G., Lokesh, M. R., Shashikumar, N. D., Naik, H., Lathe, P. R., & Ghate M. (2013). Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3341–3349. doi: 10.1007/s00044-012-0332-3
- [11] Listvan, V. M., Listvan, V. V., Malishevskaya, A. V., Deineka, S. Ye. (2008). Fosfonievi soli yak potentsiini antymikrobni zasoby [Phosphonium salts as a potential antimicrobial facilities]. *Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnogo universytetu*, 41, 228–232. [in Ukrainian].
- [12] Xue, Y., Xiao, H., & Zhang, Y. (2015). Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), 3626–3655. doi: 10.3390/ijms16023626
- [13] Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluation of antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005
- [14] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlivosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On approval of the methodological guidelines “Determination of microorganism sensitivity to antibacterial drugs”»]. Retrieved from <http://ua-info.biz/legal/baselw/ua-qmwjae/index.htm> [in Ukrainian].
- [15] Gumenna, A. V., Rotar, D. V., Dejneka, S. Ye., Yakovychuk, N. D., & Blinder, O. O. (2017). Pohlyblene vyvchennia spektra antymikrobnoi aktyvnosti riadu novykh kondensovanykh bahatoiadernykh areniv [Detailed studying of the spectrum of antimicrobial activity of several new condensed polynuclear arenes]. *Zaporozhye medical journal*, 19(3), 369–372. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100939
- [16] Khasiyatullina, N. R., Vazykhova, A. M., Mironov, V. F., Krivolapov, D. B., Voronina, Y. K., Voloshina, A. D., et al. (2017). Phosphonium salts with a dihydroxynaphthyl substituent: versatile synthesis and evaluation of antimicrobial activity. *Mendeleev Communications*, 27(2), 134–136. doi: 10.1016/j.mencom.2017.03.008
- [17] Pugachev, M. V., Shtyrlin, N. V., Sapozhnikov, S. V., Sysoeva, L. P., Iksanova, A. G., Nikitina, E. V., et al. (2013). Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity. *Bioorg Med Chem*, 21(23), 7330–7342. doi: 10.1016/j.bmc.2013.09.056
- [18] Pugachev, M. V., Shtyrlin, N. V., Sysoeva, L. P., Nikitina, E. V., Abdullin, T. I., Iksanova, A. G., et al. (2013). Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(14), 4388–4395. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.051
- [19] Gorbunova, M. (2013). Novel guanidinium and phosphonium polysulfones: synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(1), 185–192.

Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіафільтрації

Н. М. Степанова*^{1,A,C,D,E}, М. О. Колесник^{1,F}, В. В. Новаківський^{2,B,C,D}, О. М. Лобода^{1,B},
Л. М. Снісар^{1,B}, І. М. Шіфріс^{1,B}

¹ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ, ²Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», м. Черкаси

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

Ключові слова:

ниркова замісна терапія, гемодіафільтрація, анемія, серцевих скорочень частота, серцево-судинні хвороби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 346–354

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.3.169112

*E-mail:
nmstep@ukr.net

Ключевые слова:

почечная заместительная терапия, гемодиализация, анемия, сердечных сокращений частота, кардиоваскулярные болезни.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 346–354

Key words:

renal replacement therapy, hemodiafiltration, anemia, heart rate, cardiovascular diseases.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 346–354

Мета роботи – визначити вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються гемодіафільтрацією (ГДФ).

Матеріали та методи. Виконали проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження за участю 105 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V Д, які отримували лікування методом ГДФ. Пацієнтів поділили на 2 групи: які отримували ТАРЕ як мінімум 6 місяців та які не отримували ТАРЕ мінімум 6 місяців. Період спостереження – 3 роки.

Результати. За результатами дослідження визначено: пацієнти, які отримували ТАРЕ, мали більшу дозозалежну активність симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Чим вищим було переважання парасимпатичної ланки, тим нижчою була доза ТАРЕ. Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у 37 разів вище у разі застосування ТАРЕ 125 мкг/міс. і більше ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$).

Висновки. Застосування ТАРЕ у ГДФ-пацієнтів у дозі ≥ 125 мкг/міс. протягом 3 років підвищує кардіоваскулярний ризик у 10 разів. Індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня гемоглобіну суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Дозозависимое влияние активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия на вегетативную регуляцию сердечной деятельности и кардиоваскулярные события у больных, которые лечатся методом гемодиализации

Н. М. Степанова, Н. А. Колесник, В. В. Новаковский, Е. Н. Лобода, Л. Н. Снисарь, И. М. Шифрис

Цель работы – определить влияние активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA) на вегетативную регуляцию сердечной деятельности и кардиоваскулярные события у больных, которые лечатся методом гемодиализации (ГДФ).

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное многоцентровое исследование с участием 105 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V Д, которые лечатся методом ГДФ. Пациенты разделены на 2 группы: 1 группа получала CERA как минимум 6 месяцев до включения в исследование, 2 группа не получала CERA минимум 6 месяцев. Период наблюдения составил 3 года.

Результаты. В результате исследования установлено: пациенты, получавшие CERA, имели большую активность симпатического звена вегетативной нервной системы. Чем большим было преобладание парасимпатического звена, тем ниже была доза CERA. У ГДФ-пациентов, которые получали CERA в дозе 125 мкг/мес. и более, отношение шансов развития нефатальных кардиоваскулярных событий было в 37 раз большим ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$).

Выводы. Использование CERA у ГДФ-пациентов в дозе ≥ 125 мкг/мес. на протяжении 3 лет повышает кардиоваскулярный риск в 10 раз. Индивидуализированный подход к использованию минимальных доз CERA для достижения и поддержки целевого уровня гемоглобина существенно снизит риск развития нефатальных кардиоваскулярных осложнений у больных ХБП V: ГДФ.

Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration

N. M. Stepanova, M. O. Kolesnyk, V. V. Novakivskyi, O. M. Loboda, L. M. Snisar, I. M. Shifris

The purpose of the work was to determine the effect of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) on the autonomic regulation of cardiac activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration (HDF).

Materials and methods. A total of 105 stable chronic HDF patients were included in this prospective observational multicenter study. According to the CERA treatment, the patients were assigned to one of two groups: the 1st group ($n = 73$) received CERA

for at least 6 months and the 2nd one ($n = 32$) consisted of HDF patients without CERA treatment for at least 6 months. The observational period was 3 years.

Results. It was determined that the patients receiving CERA had a more potent dose-dependent activity of the sympathetic autonomic nervous system. The higher the parasympathetic tone predominance, the lower CERA dose was. The odds ratio for developing nonfatal cardiovascular events was 37 times higher in case of CERA more than $125 \mu\text{g}/\text{month}$ ($\chi^2 = 32.2$; $P < 0.0001$).

Conclusions. Thus, the results of this study have provided the preliminary evidence that the sympathetic ANS activity was greater in HDF patients receiving CERA and had a proportional dose-dependent nature. HDF patients with CERA treatment in a dose $\geq 125 \mu\text{g}/\text{month}$ had a significantly high risk of all cardiovascular events. Individual approach to low-dose CERA treatment in patients with CKD 5 and HDF could significantly reduce the risk of cardiovascular events.

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних подій у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) загалом і в пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) зокрема [1–4]. Завдяки координувальній діяльності симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС забезпечується оптимальна адаптація організму до змін внутрішнього та зовнішнього середовища [2,4], а порушення збалансованої активності ВНС, відоме як вегетативна дисфункція, спостерігають у понад 50 % пацієнтів, які лікуються діалізою нирковою замісною терапією (ДНЗТ), та є причиною смерті майже 25 % із них [5–7].

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) – сучасний, адекватний, потужний, неінвазивний метод кількісного оцінювання симпатичних і парасимпатичних функцій ВНС [1,8,9]. Визначенню ВСР у хворих на ХХН V Д присвячено чимало наукових досліджень, більшість з них свідчать про суттєві зміни показників ВСР та їхнє важливе прогностичне значення [8,10–13]. Так, продемонстровано чимале порушення вегетативної регуляції серцево-судинної функції у ГД-пацієнтів: гіперактивація симпатичної нервової системи позитивно корелювала зі швидкістю ультрафільтрації під час ГД та мала негативний зв'язок з Kt/V , що свідчило про вплив самої діалізоної сесії на параметри ВСР [11,13,14].

Он-лайн гемодіалізація (ГДФ), порівняно з ГД, має сприятливіший гемодинамічний профіль і вплив на варіабельність гемоглобіну, знижує частоту серцево-судинної смертності пацієнтів [15]. Поодинокі порівняльні дослідження ВСР свідчать про вірогідно кращий стан ВНС у пацієнтів, які лікуються ГДФ, порівняно з ГД [15,16]. Але, незважаючи на провідну роль анемії у розвитку серцево-судинної захворюваності та смертності ГД-пацієнтів, дослідженню взаємозв'язку ВСР з анемією у цієї категорії хворих присвячено лише поодинокі роботи [13,17,18]. Продемонстровано, що анемія асоційована з депресією низькочастотної потужності ВСР хворих на ГД [18], а лікування епоетином альфа поліпшувало показники часового аналізу ВСР [17]. Слід відзначити, що досліджень впливу еритропоетин-стимулювальних лікарських засобів (ЕСЗ) на ВСР у пацієнтів, які лікуються ГДФ, взагалі немає.

Зважаючи на накопичення доказів щодо плейотропних ефектів тривалого активатора рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) та негативного впливу гіперактивації симпатичної ланки ВНС на розвиток серцево-судинних подій і смертності ГД-пацієнтів, розуміння асоціацій між цими факторами та їхні потенційні механізми потребують продовження вивчення.

Мета роботи

Визначити вплив застосування ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих на ХХН V Д, які лікуються он-лайн гемодіалізацією.

Матеріали і методи дослідження

Виконали проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження за участю 105 хворих на ХХН V Д ст. з не-діабетичним ураженням нирок, які отримували лікування ГДФ у медичних центрах ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси та у м. Чернігів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ з травня 2013 р. до січня 2017 р.

Дослідження схвалено комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та здійснено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік понад 18 років;
- лікування ГДФ тричі на тиждень з такою ж прескрипцією не менше ніж 6 місяців;
- відсутність кардіоваскулярних подій в анамнезі на момент залучення;
- $\text{Kt}/\text{V} \geq 1,4$;
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- госпіталізація з будь-якої причини протягом місяця, що передувало дослідженню;
- наявність цукрового діабету, новоутворень будь-якої локалізації або активних системних захворювань;
- анемія, що зумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням;
- односторонній діаліз;
- використання тимчасового судинного доступу.

Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні в усіх хворих визначили вихідну ВСР. Серед обстежених було 58 (55,3 %) чоловіків і 47 (44,7 %) жінок. Вік хворих – від 24 до 78 років та у середньому становив $48,8 \pm 13,8$ року. Середня тривалість діалізоної терапії до включення в дослідження дорівнювала $49,2 [26,2–99,5]$ місяця. Більшість пацієнтів 89 (85 %) до переведення на ГДФ отримували лікування ГД.

Для визначення впливу ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності пацієнтів поділили на 2 групи: I група ($n = 73$) отримувала метоксиполетилтен глікіль-епоетин бета як мінімум 6 місяців до включення у дослідження; пацієнтам II групи ($n = 32$) ТАРЕ не

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХХН V Д ст.: ГДФ		p
	I група (n = 73)	II група (n = 32)	
Стать ч/ж, %	45/55	55/45	0,28
Вік, роки	52,6 ± 8,2	39,5 ± 6,2	0,07
eKt/V	1,58 ± 0,27	1,48 ± 0,13	0,29
Суха вага, кг	69,4 ± 9,5	71,3 ± 6,1	0,7
Uг до діалізу, ммоль/л	21,9 ± 5,8	18,9 ± 4,1	0,15
Hb, г/л	111,4 ± 6,8	112,2 ± 3,4	0,8
Феритин, мкг/л	697,0 [410,6–725,0]	733,0 [415,0–801,0]	0,76
Сатурація трансферину, %	38,2 ± 19,2	30,4 ± 13,5	0,26
Доза ТАРЕ, мкг/міс.	44,95 [16,70–72,40]		
Альбумін, г/л	41,7 ± 3,0	45,6 ± 4,1	0,06
Uг до діалізу, ммоль/л	21,9 ± 5,8	18,9 ± 4,2	0,15
СРП, г/л	6,6 ± 3,7	6,85 ± 3,1	0,87
Холестерин, г/л	4,9 ± 1,5	5,09 ± 0,70	0,77
iПТГ, пг/мл	527,4 [380,0–750,0]	599,4 [390,0–810,0]	0,8
P, ммоль/л	1,72 ± 0,50	2,10 ± 0,16	0,02

Таблиця 2. Глосарій показників ВСР (адаптовано з [3,20])

Показники ВСР		Фізіологічна інтерпретація
Часові		
SDNN (мс ²)	Сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR	Показує як довгострокові, так і короткострокові коливання ВСР, тобто є сумарним показником ВСР; зниження показника свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС та є предиктором раптової серцевої смертності
RMSSD (мс ²)	Квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів	Маркер активності парасимпатичної ланки серцевої регуляції
rNN50 (%)	Відсоток пар послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс	Показник ступеня переважання активності парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною
CV (%)	Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів, розраховується за формулою: CV = SDNN / RRNN × 100 %	Нормований показник сумарного ефекту регуляції
Спектральні (частотні)		
TP (мс ²)	Загальна потужність спектра ВСР	Ступінь потужності впливів нейрогуморальної регуляції
LF (%)	Потужність спектра середньочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,05 Гц до 0,15 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності вазомоторного центру; відображає переважно активність симпатичної та частково парасимпатичної ланок регуляції ВНС
VLF (%)	Потужність спектра низькочастотної компоненти ВСР у діапазоні, що нижчий від 0,05 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності симпатичної ланки регуляції ВНС, також показує систему терморегуляції, вазомоторну функцію та активність ренін-ангіотензинової системи; є чутливим індикатором керування метаболічними процесами, що показує енергодефіцитні стани
HF (%)	Потужність спектра високочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,16 Гц до 0,40 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції; при значеннях потужності ≥50 % від сумарної потужності спектра констатували домінування парасимпатичних впливів на ССС
LF/HF	Співвідношення низько- і високочастотних компонентів	Показує баланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної системи

призначали протягом щонайменше 6 місяців. Вік, стать і клінічна характеристика залучених у дослідження пацієнтів наведені в таблиці 1.

Для ГДФ використовували апарати Fresenius 4008S із блоками гемодіалізації online та 5008S та діалізоторами FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, ФРН. Швидкість потоку крові становила 300–400 мл/хв, швидкість потоку

діалізату – 500–800 мл/хв. Об'єм субституції дорівнював 19–24 літри за процедуру. Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження – 25–50 МО/кг, підтримувальна – 10–25 МО/кг/год).

Після кожної діалітичної сесії визначали spKt/V за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двоуполовий Kt/V за Daugirdas (DPVV Kt/V). Лабораторні дослідження виконували відповідно до протоколів лікування хворих на ХХН V ГД (наказ МОЗ України № 89 від 11 лютого 2016 р.).

Лікування анемії здійснювали за клінічним протоколом вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», що затверджений наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 р. [19].

ТАРЕ призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. У разі підвищення рівня Hb менше ніж 10 г/л за місяць, дозу ТАРЕ збільшували на 50 %. При підвищенні рівня Hb понад 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшували на 50 %. У випадку перевищення цільових рівнів Hb ТАРЕ скасовували до зниження його рівня менше ніж 120 г/л. Після досягнення цільового рівня Hb (фаза корекції) пацієнти переходили в підтримувальну фазу лікування анемії. Середня тривалість лікування ТАРЕ становила 44,2 [36,9–69,6] місяця.

Лікування артеріальної гіпертензії виконували стабільно, застосовуючи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), селективних β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, альфа-адреноблокаторів. Лікування мінерально-кісткових порушень здійснювали із застосуванням кальцієвмісних і кальцієневмісних фосфат біндерів, вітаміну D, паратиреоїдктомії.

ВСР визначали за стандартами Робочої групи Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології на багатофункціональному комплексі для нейрофізіологічних досліджень Нейрон-Спектр-4/ВП, програма аналізу «Полі-спектр». Виконували фоновий запис ЕКГ, оцінювали параметри спектрального та часового аналізу. Термінологію та скорочення показників ВСР, що використані в дослідженні, наведено в таблиці 2.

Отримані результати ВСР пацієнтів, які лікуються ГДФ, порівнювали з аналогічними показниками 15 умовно здорових осіб. Досліджувані групи не відрізнялись за статтю та віком. Так, чоловіків було 58/105 (55,3 %) серед обстежених хворих на ХХН V Д ст.: ГДФ та 8/15 (53,3 %) у групі контролю (χ² = 0,02; p = 0,88). Середній вік становив 48,8 ± 13,8 проти 41,7 ± 12,1 року, відповідно (p = 0,06).

Період спостереження дорівнював 3 роки. Кінцевою точкою дослідження були серйозні серцево-судинні події: госпіталізація через нестабільну або стабільну стенокардію, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт або транзиторна ішемічна атака, вперше діагностована серцева недостатність, у тому числі декомпенсована.

Як предиктори розвитку кардіоваскулярних подій розглядали вихідний рівень показників ВСР, співвідносячи їх з дозами ТАРЕ: низькою (25–75 мкг/міс.), середньою (76–124 мкг/міс.) та високою (≥125 мкг/міс.). Усі коваріати визначені до дати індексу.

Таблиця 3. Показники фонового запису ВСР хворих, які лікуються ГДФ, залежно від застосування ТАРЕ, Ме [Q25-Q75]

Показник ВСР, одиниці вимірювання	Умовно здорові (n = 15)	Хворі на ХХН V д ст.: ГДФ		p*, (Mann-Whitney)
		I група (n = 73)	II група (n = 32)	
SDNN, мс ²	58 [42–71]	25 [20–36]	42 [21–43]	<0,0001/0,05
pNN50, %	24 [10–50,5]	3,5 [1,05–3,7]	3,9 [3,6–9,5]	<0,0001/0,04
RMSSD, мс ²	50 [44,9–56]	21 [15,4–42]	33 [19–41]	<0,0001/0,26
CV, %	5,08 [3–9,9]	3,1 [2,4–5,09]	6,94 [4,7–32,6]	0,0015/0,0001
TP, мс ²	3790 [2927–4711]	901 [631–1417]	1999 [590–2397]	<0,0001/0,03
HF, %	39 [31–59]	14,7 [7,2–31]	43,2 [7,1–44]	0,0002/0,15
LF, %	32 [26–45]	22,6 [12,9–34,5]	35,7 [17,7–36]	0,001/0,1
VLF, %	32 [29–40]	47,1 [26,7–70,1]	23 [20,3–75,2]	0,003/0,48
LF/HF	0,83 [0,58–0,94]	2,52 [1,46–3,49]	0,82 [0,81–2,48]	<0,0001/0,006

*: p у порівнянні показників ВСР умовно здорових донорів і пацієнтів I групи/II групи.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми «MedCalc» (версія програми 18,6; безстрокова індивідуальна ліцензія з постійним оновленням), враховуючи перевірку показників на нормальний розподіл із використанням критерію Колмогорова–Смирнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) і середнє квадратичне відхилення (SD); для їхнього порівняння використовували критерій Стюдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25;Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна–Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара.

Дозозалежність гіперактивації симпатичної ланки ВНС оцінювали, використовуючи пробіт-регресію. Лінійна залежність досліджуваних показників показана як регресійна пряма з 95 % довірчим інтервалом (CI). Кореляційний аналіз виконали за непараметричним критерієм Спірмена (ρ). Відношення шансів (OR) і 95 % довірчі інтервали (CI) розраховували, використовуючи логістичну регресію.

Криві виживання будували за методом Каплан–Мейєра з розрахунком відношення ризиків (HR) розвитку кардіоваскулярних подій протягом 36 місяців. Порівняння оцінювали за допомогою лог-рангового критерію.

Прогностичне значення застосування доз ТАРЕ для розвитку серцево-судинних подій оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса) [21].

Результати

Усі показники часового та спектрального аналізу ВСР хворих I групи вірогідно відрізнялися від умовно здорових донорів (табл. 3).

Аналіз часових параметрів ритмограми пацієнтів I групи порівняно з показниками хворих II групи виявив вірогідне зниження SDNN і RMSSD, які показують фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність (табл. 3).

Сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був вірогідно зниженим у хворих I групи порівняно з показниками контролю ($p = 0,0015$) та даними пацієнтів II групи ($p = 0,0001$). Найнижче значення CV у пацієнтів, які отримували

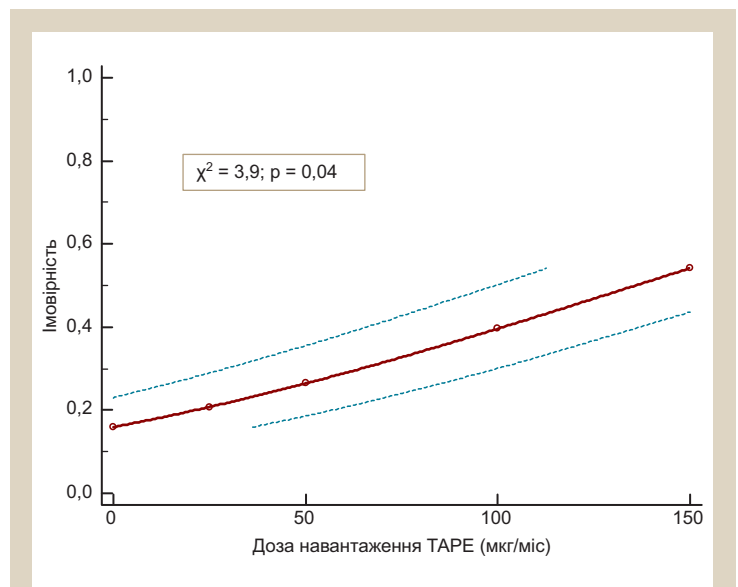


Рис. 1. Графік дозозалежної імовірності підвищення активності симпатичної регуляції ВНС у разі застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V: ГДФ.

ТАРЕ, зумовлене гіперактивацією симпатичної регуляції, що призводить до майже повного пригнічення автономного контура.

Крім того, у разі застосування ТАРЕ спостерігали найбільш виражене зниження загальної потужності нейрогуморальної регуляції (TP) порівняно з контролем ($p < 0,0001$) та пацієнтами II групи ($p = 0,03$), що свідчило про зниження сумарного впливу усіх спектральних компонентів на синусовий ритм. Вірогідне підвищення коефіцієнта LF/HF порівняно як із показниками умовно здорових донорів ($p < 0,0001$), так і з даними хворих, які не отримували ТАРЕ ($p = 0,006$) свідчить про переважання симпатичного тону над парасимпатичним (табл. 3).

Отже, пацієнти, які отримують ТАРЕ, мають більшу активність симпатичної ланки ВНС. До того ж встановили дозозалежний вплив ТАРЕ на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: коефіцієнт регресійної моделі $b = 0,007 \pm 0,003$; Wald = 3,87; $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,04$ (рис. 1). Тобто, чим більша доза ТАРЕ застосована під час титрування для досягнення цільового рівня гемоглобіну, тим вищою була симпатична гіперактивність.

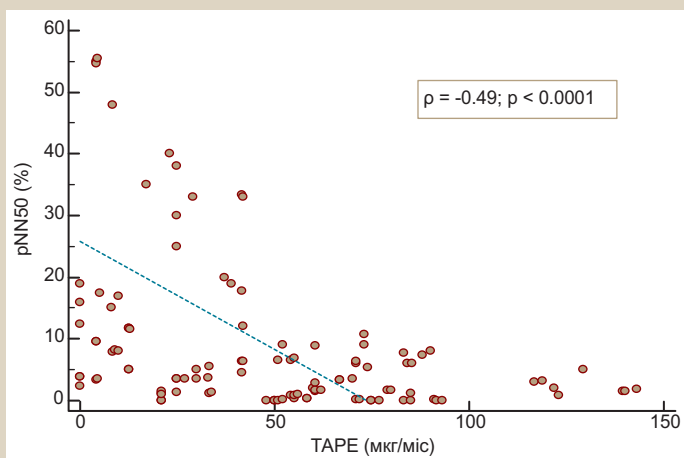


Рис. 2. Кореляційний зв'язок підтримувальної дози TAPE з pNN50.

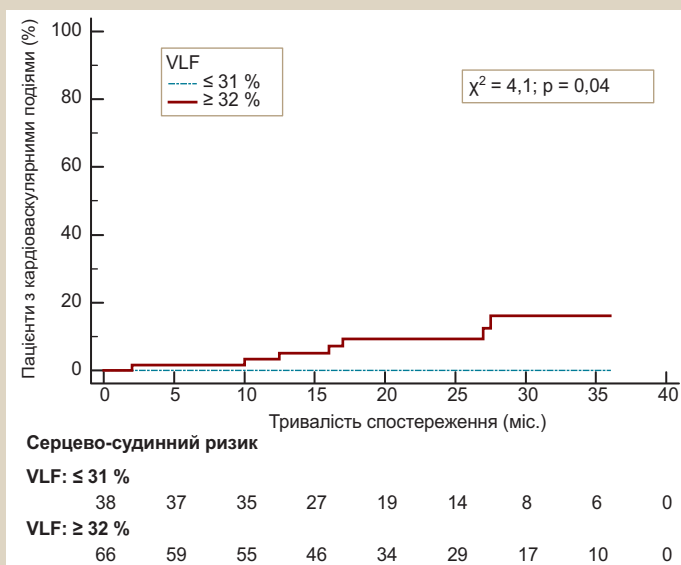


Рис. 3. Трирічний ризик кардіоваскулярних подій у ГДФ-пацієнтів залежно від вихідного стану активності симпатичної ланки ВНС.

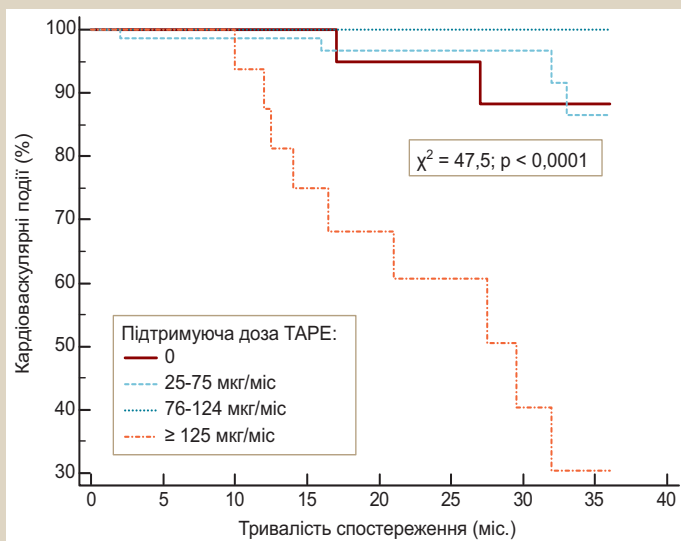


Рис. 4. Трирічний ризик розвитку кардіоваскулярних подій залежно від застосованої підтримувальної дози TAPE для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів.

Таблиця 4. HR серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримувальної дози TAPE

Доза TAPE	HR (95 % CI)
0	1,2 (0,3–5,3)
25–75 мкг/міс.	0,7 (0,1–3,4)
76–124 мкг/міс.	–
≥ 125 мкг/міс.	10,3 (1,6–64,3)

Підтримувальна доза TAPE мала зворотній кореляційний зв'язок із показником pNN50: чим вищим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим нижчою була необхідна доза TAPE (рис. 2).

Надалі проаналізували вплив вихідного стану ВНС та дози TAPE на розвиток нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих, які лікуються ГДФ.

За даними 3-річного спостереження, зареєстровано 17 (16,2 %) нефатальних кардіоваскулярних подій: 5 (29,4 %) гострих порушень мозкового кровообігу / транзиторних ішемічних атак, 5 (29,4 %) випадків уперше діагностованої ішемічної хвороби серця, 4 (23,5 %) інфаркти міокарда, 3 (27 %) епізоди серцевої недостатності, зокрема й декомпенсованої.

Встановлено, що ризик виникнення кардіоваскулярних подій вірогідно залежав від активності симпатичної ланки ВНС за показником VLF. Так, у пацієнтів зі значенням VLF понад 32 % (відповідно до середніх показників фонового запису ВСП умовно здорових волонтерів) спостерігали вірогідно більшу частоту серцево-судинних подій протягом усього періоду лікування; найвищий ризик констатовано з 35 до 70 місяця лікування ГДФ: $\chi^2 = 4,1; p = 0,04$ (рис. 3).

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановили вірогідний вплив високої дози TAPE (≥ 125 мкг/міс.) на розвиток серцево-судинних подій ($b = 0,99 \pm 0,31; Wald = 10; \chi^2 = 10,9; p = 0,001$).

Криві 3-річного ризику розвитку кардіоваскулярних подій залежно від застосованої підтримувальної дози TAPE для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів наведені на рис. 4.

Відношення ризику серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримувальної дози TAPE протягом 3 років спостереження наведено у таблиці 4 ($\chi^2 = 47,4; p < 0,0001$).

Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у разі застосування TAPE понад 125 мкг/міс є у 37 разів вищим, ніж при використанні низьких і середніх доз TAPE: OR = 37,2 (95 % CI 9,97–138,4), $\chi^2 = 32,2; p < 0,0001$.

Обговорення

Кардіоваскулярні ускладнення є основною причиною смертності хворих, які лікуються НЗТ [22]. Підвищена активність СНС була визнана важливим патогенетичним механізмом серцево-судинних ускладнень у хворих на діалізі (підвищення артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) серця, ішемія, тощо) [20,21,23]. Анемія також асоційована з гіпертрофією та дилатацією ЛШ серця протягом першого року діалітичної терапії [9,25]. Крім того, є припущення, що анемія у ГДФ-пацієнтів

стимулює симпатичну нервову діяльність через периферичну гіпоксію [22,25].

У декількох нерандомізованих клінічних дослідженнях продемонстровано регрес гіпертрофії ЛШ та зменшення розміру ішемії після корекції анемії за допомогою ЕСЗ [24,26,27]. Однак проспективні рандомізовані дослідження не виявили жодних доказів того, що лікування ЕСЗ може знизити кардіоваскулярні події в діалізній популяції хворих [27]. Так, Foley et al. не вдалося продемонструвати регресію ЛШ після нормалізації рівня гемоглобіну, використовуючи ЕСЗ у хворих на ГД [28]. До того ж кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів із ХХН, включаючи дослідження CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) [29], CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) [30] та TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) [31], показали підвищення ризику смерті та кардіоваскулярних подій у разі корекції гемоглобіну понад 120–130 г/л.

Встановлено, що еритропоетин-резистентність також підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій: високі дози ЕСЗ асоціюються з негативним впливом на артеріальний тиск, ендотелій і систему коагуляції [9,13,32].

Є незначна кількість робіт, що присвячені впливу ЕСЗ на ВСР у пацієнтів, які лікуються методом ГД. Більшість із них демонструє відсутність зниження симпатичної гіперактивності на тлі використання ЕСЗ навіть після коригування потенційних факторів ризику, включаючи ішемію, масу та фракцію викиду ЛШ, діастолічну дисфункцію [33–36].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження за участю хворих на ХХН V Д, які лікуються ГДФ. Важливе завдання дослідження – визначення ефекту корекції анемії з застосуванням ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності хворих. Встановлено, що нормалізація концентрації гемоглобіну не покращувала симпатичну нервову вазоконстрикторну активність у стані спокою ГДФ-пацієнтів, що відповідає результатам названих досліджень. Часові та спектральні показники ВСР, які свідчать про симпатичну гіперактивність, вірогідно відрізнялися від таких у пацієнтів, які не отримували ТАРЕ. Відсутність зниження симпатичної активності, незважаючи на поліпшення сатурації після корекції анемії, може бути зумовлена стимуляцією аферентного впливу на нирки та рефлекторною активацією еферентної симпатичної відповіді [22,37].

Докази небезпечних ефектів високих доз ЕСЗ вперше з'явилися у 2006 р., що і стало причиною перегляду цільового рівня гемоглобіну [38,39]. Результати нашого дослідження демонструють вірогідну відмінність серцево-судинної виживаності залежно від дози ТАРЕ. Виявили, що тривале використання високих доз ТАРЕ (≥ 125 мкг/міс.) протягом 3 років призводить до підвищення нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих, які лікуються ГДФ. На нашу думку, мінімізація дози еритропоетину може покращити виживаність та скоротити частоту госпіталізацій із приводу серцево-судинних ускладнень.

Суттєвим обмеженням здійсненого дослідження є відсутність динамічного спостереження показників ВСР до початку лікування ТАРЕ, що унеможлиблює остаточну інтерпретацію отриманих результатів. Крім того, не

враховували можливий вплив на серцево-судинні події інших факторів ризику (порушення ліпідного та фосфорно-кальцієвого обміну, недостатність харчування тощо).

Висновки

1. Аналіз показників фонових запису ВСР у ГДФ-пацієнтів демонструє вірогідно більшу потужність активності симпатичної ланки ВНС та майже повне пригнічення автономного контура у разі застосування ТАРЕ.

2. ТАРЕ дозозалежно впливає на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: чим більша доза ЕСЗ застосована під час фази корекції, тим вищою була симпатична гіперактивність.

3. Величина підтримувальної дози ТАРЕ мала зворотний кореляційний зв'язок із показником рNN50: чим більшим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим меншою була необхідна доза ТАРЕ.

4. У пацієнтів із гіперактивацією симпатичної ланки ВНС за показником VLF спостерігали вірогідно більшу частоту серцево-судинних подій протягом 3-річного періоду спостереження;

5. Застосування ТАРЕ в дозі ≥ 125 мкг/міс. протягом 3 років підвищує кардіоваскулярний ризик у 10 разів; відношення шансів розвитку нефатальних серцево-судинних подій є у 37 разів вищим.

6. Індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня гемоглобіну суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Перспективи подальших досліджень. Проспективні дослідження показників ВСР у динаміці лікування ТАРЕ, враховуючи вплив на серцево-судинні події всіх можливих факторів ризику, дадуть змогу остаточно визначити адекватну дозу ТАРЕ та зменшити кардіоваскулярні події у хворих на ХХН V: ГДФ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.09.2018

Відомості про авторів:

Степанова Н. М., д-р мед. наук, старший наук. співробітник, зав. відділу нефрології та діалізу, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, заслужений лікар України.
ORCID ID: 0000-0002-1070-3602

Колесник М. О., чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.
ORCID ID: 0000-0001-6658-3729

Новаківський В. В., головний лікар медичного центру ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», м. Черкаси.

Лобода О. М., канд. мед. наук, старший наук. співробітник відділу еферентних технологій, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Снісар Л. М., канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу нефрології та діалізу, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.
Шіфріс І. М., канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу еферентних технологій, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Степанова Н. М., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом нефрологии и диализа, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, заслуженный врач Украины.
Колесник Н. А., чл.-кор. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Новоковский В. В., главный врач медицинского центра ООО «Фрезениус медикал Кер Украина», г. Черкассы.
Лобода Е. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эферентных технологий, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.
Снисарь Л. Н., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии и диализа, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.
Шифрис И. М., ведущий научный сотрудник отдела эферентных технологий, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Stepanova N. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Department of Nephrology and Dialysis, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Honored Doctor of Ukraine.
Kolesnyk M. O., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.
Novakivskiy V. V., MD, Head Doctor of the Medical Center LLC "Fresenius Medical Care Ukraine", Cherkasy, Ukraine.
Loboda O. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Efferent Technologies, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
Snisar L. M., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Nephrology and Dialysis, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
Shifris I. M., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Efferent Technologies, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases / A. Haensel et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33. Issue 10. P. 1305–1312.
- Schlaich M. P. Sympathetic Activation in Chronic Kidney Disease: Out of the Shadow. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. Issue 4. P. 683–685.
- Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis / O. Orihuela et al. *Perit Dial Int*. 2014. Vol. 34. Issue 1. P. 57–63.
- Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? / P. Stenvinkel et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. Vol. 3. Issue 2. P. 505–521.
- Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization / D. J. Brotman et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. Issue 9. P. 1560–1570.
- Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease—a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients / B. Chrapko et al. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014. Vol. 17. Issue 2. P. 75–82.
- Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients / M. S. Demirci et al. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011. Vol. 26. Issue 5. P. 1708–1716.
- Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease / P. Chandra et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. Issue 2. P. 700–709.
- Provatopoulou S. T., Ziroyannis P. N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia*. 2011. Vol. 15. Issue 2. P. 109–115.
- Лобода О. М., Дудар І. О., Гончар Ю. І. Варіабельність серцевого ритму у хворих, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. №2(38). С. 37–39.
- John S. G., Selby N. M., McIntyre C. W. Effects of peritoneal dialysis fluid biocompatibility on baroreflex sensitivity. *Kidney Int Suppl*. 2008. Vol. 108. P. S119–124.
- Abnormal nocturnal heart rate variability response among chronic kidney disease and dialysis patients during wakefulness and sleep / M-E. Roumelioti et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25. Issue 11. P. 3733–3741.
- Heart Rate Variability in Peritoneal Dialysis Patients: What Is the Role of Residual Renal Function? / W. Tang et al. *Blood Purif*. 2012. Vol. 34. Issue 1. P. 58–66.
- Usefulness of measurement of heart rate variability by holter ECG in hemodialysis patients / N. Kida et al. *BMC Nephrology*. 2017. Vol. 18 P. 8.
- Heart rate variability in patients with chronic kidney disease st. III-IV / O. M. Loboda et al. *Сборник тезисов III Конгресса нефрологов новых независимых государств*, 25–27 сентября 2014 г. Тбилиси. 2014. С. 63–65.
- The effect of on-line hemodiafiltration on heart rate variability in end-stage renal disease / K. W. Park et al. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2013. Vol. 32. Issue 3. P. 127–133.
- Ferrario, M., Moissi, U., Garzotto, F., Cruz, D. N., Clementi, A., Brendolan, A., et al. (2014). Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrology*, 15, 26.
- Lutfi M. F. Effects of Hemoglobin Concentration on Heart Rate Variability. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPR)*. 2011. Vol. 2. Issue 5. P. 127–131.
- Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД стадії. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах та уніфіковані клінічні протоколи / М. О. Колесник та ін. Київ: Поліграф плюс, 2016. 228 с.
- Early trends from the Study to Evaluate the Prospective Payment System Impact on Small Dialysis Organizations (STEPPS) / S. M. Brunelli et al. *Am J Kidney Dis*. 2013. Vol. 61. P. 947–956.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиасфера, 2003. 312 с.
- Halliwel J. R., Minson C. T. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Appl Physiol*. 2002. Vol. 93. P. 857–864.
- Impact of Continuous Erythropoietin Receptor Activator on Selected Biomarkers of Cardiovascular Disease and Left Ventricle Structure and Function in Chronic Kidney Disease / P. Bartnicki et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. Issue 4. P. 1–9.
- Chronic Treatment With an Erythropoietin Receptor Ligand Prevents Chronic Kidney Disease–Induced Enlargement of Myocardial Infarct Size / K. Nishizawa et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 68. Issue 3. P. 697–706.
- ESHOL Study Group: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients / F. Maduell et al. *J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 24. Issue 3. P. 487–497.
- Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease / L. Martinez-Vea et al. *Clinical Nephrology*. 2012. Vol. 77. Issue 3. P. 171–181.
- Schmid H., Schiff H., Lederer S. R. Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011. Vol. 20. Issue 5. P. 465–470.
- Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy / R. N. Foley et al. *Kidney International*. 2000. Vol. 58. Issue 3. P. 1325–1335.
- Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 17. Issue 12. Suppl 3. P. 262–266.
- Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease / A. K. Singh et al. *Engl J Med*. 2006. Vol. 355. Issue 20. P. 2085–2098.
- Rationale—Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease / T. C. Mix et al. *Am Heart J*. 2005. Vol. 149. Issue 3. P. 408–413.
- Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia / T. B. Drüeke et al. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 355. Issue 20. P. 2071–2084.
- The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? / S. A. J. Timmer et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2009. Vol. 15. Issue 4. P. 353–361.

- [34] Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients / H. Frank et al. *Kidney International*. 2004. Vol. 66. Issue 2. P. 832–840.
- [35] Pacyk G. L., Grzeszczak W. The effect of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) on the autonomic nervous system in patients hemodialyzed for chronic kidney failure. *Pol Arch Med Wewn*. 1997. Vol. 97. Issue 1. P. 22–29.
- [36] A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M. A. Pfeffer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361. Issue 21. P. 2019–2032.
- [37] Stojcheva-Taneva O. O., Polenakovic M. H. Autonomic neuropathy in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*. 1996. Vol. 19. Issue 10. P. 574–577.
- [38] Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / I. Battipaglia et al. *Circ J*. 2012. Vol. 76. Issue 3. P. 618–623.
- [39] The Study of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Different Blood Pressure Types in Euvolemic Peritoneal Dialysis Patients / J. Pei et al. *Renal Failure*. 2012. Vol. 34. Issue 6. P. 722–726.
- [16] Park, K. W., Kyun Bae, S., Lee, B., Hun Baek, J., Woo Park, J., Jin Moon, S., & Yoon, S. Y. (2013). The effect of on-line hemodiafiltration on heart rate variability in end-stage renal disease. *Kidney Research and Clinical Practice*, 32(3), 127–133. doi: 10.1016/j.krcp.2013.06.002
- [17] Ferrario, M., Moissl, U., Garzotto, F., Cruz, D. N., Clementi, A., Brendolan, A., et al. (2014). Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrology*, 15, 26. http://doi.org/10.1186/1471-2369-15-26
- [18] Lutfi, M. F. (2011). Effects of Hemoglobin Concentration on Heart Rate Variability *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 2(5), 127–131.
- [19] Kolesnyk, M. O., Dudar, I. O., Stepanova, N. M., Honchar, Yu. I., Shifris, I. M., & Loboda, O. M. (2016). *Likuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V HD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly [Treatment of patients with chronic kidney disease V stage. Adapted clinical guideline based on evidence and unified clinical protocols]*. Kyiv: Polihraf plus. [in Ukrainian].
- [20] Brunelli, S. M., Monda, K. L., Burkart, J. M., Gitlin, M., Neumann, P. J., Park, G. S., et al. (2013). Early Trends From the Study to Evaluate the Prospective Payment System Impact on Small Dialysis Organizations (STEPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 61(6), 947–956. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.040
- [21] Rebrova, O. Yu. (2003). *Statisticheskij analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: Mediasfera. [in Russian].
- [22] Halliwell, J. R., & Minson, C. T. (2002). Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Appl Physiol*, 93, 857–864. doi: 10.1152/japophysiol.01103.2001
- [23] Bartnicki, P., Rysz, J., Franczyk, B., Baj, Z., & Majewska, E. (2016). Impact of Continuous Erythropoietin Receptor Activator on Selected Biomarkers of Cardiovascular Disease and Left Ventricle Structure and Function in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(4), 1–9. doi: 10.1155/2016/9879615
- [24] Nishizawa, K., Yano, T., Tanno, M., Miki, T., Kuno, A., Tobisawa, T., et al. (2016). Chronic Treatment With an Erythropoietin Receptor Ligand Prevents Chronic Kidney Disease–Induced Enlargement of Myocardial Infarct Size. *Hypertension*, 68(3), 697–706. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07480
- [25] Maduell, F., Moreso, F., Pons, M., Ramos, R., Mora-Macià, J., Carreras, J., et al. (2013). High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), 487–497. doi: 10.1681/ASN.2012080875
- [26] Martínez-Veja, A., Marcos, L., Bardají, A., Romeu, M., Gutiérrez, C., García, C., et al. (2012). Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*, 77(3), 171–181. doi: 10.5414/CN107309
- [27] Schmid, H., Schiffl, H., & Lederer, S. R. (2011). Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(5), 465–470. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283497057
- [28] Foley, R. N., Parfrey, P. S., Morgan, J., Barré, P. E., Campbell, P., Cartier, P., et al. (2000). Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney International*, 58(3), 1325–1335. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00289.x
- [29] Locatelli, F., Del Vecchio, L., & Pozzoni, P. (2006). Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*, 17(12 Suppl 3), S262-6. doi: 10.1681/ASN.2006080924
- [30] Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., & Reddan, D. (2006). Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *Engl J Med*, 355(20), 2085–2098. doi: 10.1056/NEJMoa065485
- [31] Mix, T. C., Brenner, R. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., Ivanovich, P., Levey, A. S., et al. (2005). Rationale–Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 149(3), 408–13. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.047
- [32] Drüeke, T., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K.-U., Macdougall, L. C., Tsakiris, D., et al. (2006). Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *The New England Journal of Medicine*, 355(20), 2071–2084. doi: 10.1056/NEJMoa062276
- [33] Timmer, S., Boer, K., Knaepen, P., Götte, M., & Rossum, V. (2009). The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? *Journal of Cardiac Failure*, 15(4), 353–61. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.024

- [34] Frank, H., Heusser, K., Höffken, B., Huber, P., Schmieder, R. E., & Schobel, H. P. (2004). Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney International*, 66(2), 832–840. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00810.x
- [35] Pacyk, G. L., & Grzeszczak, W. (1997). The effect of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) on the autonomic nervous system in patients hemodialyzed for chronic kidney failure. *Pol Arch Med Wewn*, 97(1), 22–29.
- [36] Pfeffer, M. A., Burdmann, E. A., Chen, C-Y., Cooper, M. T., Zeeuw, D., Eckardt, K. U., et al. (2009). A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 361(21), 2019–2032. doi: 10.1056/NEJMoa0907845
- [37] Stojcheva-Taneva, O. O., & Polenakovic, M. H. (1996). Autonomic neuropathy in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*, 19(10), 574–577.
- [38] Battipaglia, I., Scalone, G., Macchione, A., Pinnacchio, G., Laurito, M., Milo, M., et al. (2012). Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Journal*, 76(3), 618–623.
- [39] Pei, J., Tang, W., Li, L-X., Su, C-Y., & Wang T. (2012). The Study of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Different Blood Pressure Types in Euvolemic Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure*, 34(6), 722–726. doi: 10.3109/0886022X.2012.681589

Рентгенендоваскулярна деструкція надниркових залоз у лікуванні первинного гіперальдостеронізму

А. О. Никоненко*^{1,F}, О. О. Подлужний^{1,E}, І. В. Зубрик^{1,A,B,C,D}, І. В. Русанов^{2,E},
А. Л. Макаренков^{1,E}

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 статті; F – остаточне затвердження статті

У XXI столітті інтервенційна радіологія швидко розвивається в хірургічному лікуванні ендокринної патології надниркових залоз. До введення К. Hiramatsu у 1981 р. розрахунку альдостерон-ренинового співвідношення як скринінгового тесту первинний гіперальдостеронізм вважали малопоширеною патологією. Надалі вивчення захворювання отримало нові дані щодо його поширеності – від 5 % до 10 % серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою та понад 20 % хворих на рефрактерну гіпертензію. В Україні частка первинного гіперальдостеронізму у структурі хворих на рефрактерну артеріальну гіпертензію становить 1,2 %.

Мета роботи – оцінити ефективність рентгенендоваскулярної деструкції надниркової залози (РЕВДН) у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом (ПГА).

Матеріали та методи. За період із 2014 р. до липня 2018 р. у клініці госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету обстежили та пролікували 132 пацієнти з патологією надниркових залоз. Оперативне лікування з приводу первинного гіперальдостеронізму виконали 38 хворим, серед них за допомогою рентгенендоваскулярної деструкції надниркової залози – 15 особам. Жінок було 10 (66,7 %), чоловіків – 5 (33,3 %). Середній вік – 49,4 ± 14,9 року. За даними КТ (МРТ), анатомія новоутворень надниркових залоз мала таку локалізацію: лівобічна – 11 (73,3 %) пацієнтів, правобічна – 1 (6,7 %), двобічна – 3 (20,0 %). Середній розмір об'ємних утворень надниркових залоз становив 9,0 (6,3–10,0) мм. У діагностиці ПГА керувалися клінічними практичними рекомендаціями з діагностики та лікування ПГА (Clinical Practical Guideline – The Management of Primary Aldosteronism, 2016). Під час рентгенендоваскулярного хірургічного лікування хворих на ПГА деструкцію правої надниркової залози виконали 3 (20 %) пацієнтам, лівої – 12 (80 %). Результати оперативного лікування оцінювали за стандартними критеріями та клініко-біохімічними критеріями PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes), а також за показниками ехокардіоскопії.

Результати. Час проведення РЕВДН – 36,6 ± 6,0 хвилини. Конверсій, післяопераційних ускладнень, летальних випадків не було. Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі – 9 (7–12) днів. Порівняльний аналіз результатів оперативного лікування показав статистично вірогідне зниження показників САТ, ДАТ, альдостерону ($p < 0,05$). За даними контрольної КТ, що виконана після лікування, у 2 (13,3 %) пацієнтів виявили аденоми контрлатеральних надниркових залоз. Однак клініко-лабораторна діагностика не показала їхню гормональну активність. За критеріями PASO, повний біохімічний ефект був у 73,3 %, повний клінічний – у 66,7 %, частковий біохімічний ефект – у 20,0 %, частковий клінічний ефект – у 26,6 % хворих; у 6,7 % біохімічний і клінічний ефекти відсутні.

Висновки. Інтервенційні методи хірургічного лікування патології надниркових залоз є повноцінною альтернативою ендоскопічним методам оперативного лікування при дотриманні показань до застосування. Використання рентгенендоваскулярної деструкції надниркової залози в пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом демонструє статистично доведену ефективність лікування симптоматичної артеріальної гіпертензії: повний біохімічний ефект – у 73,3 %, повний клінічний – у 66,7 %, частковий біохімічний ефект – у 20,0 %, частковий клінічний ефект – у 26,6 % хворих.

Ключові слова:

первинний гіперальдостеронізм, гіперплазія, надниркова залоза, артеріальна гіпертензія.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 355–359

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169126

*E-mail: nikonandra@gmail.com

Рентгенендоваскулярная деструкция надпочечников в лечении первичного гиперальдостеронизма

А. А. Никоненко, А. А. Подлужный, И. В. Зубрик, И. В. Русанов, А. Л. Макаренков

В XXI веке интервенционная радиология быстро развивается в хирургическом лечении эндокринной патологии надпочечников. До введения К. Hiramatsu в 1981 г. расчета альдостерон-ренинового соотношения как скринингового теста первичный гиперальдостеронизм считали малораспространенной патологией. Дальнейшее изучение заболевания получило новые данные о его распространенности – от 5 % до 10 % среди пациентов с гипертонической болезнью и более 20 % больных рефрактерной гипертонией. В Украине доля первичного гиперальдостеронизма в структуре больных, страдающих рефрактерной гипертонией, составляет 1,2 %.

Цель работы – оценить эффективность рентгенендоваскулярной деструкции надпочечников (РЭВДН) у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

Материалы и методы. За период с 2014 г. по июль 2018 г. в клинике госпитальной хирургии ЗГМУ обследовались и получили лечение 132 пациента с патологией надпочечников. Оперативное лечение по поводу первичного гиперальдостеронизма проведено 38 пациентам, среди них при помощи рентгенендоваскулярной деструкции надпочечника – 15 больным. Женщин было 10 (66,7 %), мужчин – 5 (33,3 %). Средний возраст – 49,4 ± 14,9 года. По данным КТ (МРТ), анатомия новообра-

Ключевые слова:

первичный гиперальдостеронизм, гиперплазия, надпочечник, артериальная гипертония.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 355–359

зований надпочечников имела следующую локализацию: левосторонняя – 11 (73,3 %) пациентов, правосторонняя – 1 (6,7 %), двусторонняя – 3 (20,0 %). Средний размер объемных образований надпочечников составил 9,0 (6,3–10,0) мм. В диагностике ПГА руководствовались рекомендациями по диагностике и лечению ПГА (Clinical Practical Guideline – The Management of Primary Aldosteronism, 2016). Во время рентгенэндоваскулярного хирургического лечения больных с ПГА деструкция правого надпочечника выполнена 3 (20 %) пациентам, левого – 12 (80 %). Результаты оперативного лечения оценивали согласно стандартным критериям и клинико-биохимическим критериям PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes), а также по показателям эхокардиоскопии.

Результаты. Время проведения РЭВДН – 36,6 ± 6,0 минуты. Конверсий, послеоперационных осложнений, летальных исходов не было. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре – 9 (7–12) суток. Сравнительный анализ результатов оперативного лечения показал статистически достоверное снижение показателей САД, ДАД, альдостерона ($p < 0,05$). По данным контрольной КТ, проведенной после лечения, у 2 (13,3 %) пациентов установлены аденомы контралатеральных надпочечников. Однако клинико-лабораторная диагностика не обнаружила их гормональную активность. Согласно критериям PASO, полный биохимический эффект был у 73,3 %, полный клинический – у 66,7 %, частичный биохимический эффект – у 20,0 %, частичный клинический эффект – у 26,6 % больных; у 6,7 % зафиксировано отсутствие биохимического и клинического эффектов.

Выводы. Интервенционные методы хирургического лечения патологии надпочечников являются полноценной альтернативой эндоскопическим методам оперативного лечения при соблюдении показаний к применению. Использование рентгенэндоваскулярной деструкции надпочечников у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом демонстрирует статистически достоверную эффективность лечения симптоматической артериальной гипертензии: полный биохимический эффект – у 73,3 %, полный клинический – у 66,7 %, частичный биохимический эффект – у 20,0 %, частичный клинический эффект – у 26,6 % больных.

Key words:

hyperaldosteronism, adenoma, hyperplasia, adrenal gland, arterial hypertension.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 355–359

Roentgenoendovascular destruction of adrenal glands in the management of primary aldosteronism

A.O. Nykonenko, O. O. Podluzhnyi, I. V. Zubryk, I. V. Rusanov, A. L. Makarenkov

Background. In the XXI century, interventional radiology is developing rapidly in the surgical treatment for endocrine pathology of adrenal glands. Until the introduction of aldosterone to renin ratio calculation as a screening test by K. Hiramatsu in 1981, primary aldosteronism was thought to be a rare pathology. Further study of the disease obtained new data on its prevalence – from 5 to 10 % among patients with hypertension and more than 20 % of patients with refractory hypertension. In Ukraine, the prevalence of primary aldosteronism among patients with refractory arterial hypertension is 1.2 %.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of roentgenoendovascular destruction of adrenal glands (REDAG) in patients with primary aldosteronism (PA).

Materials and methods. During the period from 2014 to July 2018, a total of 132 patients with adrenal pathology were examined and treated at the Clinic of Hospital Surgery of ZSMU. Operative treatment for primary aldosteronism was performed in 38 patients, including 15 patients who underwent REDAG. There were 10 (66.7 %) women and 5 (33.3 %) men. The average age was 49.4 ± 14.9 years. According to CT (MRT), anatomy of adrenal neoplasms had the following localization: left-sided – in 11 (73.3 %) patients, right-sided – in 1 (6.7 %), bilateral – in 3 (20 %). The mean volume of adrenal neoplasms was 9.0 (6.3–10.0) mm. Diagnostics was performed according to the clinical practical recommendations for the diagnosis and treatment of PA (Clinical Practical Guideline – The Management of Primary Aldosteronism, 2016). Roentgenoendovascular surgery in patients with PA included destruction of the right adrenal gland in 3 (20 %) cases, of the left – in 12 (80 %). The results of the operative treatment were evaluated according to the standard criteria and clinical biochemical criteria of PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes) including the echocardiographic data.

Results. The duration of the REDAG was 36.6 ± 6 minutes. Conversions, postoperative complications, lethal outcomes were avoided. The length of hospital stay was 9 (7–12) days. Comparative analysis of surgical treatment results showed a statistically significant decrease in systolic and diastolic blood pressure, aldosterone levels ($P < 0.05$). The control CT performed after treatment identified adrenal adenomas in the contralateral glands in 2 (13.3 %) patients. However, the follow-up clinical and laboratory diagnostics did not reveal its hormonal activity. According to PASO criteria, the complete biochemical effect was achieved in 73.3 %, complete clinical – in 66.7 %, partial biochemical effect – in 20 %, partial clinical effect – in 26.6 % of patients, failure of biochemical and clinical effects – in 6.7 %.

Conclusions. Interventional methods of surgical treatment for adrenal pathology represent a complete alternative to endoscopic methods of surgical treatment in case if it is clinically indicated. REDAG for primary aldosteronism demonstrates the statistically significant efficacy of symptomatic arterial hypertension treatment: complete biochemical effect in 73.3 %, complete clinical – 66.7 %, partial biochemical effect – 20 %, partial clinical effect – 26.6 % of patients.

У XXI столітті швидкими темпами розвиваються можливості інтервенційної радіології в лікуванні хірургічних захворювань. Ендокринна патологія надниркових залоз – не виняток. Арсенал ендокринної хірургії сьогодні включає такі інтервенційні методи, як радіочастотна, мікрохвильова, хімічна абляція та кріоабляція, незворотна електропорація, високоінтенсивна фокусована ультразвукова терапія, емболізація артерій і рентгенендоваскулярна деструкція надниркових залоз [1–7]. До введення

K. Hiramatsu у 1981 р. розрахунку альдостерон-ренінового співвідношення (АРС) як скринінгового тесту первинний гіперальдостеронізм вважали малопоширеною патологією [8,9]. Надалі вивчення захворювання отримало нові дані щодо поширеності – від 5 % до 10 % серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою та понад 20 % хворих на рефрактерну гіпертензію [10–14]. В Україні частка первинного гіперальдостеронізму у структурі хворих на рефрактерну артеріальну гіпертензію становить 1,2 % [15].

Мета роботи

Оцінити ефективність рентгеноваскулярної деструкції надниркової залози (РЕВДН) у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом (ПГА).

Матеріали і методи дослідження

За період із 2014 р. до липня 2018 р. у клініці госпітальної хірургії ЗДМУ на базі відділення трансплантації та ендокринної хірургії КУ «ЗОКЛ» ЗОР обстежили та пролікували 132 пацієнти з патологією надниркових залоз. Оперативне лікування з приводу первинного гіперальдостеронізму виконали 38 хворим, серед них за допомогою рентгеноваскулярної деструкції надниркової залози – 15 пацієнтам. Жінок було 10 (66,7 %), чоловіків – 5 (33,3 %). Вік пацієнтів варіював від 27 до 75 років; середній вік – $49,4 \pm 14,9$ року. Анамнез артеріальної гіпертензії в пацієнтів становив від 3 місяців до 30 років, в середньому – 8 років.

За даними КТ (МРТ), анатомія новоутворень надниркових залоз мала таку локалізацію: лівобічна – 11 (73,3 %) пацієнтів, правобічна – 1 (6,7 %), двобічна – 3 (20,0 %). Середній розмір об'ємних утворень надниркових залоз становив $9,0 (6,3-10,0)$ мм.

У діагностиці ПГА керувалися клінічними практичними рекомендаціями з діагностики та лікування ПГА (Clinical Practical Guideline – The Management of Primary Aldosteronism, 2016). Важливий етап діагностики у визначенні підтипу ПГА – селективне взяття крові з надниркових вен, що дало змогу виключити ідіопатичний гіперальдостеронізм і встановити гіперсекреторну активність із боку однієї з надниркових залоз.

Під час рентгеноваскулярного хірургічного лікування хворих на ПГА деструкцію правої надниркової залози виконали 3 (20 %) пацієнтам, лівої – 12 (80 %).

Методика рентгеноваскулярної деструкції надниркової залози. Операцію виконують як під місцевою інфільтраційною, так і під внутрішньовенною анестезією під контролем ангиографічного апарата «Philips» SBOC (Нідерланди); INFx-8000V Snfinix VF-i/SP, Toshiba Medical Systems Corporation (Нідерланди). Після пункції v. femoralis dextra за методикою Seldinger встановлюють інтродюсер 6 F. Наступний етап – через інтродюсер катетеризують устя центральної вени надниркової залози. Згодом через катетер у вену тричі (з інтервалом 3 хвилини) нагнітають 5 мл контрастної речовини. Останнім етапом у центральну вену надниркової залози вводять склерозант. Під час оперативного втручання очікується досягти екстравазацію контрастної речовини з утворенням контрастної плями, що займає ділянку надниркової залози.

Результати оперативного лікування пацієнтів із ПГА оцінювали за стандартними критеріями і клініко-біохімічними критеріями PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes), а також за показниками ехокардіоскопії: товщиною міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщиною міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), фракцією викиду (ФВ), масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № Jpz8041382130ARCN10-J). Аналіз відповідності

Таблиця 1. Результати рентгеноваскулярного хірургічного лікування пацієнтів із ПГА (n = 15)

	До лікування	Після лікування	p
САТ(мм рт. ст.)	172,00 ± 16,56	136,66 ± 9,57	0,0000004
ДАТ(мм рт. ст.)	100,00 (100,00–100,00)	90,00 (80,00–90,00)	0,0009
Альдостерон (пг/мл)	480,00 ± 139,72	101,78 (78,40–110,76)	0,007
Ренін	47,00 ± 36,99	2,61 ± 1,63	0,13
АРС	44,11 (18,24–79,81)	11,22 (4,30–17,19)	0,27
Калій (ммоль/л)	4,00 ± 0,51	4,86 ± 0,43	0,07
ТМШП (мм)	11,65 ± 2,58	11,51 ± 2,21	0,93
ТЗСЛШ (мм)	10,77 ± 1,42	10,78 ± 1,52	0,98
ФВ (%)	63,77 ± 7,18	64,00 ± 4,45	0,51
ММЛШ (г)	228,57 ± 91,76	208,00 ± 47,35	0,54

Таблиця 2. Порівняльне оцінювання результатів хірургічного лікування пацієнтів із ПГА (n = 15)

Результат	n	%
Критерії оцінювання хірургічного лікування PASO		
Біохімічне одужання		
Повний ефект	11	73,3
Частковий ефект	3	20
Відсутній ефект	1	6,7
Клінічне одужання		
Повний	10	66,7
Частковий ефект	4	26,6
Відсутній ефект	1	6,7
Стандартні критерії оцінювання хірургічного лікування ПГА		
Повний ефект	10	66,7
Частковий ефект	4	26,6
Відсутній ефект	1	6,7

виду розподілу ознаки закону нормального розподілу виконали, застосовуючи критерії Колмогорова–Смирнова, Шапіро–Уїлка. Для порівняння середніх значень вибірок, дані яких розподілені за нормальним законом, використовували параметричний критерій (t-критерій Стьюдента). Непараметричні методи (критерії Манна-Уїтні, Вальда–Вольфовиця, Колмогорова–Смирнова для нез'язаних груп; критерії знаків, Вілкоксона для пов'язаних груп) використовували під час опису розподілу ознаки, що відрізняється від нормального або в разі опису малих вибірок. Результати при нормальному розподілі розраховували за допомогою середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$), при ненормальному розподілі – за допомогою медіани, 25 і 75 перцентилів, $Me (25-75 \%)$. Статистично значущими вважали результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Час проведення РЕВДН – $36,6 \pm 6,0$ хвилини. Конверсій, післяопераційних ускладнень, летальних випадків не було. Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі – 9 (7–12) діб. Період спостереження тривав від 6 місяців до 3 років.

Порівняльний аналіз результатів оперативного лікування показав статистично вірогідне зниження показників САТ, ДАТ, альдостерону (табл. 1).

Результати рентгеноваскулярного оперативного лікування відповідно до стандартних критеріїв

оцінювання та критеріїв PASO в пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом наведені в *таблиці 2*.

За даними контрольної КТ, що виконана через 1–3 роки після лікування, у 2 (13,3 %) пацієнтів виявлені аденоми контрлатеральних надниркових залоз. Однак клініко-лабораторна діагностика не виявила їхню гормональну активність.

Обговорення

Крім мінімальної травматичності перевагою ендovasкулярних інтервенційних методів лікування патології надниркових залоз є термін виконання операції. Отримані результати не суперечать відомостям наукових джерел, за якими середній час виконання РЕВДН становить $65,0 \pm 10,5$ хв [5].

Основними ускладненнями рентгеноендоваскулярної деструкції надниркової залози є кровотеча, ретроперитонеальна гематома, виражений больовий синдром, гіпертонічний криз, панкреатит [1,5]. Власний досвід лікування пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом не показав розвиток названих ускладнень.

Нині результати рентгеноендоваскулярної деструкції в лікуванні артеріальної гіпертензії надниркової етіології описані в невеликій кількості джерел. Аналізуючи результати хірургічної корекції симптоматичної артеріальної гіпертензії надниркового генезу за допомогою РЕВДН у 47 хворих, S. I. Karimov et al. описують, що у 25 % спостережень гіпотензивний ефект лікування мав тимчасовий характер, зумовлюючи необхідність у виконанні надалі лапароскопічної адреналектомії. Вчені пояснюють результат тим, що ці хворі мали новоутворення надниркової залози розміром понад 1 см. Тому застосування цього виду хірургічного лікування має обмеження [5]. Наш досвід підтверджує цю думку, адже незадовільний результат лікування також визначили в пацієнтки з розміром новоутворення понад 1 см. Показанням до виконання РЕВДН вважаємо односторонню гіперпродукцію наднирковою залозою за наявної гіперплазії (мікроаденоми) до 1 см у діаметрі.

Висновки

1. Інтервенційні методи хірургічного лікування патології надниркових залоз є повноцінною альтернативою ендоскопічних методів оперативного лікування при дотриманні показань до їх застосування.

2. Використання рентгеноендоваскулярної деструкції надниркової залози в пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом показує статистично доведену ефективність лікування симптоматичної артеріальної гіпертензії: повний біохімічний ефект – у 73,3 %, повний клінічний – у 66,7 %, частковий біохімічний ефект – у 20,0 %, частковий клінічний ефект – у 26,6 % хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні оперативної методики лікування пацієнтів із ПГА, накопиченні досвіду лікування хворих і статистичному аналізі результатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.09.2018

Відомості про авторів:

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5720-2602

Подлужний О. О., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9923-2431

Зубрик І. В., очний аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5578-133X

Русанов І. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: 0000-0002-4363-1158

Макаренков А. Л., аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2132-3776

Сведения об авторах:

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Подлужный А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Зубрик И. В., очный аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Русанов И. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Макаренков А. Л., аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Zubryk I. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Podluzhnyi O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Rusanov I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Transplantology and Endocrine Surgery with the course of Cardiovascular Surgery, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine.

Makarenkov A. L., MD, Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Список литературы

- [1] Interventional radiology of the adrenal glands: current status / A. M. Ierardi et al. *Gland Surgery*. 2018. Vol. 7. Issue 2. P. 147–165.
- [2] Yamakado K. Image-guided ablation of adrenal lesions. *Semin Intervent Radiol*. 2014. Vol. 31. P. 149–56.
- [3] Fowler A. M., Burda J. F., Kim S. K. Adrenal artery embolization: Anatomy, indications, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2013. Vol. 201. Issue 1. P. 190–201.
- [4] Uppot R. N., Gervais D. A. Imaging-guided adrenal tumor ablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013. Vol. 200. Issue 6. P. 1226–33.
- [5] Karimov S. I., Berkinov U. B., Sakhiboev D. P. The results of treating of adrenal genesis hypertension through different surgical methods. *European science review*. 2015. Vol. 11–12. P. 106–10.

- [6] Fowler A. M., Burda J. F., Kim S. K. Adrenal artery embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 2013. Vol. 201. Issue 1. P. 190–201.
- [7] Тактика діагностики та лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз, що супроводжується синдромом первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко та ін. *Запорозький медико-циничний журнал.* 2017. Т. 19. №4(103). С. 430–435.
- [8] Morimoto R., Omata K., Ito S., Satoh F. Progress in the Management of Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2018. Vol. 31. Issue 5. P. 522–531.
- [9] Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis / M. Rehan et al. *Clin Biochem.* 2015. Vol. 48. Issue 6. P. 377–87.
- [10] The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline / J. W. Funder et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101. Issue 5. P. 1889–1916.
- [11] Kline G. A., Prebtani A. P. H., Leung A. A., Schiffrin E. L. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ.* 2017. Vol. 189. Issue 22. E773–E778.
- [12] Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors / M. Fassnacht et al. *Eur J Endocrinol.* 2016. Vol. 175. Issue 2. G1–G34.
- [13] Paschou S. A., Vryonidou A., Goulis D. G. Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas.* 2016. Vol. 92. P. 79–85.
- [14] Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension / G. Piaditis et al. *Eur J Endocrinol.* 2015. Vol. 172. Issue 5. R191–203.
- [15] Структура пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією / О.Л. Рековець та ін. *Артериальная гипертензия.* 2018. №1(57). С. 46–66.

References

- [1] Ierardi, A. M., Petrillo, M., Patella, F., Biondetti, P., Fumarola, E. M., Angileri, S. A., et al. (2018) Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surgery*, 7(2), 147–165. doi: 10.21037/gs.2018.01.04
- [2] Yamakado, K. (2014) Image-guided ablation of adrenal lesions. *Semin Intervent Radiol*, 31, 149–56. doi: 10.1055/s-0034-1373797
- [3] Fowler, A. M., Burda, J. F., & Kim, S. K. (2013) Adrenal artery embolization: Anatomy, indications, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol*, 201(1), 190–201. doi: 10.2214/AJR.12.9507
- [4] Uppot, R. N., & Gervais, D. A. (2013) Imaging-guided adrenal tumor ablation. *AJR Am J Roentgenol*, 200(6), 1226–33. doi: 10.2214/AJR.12.10328
- [5] Karimov, S. I., Berkinov, U. B., & Sakhiboev, D. P. (2015) The results of treating of adrenal genesis hypertension through different surgical methods. *European science review*, 11–12, 106–10.
- [6] Fowler, A. M., Burda, J. F., & Kim, S. K. (2013) Adrenal artery embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol.*, 201(1), 190–201. doi: 10.2214/AJR.12.9507
- [7] Nykonenko, A. O., Zubryk, I. V., Podluzhnyi, A. A., Haidarzi, Ye. I., Rusanov, I. V., & Makarenkov, A. L. (2017) Тактика діагностики та лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз, що супроводжується синдромом первинного гіперальдостеронізму [Tactic of diagnostic and treatment of patients with bilateral adrenal gland's lesions associated with primary aldosteronism]. *Zaporozhye medical journal*, 19, 4(103), 430–435. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.104950 [in Ukrainian].
- [8] Morimoto, R., Omata, K., Ito, S., & Satoh, F. (2018) Progress in the Management of Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens.*, 31(5), 522–531. doi: 10.1093/ajh/hpy018
- [9] Rehan, M., Raizman, J. E., Cavalier, E., Don-Wauchope, A. C., & Holmes, D. T. (2015) Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. *Clin Biochem.*, 48(6), 377–87. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.01.003
- [10] Funder, J. W., Carey, R. M., Mantero, F., Murad, M. H., Reincke, M., Shibata, H., et al. (2016) The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(5), 1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
- [11] Kline, G. A., Prebtani, A. P. H., Leung, A. A., & Schiffrin, E. L. (2017) Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*, 189(22), E773–E778. doi: 10.1503/cmaj.161486
- [12] Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., et al. (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.*, 175(2), G1–G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467

Структурные изменения в стенке брюшной аорты при моделировании длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов у лабораторных животных

С. В. Гаврелюк

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев

Ключевые слова:
брюшная аорта,
рецепторы
каннабиноидов.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 3(114). –
С. 360–364

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.3.169186

E-mail:
doctsvit@gmail.com

Цель работы – установить влияние длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на двух группах стодневных самцов крыс линии Вистар. Первую группу составляли интактные животные; вторую группу – крысы, которым ежедневно с питьевой водой *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг×кг⁻¹ массы животного в сутки. Длительность эксперимента составила 10 дней, после чего выделяли брюшную аорту каждого животного для приготовления гистологических препаратов. В ходе оценки структуры стенки брюшной аорты проводили компьютерную морфометрию, исследование толщины субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди, определяли отношение объема просвета к стенке сосуда.

Результаты. Установлено, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к морфологическим изменениям во всех слоях стенки брюшной аорты. В интиме эти изменения проявлялись нарушением структуры клеток эндотелия и их десквамацией. Внутренняя эластическая мембрана становилась тонкой и прерывистой. Медия была не одинаковой толщины, в ней отмечали уменьшение количества эластических мембран на фоне увеличения количества гладкомышечных клеток, которые были ориентированы хаотично. Изменения в адвентиции проявлялись отеком, разволокненностью, большими просветами между волокнами. Количество сосудов уменьшалось до единичных, их просвет был пуст, отмечена гипертрофия нервных ганглий. Происходило истончение внутренней оболочки и уменьшение процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов является повреждающим фактором для эндотелия брюшной аорты и приводит к уменьшению эластина и пролиферации гладкомышечных клеток в средней оболочке сосуда, а также уменьшению процента составляющих просвета и стенки брюшной аорты за счет других тканей.

Ключові слова:
черевна аорта,
рецептори
канабіноїдів.

Запорізький
медицинський
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 3(114). –
С. 360–364

Структурні зміни у стінці черевної аорти при моделюванні тривалої блокади CB1 рецепторів канабіноїдів у лабораторних тварин

С. В. Гаврелюк

Мета роботи – виявити вплив тривалої блокади CB1 рецепторів канабіноїдів на структуру стінки черевної аорти щурів в експерименті.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на двох групах стодобових самців щурів лінії Вистар. Перша група – інтактні тварини; друга група – щури, яким щодня з питною водою *per os* вводили розчин римонабанту гідрохлориду з розрахунку 10 мг×кг⁻¹ маси тварини на добу. Тривалість експерименту становила 10 діб, після чого виділяли черевну аорту кожної тварини для приготування гістологічних препаратів. Під час оцінювання структури стінки черевної аорти виконали комп'ютерну морфометрію, дослідження товщини субендотеліального шару з внутрішньою еластичною мембраною та медії, визначили відношення об'єму просвіту до стінки судини.

Результати. Встановили, що тривала блокада CB1 рецепторів канабіноїдів у стодобових самців щурів лінії Вистар призводить до морфологічних змін у всіх шарах стінки черевної аорти. В інтимі ці зміни виявлялися порушенням структури клітин ендотелію та їхньою десквамацією. Внутрішня еластична мембрана ставала тонкою та переривчастою. Медія була неоднаковою товщини, в ній виявляли зменшення кількості еластичних мембран на тлі збільшення кількості гладеньких клітин, які орієнтовані хаотично. Зміни в адвентиції виявлялися набряком, розволокненням, великими просвітами між волокнами. Кількість судин зменшувалася до одиничних, просвіт їх був порожній, визначили гіпертрофію нервових гангліїв. Відбувалося витончення внутрішньої оболонки, зменшення відсотка складових просвіту та стінки судини завдяки іншим тканинам.

Висновки. Результати свідчать, що тривала блокада CB1 рецепторів канабіноїдів є фактором, що ушкоджує ендотелій черевної аорти, призводить до зменшення еластину та проліферації гладеньком'язових клітин у середній оболонці судини, а також зменшення відсотка складових просвіту, стінки черевної аорти завдяки іншим тканинам.

Key words:
abdominal aorta,
cannabinoid
receptors.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 360–364

Structural changes in the wall of the abdominal aorta in modeling of long-term cannabinoid receptors CB1 blockade in laboratory animals

S. V. Havreliuk

The purpose of the work is to detect the effect of long-term cannabinoid receptors CB1 blockade on the abdominal aorta wall structure in experimental rats.

Materials and methods. The study was performed on two groups of 100-day-old male Wistar rats. The first group was made up of intact animals. The second group consisted of animals that were administered with rimonabant hydrochloride solution (10 mg/kg⁻¹ of body weight) *per os* with drinking water per day. The experiment duration was 10 days, and then the abdominal aorta of each animal was isolated for the histological measurements. Computer morphometry, the study of the subendothelial layer thickness with the internal elastic lamina and media, the ratio of the lumen diameter to the vessel wall were conducted in the abdominal aorta wall structure assessment.

Results. It has been established that long-term cannabinoid CB1 receptors blockade in 100-day-old male Wistar rats resulted in morphological changes in all layers of the abdominal aorta wall that manifested in alterations of endothelial cells structure and their desquamation in the intima. The inner elastic lamina became thin and discontinuous. The thickness of the media was not uniform and there was a decrease in the number of elastic laminae as well as an increase in the number of chaotically oriented smooth muscle cells. Changes in adventitia manifested in swelling and loosely packed fibers with their increased dispersion. The number of collapsed vasa vasorum was decreased to single and hypertrophy of the nerve ganglia was observed. There was a thinning of the internal lamina and a decreased percentage of the lumen and vessel components of the wall at the expense of other tissues.

Conclusions. The study results indicate that the long-term cannabinoid CB1 receptors blockade is a factor that damages endothelium of the abdominal aorta and leads to a decrease in elastin and proliferation of smooth muscle cells in the media, as well as a decrease in the percentage of the lumen and wall of the abdominal aorta at the expense of other tissues.

Большинство известных факторов риска развития сосудистой патологии реализуются через изменение свойств сосудистой стенки. Крупные проводящие артерии и, в первую очередь, аорта подвержены патологическим влияниям в большей степени, чем периферические [1]. Упруго-эластические свойства артерий определяются структурой их стенки [2]. Связь увеличения артериальной жесткости со структурными изменениями сосудистой стенки доказана экспериментальными исследованиями [3].

Значительную роль в формировании нарушений механических свойств стенки сосуда играют функциональные факторы: увеличение напряжения сдвига на эндотелии, временное возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса и др. Особое значение в ряду этих факторов отводится функциональной активности сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [4].

Установлено, что эндоканнабиноидная система играет определенную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы. CB1 рецепторы каннабиноидов экспрессируются в эндотелии и гладких мышечных клетках сосудов, и их активация ведет к синтезу или высвобождению NO, вызывает расширение сосудов, снижение артериального давления и уменьшение периферического сопротивления, при этом эффект проявляется даже при удалении эндотелия [5–8].

Исследования с длительной блокадой CB1 рецепторов на линиях животных со спонтанной гипертензией и нарушением липидного обмена наряду с гипотензивным эффектом показали улучшение эндотелийзависимой дилатации [9]. Однако в длительном обширном рандомизированном исследовании применения антагонистов CB1 рецепторов каннабиноидов у пациентов с гипертонией и ожирением положительные изменения со стороны комплекса интима-медиа не установлены [10]. Исследование с длительной блокадой CB1 рецепторов римонабантом у здоровых крыс показало изменение функции эндотелия, скоростных характеристик гемодинамики и ремоделирование стенки сосуда по концентрическому типу [11, 12].

Однако в доступной научной литературе нет информации о характере изменений структуры сосудистой стенки при длительной блокаде CB1 рецепторов каннабиноидов.

Цель работы

Установить влияние длительной блокады CB1 рецепторов каннабиноидов на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено у 20 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар, родившихся в виварии Луганского национального университета имени Тараса Шевченко (г. Старобельск, Украина), массой 180–200 г. Для блокады рецепторов каннабиноидов использовали селективный антагонист CB1 с центральным и периферическим действием – римонабант гидрохлорид 98 % (ВЭЖХ) производства SIGMA-ALDRICH. Препарат растворяли в ДМСО до 20 мг/мл и хранили при 2–8 °С. Непосредственно перед введением исходный раствор разбавляли в дистиллированной воде.

Животных содержали в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище. В качестве корма использовали комбикорм для лабораторных животных.

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Крысы разделены на 2 сопоставимые группы по 10 в каждой: I группа – контрольная – интактные животные, II группа – основная – крысы, которым ежедневно с питьевой водой *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки, что соответствует подобным исследованиям [9]. Длительность эксперимента составила 10 дней, что обусловлено сроком развития реакции стресс и изменения гемодинамики и функции эндотелия у крыс [11, 13]. Животных на 10 сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калипсол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы внутривенно).

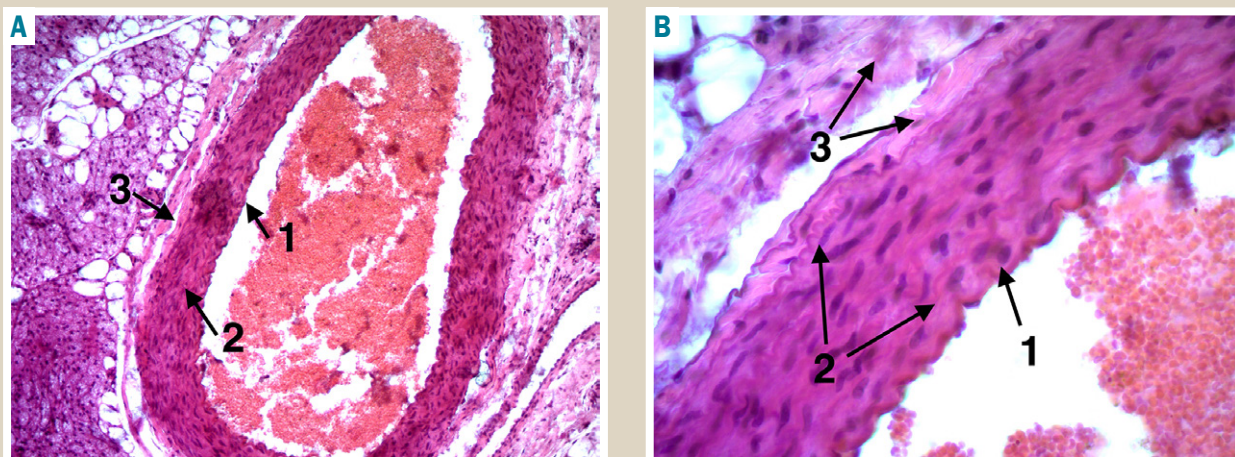


Рис. 1. Брюшная аорта крыс. Группа контроля. Окраска гематоксилином-эозином. А: увеличение $\times 100$; В: увеличение $\times 400$.

1: внутренняя оболочка; 2: средняя оболочка; 3: наружная оболочка.

Для гистологического исследования на 10 сутки выделяли брюшную аорту каждого животного, промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали и обезвоживали в серии спиртов растущей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парафин. Срезы толщиной 1–3 мкм готовили на санном микротоме MC-2, размещали на стекле и окрашивали гематоксилином-эозином [14].

Гистологические препараты изучали при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия проведена при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ и выведении изображения на монитор компьютера с помощью видеорегастратора и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2) в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А. А. Глагольева наложением точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты [15]. Исследования проводили в 5 полях 5 различных срезов у каждой крысы.

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007. Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро–Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты

В результате исследования выяснилось, что в стенке брюшной аорты обеих групп четко дифференцированы 3 оболочки: интима, медиа и адвентиция. Просвет сосуда у крыс группы контроля овальной формы, у животных основной группы – неправильной. В центре брюшной

аорты животных I и II групп располагалась плазма и эритроциты (рис. 1 и 2).

Интима у животных I группы представлена эндотелием, лежащим на внутренней эластической мембране. Эндотелиальные клетки крупные, полигональной или округлой формы, имели округлые, выступающие в просвет сосуда ядра, располагались на мембране и связаны плотными и щелевидными контактами. Внутренняя эластическая мембрана отчетливо выражена, интенсивно окрашена и имела мелкозубчатую поверхность (рис. 1). У крыс II группы внутренняя эластическая мембрана прерывистая, тонкая, мелко- и крупнозубчатая. Эндотелиальные клетки вытянутой формы, располагались вдоль мембраны, имели мелкие, не выступающие в просвет ядра. Отмечены участки со спущенными клетками, где к оголенной базальной мембране прилежали эритроциты и фибрин (рис. 2).

Средняя оболочка брюшной аорты крыс I группы представлена соединительнотканым матриксом, небольшим количеством фибробластов и гладкомышечных клеток, которые ориентированы по спирали. Основную массу меди составляли эластические волокна, лежащие параллельно в виде линейных прерывистых структур (рис. 1). Медия животных основной группы неравномерной толщины. Отмечено уменьшение количества эластических мембран на фоне увеличения количества гладкомышечных клеток, которые ориентированы хаотично (рис. 2).

Наружная оболочка брюшной аорты животных группы контроля образована волокнистой соединительной тканью, имела рыхлое строение и содержала коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно. В жировой клетчатке просматривались сеть кровеносных сосудов, нервные волокна и симпатические ганглии (рис. 1). Адвентиция крыс основной группы отечна, разволокнена, с большими просветами между волокнами. Имелись единичные сосуды, просвет их пуст. Нервные ганглии гипертрофированы (рис. 2).

Исследование толщины субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны показало достоверное истончение у крыс основной группы при

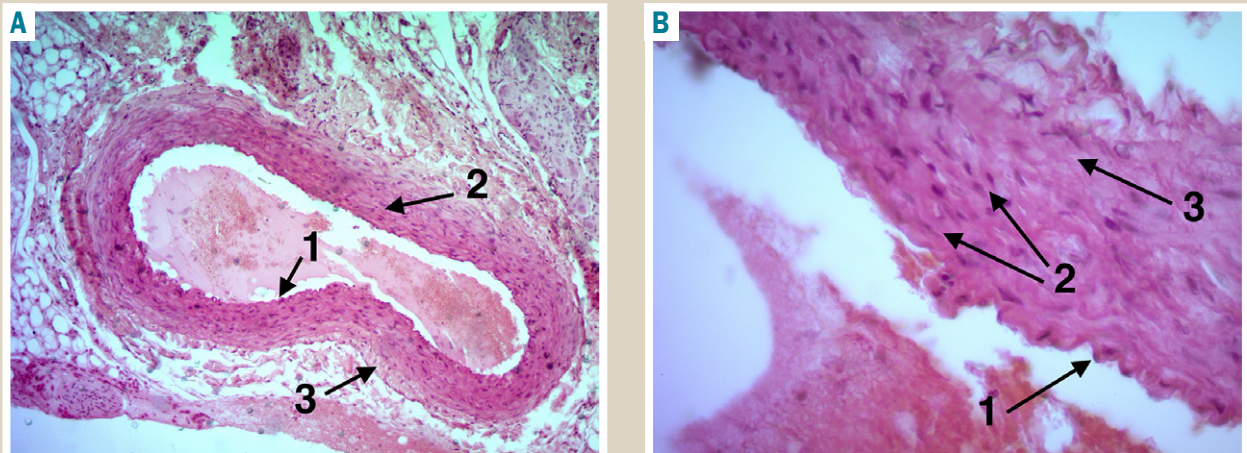


Рис. 2. Брюшная аорта крыс. Основная группа. Окраска гематоксилином-эозином. А: увеличение $\times 100$; В: увеличение $\times 400$.

1: внутренняя оболочка; 2: средняя оболочка; 3: наружная оболочка.

Таблица 1. Соотношение просвета брюшного отдела аорты к стенке

Группа животных	Стенка	Просвет	Другое (жировая и лимфоидная ткань, параангилий, сосуды)
Контрольная	$42,1 \pm 0,8 \%$	$32,8 \pm 0,8 \%$	$25,1 \pm 1,2 \%$
Основная	$47,8 \pm 0,8 \%^*$	$19,4 \pm 1,2 \%^*$	$32,8 \pm 1,1 \%^*$

*: достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с данными в контрольной группе.

значении $3,53 \pm 0,17$ мкм в сравнении с группой контроля, где она равна $6,23 \pm 0,25$ мкм. Толщина средней оболочки брюшной аорты у крыс II группы не отличалась от группы контроля и составляла $88,13 \pm 2,63$ мкм и $88,65 \pm 3,71$ мкм соответственно.

Исследование соотношения просвета брюшного отдела аорты к стенке показало у животных II группы достоверное в сравнении с группой контроля утолщение стенки сосуда и уменьшение просвета сосуда, составляющая других тканей у животных основной группы увеличена (табл. 1).

Обсуждение

В результате эксперимента установлено, что длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к морфологическим изменениям во всех слоях стенки брюшной аорты, истончению внутренней оболочки и уменьшению процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей. Однако характер этих изменений неоднороден.

Изменения интимы, истончение и деградация эластина, утолщение гладкомышечных слоев в медии свидетельствуют о ремоделирующих процессах, повышающих жесткость стенки сосуда [4]. В физиологических условиях динамическое сосудистое ремоделирование является адаптационным, но изменения комплекса интима-медиа и цитоархитектоники стенки сосуда, которые включаются в патогенез, приводят к деформации наружной эластической мембраны и изменениям просвета артерии [16].

Согласно предположению В. J. van Varik (2012), характер установленных в брюшной аорте изменений

можно классифицировать как внутреннее гипертрофическое ремоделирование [17]. Однако наибольшие изменения структуры стенки брюшной аорты в эксперименте с длительной блокадой CB1 рецепторов каннабиноидов отмечены в адвентиции. Адвентиция – самая сложная оболочка стенки сосуда, которая состоит из множества составляющих. Она действует как центр биологической обработки для извлечения, интеграции, хранения и выпуска ключевых регуляторов для функции сосуда, это датчик биомеханической деформации сосудистой стенки [18]. В патологических условиях наружная оболочка сосуда подвергается ремоделированию в ответ на множество артериальных повреждений, при этом резидентные адвентициальные клетки часто первыми активируются и перепрограммируются, а затем влияют на тонус и структуру стенки сосуда [19].

Выводы

1. Длительная блокада CB1 рецепторов каннабиноидов – повреждающий фактор, обуславливает морфологические изменения во всех слоях стенки брюшной аорты, которые приводят к истончению внутренней оболочки и уменьшению процента составляющих просвета и стенки сосуда за счет других тканей.

2. В интиме отмечены дегенеративные процессы, проявляющиеся нарушением структуры клеток и их десквамацией. Внутренняя эластическая мембрана становилась тонкой и прерывистой.

3. В медии на фоне уменьшения количества эластических мембран увеличивалось количество гладкомышечных клеток, что наряду с нарушением их архитектуры приводило к неоднородности толщины среднего слоя стенки сосуда.

4. Изменения в адвентиции проявлялись нарушением структуры, отеком, утратой сосудов, гипертрофией нервных ганглий.

Перспективы дальнейших исследований. Для понимания механизмов структурных изменений стенки брюшной аорты при воздействии на рецепторы каннабиноидов необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.07.2018

Сведения об авторе:

Гаврелиук С. В., канд. мед. наук, доцент, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Відомості про автора:

Гаврелиук С. В., канд. мед. наук, доцент, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Information about author:

Havreliuk S. V., MD, PhD, Associate Professor, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.

Список литературы

[1] Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016. Vol. 594. Issue 8. P. 2061–2073.

[2] Олейников В. Э., Матросова, И. Б., Гусаковская, Л. И., Сергацкая Н. В. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. №4. С. 91–95.

[3] Vascular Aging and Arterial Stiffness / L. R. Mikael et al. *Arq Bras Cardiol*. 2017. Vol. 109. Issue 3. P. 253–258.

[4] Ageing and microvasculature / M. G. Scioli et al. *Vasc Cell*. 2014. Vol. 6. P. 19.

[5] Age-specific influences of chronic administration of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on cardiovascular parameters and organ hypertrophy in DOCA-salt hypertensive rats / M. Toczek et al. *Pharmacol Rep*. 2016. Vol. 68. Issue 2. P. 363–369.

[6] Karpińska O., Baranowska-Kuczeko M., Kloza M., Kozłowska H. Endocannabinoids modulate G_{q/11} protein-coupled receptor agonist-induced vasoconstriction via a negative feedback mechanism. *J Pharm Pharmacol*. 2018. Vol. 70. Issue 2. P. 214–222.

[7] Lipina C., Hundal H. S. The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitregeric signalling? *J Mol Cell Biol*. 2017. Vol. 9. Issue 2. P. 91–103.

[8] Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors / M. Szekeres et al. *J Biol Chem*. 2012. Vol. 287. Issue 37. P. 31540–31550.

[9] Acute and chronic systemic CB1 cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. / C. L. Schaich et al. *Physiol Rep*. 2014. Vol. 2. Issue 8. e12108.

[10] Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. / D.H. O'Leary et al. *Heart*. 2011. Vol. 97. Issue 14. P. 1143–1150.

[11] Гаврелиук С. В. Влияние блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов на параметры гемодинамики и функцию эндотелия при иммобилизационном стрессе в эксперименте. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. №6. С. 743–747.

[12] Гаврелиук С. В. Изменение ультразвуковых характеристик гемодинамических параметров и функции эндотелия брюшной аорты в эксперименте с длительной блокадой СВ1 рецепторов каннабиноидов. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. №1(135). С. 113–117.

[13] Гаврелиук С. В., Чикіна І. В. Вплив хронічного іммобілізаційного стресу на розвиток дисфункції ендотелію в експерименті. *Фізіологічний журнал*. 2017. №63(2). С. 56–64.

[14] Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / под ред. П. Г. Малькова, Г. А. Франка. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 108 с.

[15] Автандилов Г. Г. Медицинская Морфометрия. Руководство. Москва : Медицина, 1990. 384 с.

[16] Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American heart association / D. Mozaffarian et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 434–441.

[17] Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases / R. J. Rennenberg et al. *Front Genet*. 2012. Vol. 3. P. 290.

[18] The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function / K. R. Stenmark et al. *Annu Rev Physiol*. 2013. Vol. 75. P. 23–47.

[19] Hu Y., Xu Q. Adventitial Biology, Differentiation and Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011. Vol. 31. P. 1523–1529.

References

[1] Costantino S., Paneni F., Cosentino F. (2016) Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 594(8), 2061–2073. doi: 10.1113/JP270538

[2] Oleinikov, V. É., Matrosova, I. B., Gusakovskaia, L. I., & Sergatskaia, N. V. (2014) Rol' opredeleniya aortal'nogo davleniya i rigidnosti aorty u pacientov s serdечно-sosudistymi zaboлеvaniyami [Role of the determination of aortic pressure and rigidity aortic in patients with cardiovascular diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 86(4), 91–95. [in Russian].

[3] Mikael, L. R., Paiva, A. M. G., Gomes, M. M., Sousa, A. L. L., Jardim, P. C. B. V., Vitorino, P. V. O., et al. (2017) Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*, 109(3), 253–258. doi: 10.5935/abc.20170091

[4] Scioli, M. G., Bielli, A., Arcuri, G., Ferlosio, A., & Orlandi, A. (2014) Ageing and microvasculature. *Vasc Cell*, 6, 19. doi: 10.1186/2045-824X-6-19

[5] Toczek, M., Baranowska-Kuczeko, M., Grzęda, E., Pędzińska-Betuiak, A., Weresa, J., & Malinowska, B. (2016) Age-specific influences of chronic administration of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on cardiovascular parameters and organ hypertrophy in DOCA-salt hypertensive rats. *Pharmacol Rep*, 68(2), 363–369. doi: 10.1016/j.pharep.2015.10.004

[6] Karpińska, O., Baranowska-Kuczeko, M., Kloza, M., & Kozłowska, H. (2018) Endocannabinoids modulate G_{q/11} protein-coupled receptor agonist-induced vasoconstriction via a negative feedback mechanism. *J Pharm Pharmacol*, 70(2), 214–222. doi: 10.1111/jphp.12854

[7] Lipina, C., & Hundal, H. S. (2017) The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitregeric signalling? *J Mol Cell Biol*, 9(2), 91–103. doi: 10.1093/jmcb/mjx008

[8] Szekeres, M., Nadasy, G. L., Turu, G., Soltesz-Katona, E., Toth, Z. E., Balla, A., et al. (2012) Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors. *J Biol Chem*, 287(37), 31540–31550. doi: 10.1074/jbc.M112.346296

[9] Schaich, C. L., Shaltout, H. A., Brosnihan, K. B., Howlett, A. C., & Diz, D. I. (2014) Acute and chronic systemic CB1 cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. *Physiol Rep*, 2(8), e12108. doi: 10.14814/phy2.12108

[10] O'Leary, D. H., Reuser, A. Q., Nissen, S. E., Després, J. P., Deanfield, J. E., Brown, M. W., et al. (2011) Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*, 97(14), 1143–1150. doi: 10.1136/hrt.2011.223446

[11] Гаврелиук, С. В. (2017) Vliyaniye blokady SV1 receptorov kannabinoidov na parametry gemodinamiki i funkciyu e'ndoteliya pri immobilizatsionnom strese v e'ksperimente [Effect of cannabinoids CB1 receptors blockade on hemodynamic parameters and endothelial function at the immobilization stress in the experiment]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 743–47. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.114704 [in Russian].

[12] Гаврелиук, С. В. (2017) Zmneneniye ul'trazvukovykh kharakteristik gemodinamicheskikh parametrov i funktsii e'ndoteliya bryushnoy aorty v e'ksperimente s dilitel'noy blokadoy SV1 receptorov kannabinoidov [Changes the ultrasonic characteristics of hemodynamic parameters and abdominal aorta endothelial function in experiment with a long-term blockade of CB1 cannabinoid receptors]. *Visnyk problem biologii i medytyny*, 1(135), 113–117. [in Russian].

[13] Гаврелиук, С. В., & Chykina, I. V. (2017) Vplyv khronichnoho immobilizatsiynoho stresu na rozvytok dysfunktsii e'ndoteliyu v e'ksperimenti [Effect of chronic immobilization stress on the development of endothelial dysfunction in rats]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(2), 56–64. [in Ukrainian].

[14] Malkov, P. G., & Frank, G. A. (Eds.) (2011). *Osnovy obespecheniya kachestva v gistologicheskoy laboratornoy tekhnike: Rukovodstvo [Fundamentals of quality assurance in histological laboratory equipment: Management]*. Moscow, [in Russian].

[15] Avtandilov, G. G. (1990). *Medicinskaya Morfometriya. Rukovodstvo [Medical Morphometry. Management]* (384). Moscow: Medicina. [in Russian].

[16] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. (2015) Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 131, 434–441. doi: 10.1161/CIR.0000000000000157

[17] van Varik, B. J., Rennenberg, R. J., Reutelingsperger, C. P., Kroon, A. A., de Leeuw, P. W., & Schurgers, L. J. (2012) Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet*, 3, 290. doi: 10.3389/fgene.2012.00290

[18] Stenmark, K. R., Yeager, M. E., El Kasmi, K. C., Nozik-Grayck, E., Gerasimovskaya, E. V., Li, M., et al. (2013) The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol*, 75, 23–47. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802

[19] Hu, Y., & Xu, Q. (2011) Adventitial Biology, Differentiation and Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 1523–1529. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221176

Новые перевязочные материалы пролонгированного действия

С. Н. Дронов^{1,А,С}, В. И. Мамчур^{1,А,Е,Ф}, И. П. Кошова^{1,В,С}, Д. А. Степанский^{1,В,С},
Г. Н. Кременчуцкий^{1,А,Е}, В. Н. Торопин^{2,А-Д}, Б. В. Мурашевич^{*2,С,Д}, К. С. Бурмистров^{2,С}

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, ²ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепро

А – концепция и дизайн исследования; В – сбор данных; С – анализ и интерпретация данных; Д – написание статьи; Е – редактирование статьи; Ф – окончательное утверждение статьи

Разработка и создание перевязочных материалов, не оказывающих токсического действия на организм, проявляющих выраженное антимикробное действие и не вызывающих резистентность болезнетворных микроорганизмов, а также ускоряющих процесс эпителизации, – актуальная задача современной медицины.

Цель работы – оценка токсикологических характеристик перевязочного материала с содержанием активного хлора 6 % и 9 % при однократном нанесении на кожные покровы, а также изучение действия перевязочного материала на скорость эпителизации неинфицированной раневой поверхности и определение его антимикробной и ранозаживляющей активности *in vivo* на модели раны, инфицированной *S. aureus* ATCC 6538.

Материалы и методы. Для оценки безопасности применения и фармакологической активности *in vivo* проведено экспериментальное изучение повязок с иммобилизованным полимерным N-хлорсульфонамидом натрия и N,N-дихлорсульфонамидом. Оценка токсикологических характеристик изучаемого перевязочного материала при однократном нанесении на кожные покровы проведена на лабораторных крысах и кроликах по общепринятой методике, изучение ранозаживляющего действия – в тесте Л. Н. Поповой, а антимикробной активности *in vivo* – на модели раны, инфицированной вшиванием шелковой нити, пропитанной суточной культурой *S. aureus* ATCC 6538.

Результаты. Фармакологическими исследованиями острой токсичности тест-образцов материалов с содержанием активного хлора 6 % и 9 % при однократном нанесении на кожные покровы крыс и кролей установлено, что аппликации не приводили к случаям гибели, а также изменениям в поведении животных, потреблении ими корма и воды. Скорость эпителизации неинфицированной раневой поверхности в условиях применения повязок как с N-хлорсульфонамидом натрия, так и содержащих N,N-дихлорсульфонамид к окончанию периода наблюдения (14 сутки) достоверно значительно увеличивалась в среднем в 1,5 раза по сравнению с животными группы контроля. Согласно полученным данным, аппликации повязок с N-хлорсульфонамидом натрия на инфицированные суточной культурой *S. aureus* ATCC 6538 раны существенно снижали интенсивность проявлений воспалительного процесса и в 4–10 раз уменьшали количество патогенных стафилококков под повязками на 8 сутки наблюдения.

Выводы. Однократное нанесение на кожные покровы животных материалов в нативном виде не вызывает случаи летального исхода. Накожная аппликация полимерных материалов на неинфицированных ранах стимулирует процессы природной репарации, а на инфицированных стафилококком снижает количество патогенных микроорганизмов в раневом отделяемом и сокращает сроки заживления.

Ключевые слова: иммобилизованный волокнистый N-хлорсульфонамид натрия, N,N-дихлорсульфонамид, перевязочный материал, токсичность, антибактериальная активность *in vivo*.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 365–372

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169189

*E-mail: murashevych.b@gmail.com

Нові перев'язувальні матеріали пролонгованої дії

С. М. Дронов, В. І. Мамчур, І. П. Кошова, Д. О. Степанський, Г. М. Кременчуцький,
В. М. Торопін, Б. В. Мурашевич, К. С. Бурмістров

Розроблення, створення перев'язувальних матеріалів, що не мають токсичного впливу на організм, виявляють виражену антимікробну дію та не викликають резистентність хвороботворних мікроорганізмів, а також прискорюють процес епітелізації, – актуальна проблема сучасної медицини.

Мета роботи – оцінювання токсикологічних характеристик перев'язувального матеріалу з вмістом активного хлору 6 % і 9 % при однократному нанесенні на шкіру, а також вивчення дії перев'язувального матеріалу на швидкість епітелізації неінфікованої ранової поверхні, визначення його антимікробної та ранозагоювальної активності *in vivo* на моделі рани, що інфікована *S. aureus* ATCC 6538.

Матеріали та методи. Для оцінювання безпеки застосування та фармакологічної активності *in vivo* виконали експериментальне вивчення пов'язок з іммобілізованим полімерним N-хлорсульфонамідом натрію та N,N-дихлорсульфонамідом. Визначення токсикологічних характеристик досліджуваного перев'язувального матеріалу при однократному нанесенні на шкірні покриви виконали на лабораторних щурах і кроликах за загальноприйнятою методикою, вивчення ранозагоювальної дії – в тесті Л. Н. Попової, антимікробної активності *in vivo* – на моделі рани, що інфікована вшиванням шовкової нитки, просоченої добовою культурою *S. aureus* ATCC 6538.

Результати. Фармакологічними дослідженнями гострої токсичності тест-зразків матеріалів із вмістом активного хлору 6 % і 9 % при однократному нанесенні на шкірні покриви щурів і кролів встановлено, що апплікації не призводили до випадків загибелі, а також змін у поведінці тварин, споживанні ними корму, води. Швидкість епітелізації неінфікованої поверхні рани за умов застосування пов'язок як з N-хлорсульфонамідом натрію, так і з N,N-дихлорсульфонамідом до завершення періоду спостереження (14 доба) вірогідно значущо збільшувалася в середньому в 1,5 раза порівняно з тваринами групи

Ключові слова: іммобілізований волокнистий N-хлорсульфонамід натрію, N,N-дихлорсульфонамід, перев'язувальний матеріал, токсичність, антибактериальна активність *in vivo*.

Запорожський медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 365–372

контролю. За отриманими даними, аплікації пов'язок із N-хлорсульфонамідом натрію на інфіковані добовою культурою *S. aureus* ATCC 6538 рани істотно знижували інтенсивність місцевих проявів запального процесу і в 4–10 разів зменшували кількість патогенних стафілококів під пов'язками на 8 добу спостережень.

Висновки. Одноразове нанесення на шкірні покриви тварин матеріалів у нативному вигляді не викликає летальні випадки. Нашкірна аплікація полімерних матеріалів на неінфікованих ранах стимулює процеси природної репарації, а інфікованих стафілококом – знижує кількість патогенних мікроорганізмів у рановому ексудаті та скорочує терміни загоєння.

Key words:

immobilized fibrous sodium N-chlorosulfonamide, N,N-dichlorosulfonamide, dressing, toxicity, anti-infective agents.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 365–372

A novel wound dressing material with prolonged action

S. M. Dronov, V. Yo. Mamchur, I. P. Koshova, D. O. Stepanykiy, H. M. Kremenchutskyi, V. M. Toropin, B. V. Murashevych, K. S. Burmistrov

The development and creation of non-toxic dressing materials exhibiting pronounced antimicrobial effect and accelerating wound-healing process without increasing pathogenic microorganisms drug resistance is an actual task of modern medicine.

Aim. Evaluation of toxicological characteristics of a dressing material containing 6 % and 9 % active chlorine in a single application on the skin as well as the study of dressing material effect on the epithelization rate of the uninfected wound surface and determination of its antimicrobial and wound healing activity *in vivo* on a model of *S. aureus* ATCC 6538-infected wound.

Materials and methods. An experimental study of the dressings with immobilized polymeric N-chlorosulfonamide sodium and N,N-dichlorosulfonamide was performed to evaluate the safety in use and pharmacological activity *in vivo*. Evaluation of the dressing material toxicological characteristics in a single application on the skin was carried out on laboratory rats and rabbits according to the generally accepted method, the wound healing effect was studied using the test by L. N. Popova and antimicrobial activity *in vivo* – on a model of wound infected by the insertion of a 24-hour culture of *S. aureus* ATCC 6538 contaminated silk thread through the skin.

Results. Acute toxicity pharmacological studies of material test-samples containing 6 % and 9 % active chlorine in a single application on the skin of rats and rabbits found that these applications did not lead to deaths, as well as changes in their behavioral pattern, consumption of feed and water. The epithelization rate of uninfected wound surface in application of dressings containing both sodium N-chlorosulfonamide and N, N-dichlorosulfonamide was significantly, on average 1.5 times, faster at the end of the observational period (day 14) in comparison with the control group animals. According to the data obtained, the application of dressings containing sodium N-chlorosulfonamide on the 24-hour culture of *S. aureus* ATCC 6538 infected wound significantly reduced the intensity of the inflammatory process local manifestations and 4–10 times decreased the number of pathogenic staphylococci under bandages on day 8 of observation.

Conclusions. Thus, a single application of native materials on the animal skin does not cause a lethal outcome. Skin application of polymeric materials on uninfected wounds stimulates the processes of natural reparation, and decreases the number of pathogenic microorganisms in wound fluid as well as shortens the healing time in staphylococcus-infected wounds.

Наиболее распространенные перевязочные материалы – хлопковые стерильные повязки и бинты. Такие повязки препятствуют дополнительному загрязнению ран и, при тщательной предварительной обработке ран дезинфицирующими средствами, обеспечивают достаточно эффективную их защиту от повторного инфицирования. Однако намокание повязок выделениями из раневых тканей создает благоприятную среду для размножения микроорганизмов, что требует частой смены повязок и повторной обработки ран асептическими средствами. Основным недостатком стерильных повязок – их неэффективность в условиях чрезвычайных ситуаций, когда предварительная асептическая обработка ран затруднена или даже невозможна. Отсутствие такой предварительной обработки часто приводит к тяжелым последствиям при транспортировке больных в стационарные лечебные учреждения.

Для устранения этих недостатков используют пропитку стерильных повязок асептическими растворами при их наложении на раны. Более поздний подход – это использование материалов, предварительно пропитанных растворами антисептиков. Но в этом случае антисептики, удерживаемые лишь адсорбционными силами, оказываются эффективными только на короткий период. Превращение антисептического раствора

в гель позволило устранить этот недостаток. При помощи этого метода были созданы повязки «ОпикУн», «АрмаГель», «Активтекс», «Апполо» и др., содержащие в составе геля антимикробные ингредиенты [1–3]. Тем не менее, патогенные микроорганизмы, особенно золотистый стафилококк, проявляют высокую устойчивость и резистентность к традиционным антимикробным препаратам [4].

Известно, что хлорноватистая кислота и гипохлорит-ион – биогенные соединения, синтезируемые клетками организма человека (нейтрофилами, гепатоцитами) при инфекциях для борьбы с чужеродными микроорганизмами [5]. Именно по этой причине к ним нет привыкания болезнетворных микроорганизмов, они широко используются как антимикробные и дезинфицирующие агенты [6]. Растворы гипохлорита, предложенные Дакеном, успешно применяли в Первую мировую войну при лечении огнестрельных и ожоговых ран [7]. В настоящее время повязки, пропитанные растворами хлорамина Б, дихлоризоцианурата натрия, используются в медицине, обладают выраженным антимикробным действием, ускоряют процесс эпителизации и не оказывают токсического действия на организм [8]. Фармацевтическая компания «Nova Bay Pharmaceuticals» (США) выпускает стабилизированный раствор хлорноватистой кислоты

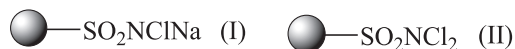
концентрацией 100 мг/дм³ – препарат «NeutroPhase®». Его успешно применяют для лечения труднозаживающих инфицированных ран в США, Китае, Малайзии и других странах [9,10]. Недостаток этих материалов и препаратов – быстрое всасывание в рану и короткий срок действия. В связи с этим разработка нового перевязочного материала с активным хлором пролонгированного действия является актуальной.

Цель работы

Оценка токсикологических характеристик перевязочного материала с содержанием активного хлора 6 % и 9 % при однократном нанесении на кожные покровы; изучение действия перевязочного материала на скорость эпителизации неинфицированной раневой поверхности, а также оценка его антимикробной и ранозаживляющей активности *in vivo* на модели раны, инфицированной *S. aureus* ATCC 6538.

Материалы и методы исследования

Предмет доклинических исследований – N-хлорсульфонамид натрия (I) и N,N-дихлорсульфонамид (II), иммобилизованные на сополимере стирола с дивинилбензолом, привитом к полипропиленовому волокну в форме нетканого полотна. Полимерные материалы (I и II) синтезированы коллективом авторов [11] методом химических превращений катионита «Фибан К-1» ТУ РБ 100185198.062-2001.



Волокнистый катионит «Фибан К-1» получают методом радиационной прививочной сополимеризации стирола и дивинилбензола к полипропиленовому волокну и последующего сульфирования сополимера [12]. Синтезированные на его основе полимеры (I и II) не содержат остаточные количества инициаторов и катализаторов, что важно для использования в медицине. Полимерные материалы (I и II) имеют такие основные характеристики:

- диаметр моноволокон – 40–50 мкм;
- толщина полотна – 2–3 мм, плотность – 270–350 г/м²;
- влажность – 4–8 %;
- содержание активного хлора – 5–18 % (регулируется условиями синтеза; предварительными испытаниями установлено, что для N-хлорсульфонамида оптимальная концентрация составляет 6–10 %, а для N,N-дихлорсульфонамида – 9–11 %);
- поглощение воды – 800–900 %;
- потеря активного хлора при хранении – 0,5 % в год.

При погружении материалов (I и II) в дистиллированную воду происходит медленное выделение активного хлора концентрацией 2–4 мг/дм³. В присутствии солей аммония, аммиака, аминокислот или биологически загрязненной среды материалы интенсивно выделяют в раствор активный хлор, при этом носитель активного хлора остается закрепленным на полимерной матрице и не попадает в биологическую среду [13]. Отработанный материал может быть регенерирован действием раствора гипохлорита натрия.

Ранее модифицированным методом «агаровых пластин» на МПА определены антибактериальные свойства и антимикотическое действие полимерных N-хлорсульфонамида (I) и N,N-дихлорсульфонамида (II) [14–16]. Предположили, что материалы (I и II) при соприкосновении с сухими кожными покровами будут оставаться неактивными, а при контакте с кровью, раневым экссудатом активироваться с постепенным выделением активного хлора [14]. В связи с этим целесообразно проведение исследований материалов (I и II) на ранозаживляющее, противовоспалительное, антимикробное действие, а также изучение их токсикологических характеристик.

Исследования материалов (I и II) *in vivo* на лабораторных животных проводили с учетом норм Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются для лабораторных исследований [17]. Тест-образцы материалов (I и II), используемых для исследований, контролировали на содержание активного хлора и отсутствие солей и щелочи.

На первом этапе экспериментальных исследований изучили токсикологические характеристики материалов (I и II) и их репаративной активности на неинфицированных ранах лабораторных животных. В качестве действующей субстанции для токсикологических исследований материалов и референс-препарата при изучении ранозаживляющей, противовоспалительной и антимикробной активности материалов использовали электрохимически генерированный 0,06 % раствор гипохлорита натрия, полученный разведением дистиллированной водой препарата «ВетОкс-1000» производства ООО «Бровафарма» (г. Бровары, Украина)

В доклинических исследованиях задействованы нелинейные половозрелые крысы обоих полов, полученные из вивария ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Крысы содержали в стандартных клетках (пластмассовый ящик с оцинкованной сеткой) размерами 500 × 320 × 160 мм. Уход, содержание и кормление животных осуществляли согласно требованиям нормативных документов в стандартных условиях вивария ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Оценку острых токсикологических параметров изучаемых материалов проводили путем однократной аппликации на кожные покровы крыс массой 200–220 г и кроликов массой 2,0–2,5 кг. Полимерные N-хлорсульфонамид натрия (I) с содержанием активного хлора 6 % и N,N-дихлорсульфонамид (II) с содержанием активного хлора 9 % были упакованы в чехлы из полипропиленовой ткани, изготовленной методом «спанлейс» размером 1,5 × 1,5 см. Материалы накладывали на специально выстриженные от шерсти участки кожи животных размером 2 × 4 см (крысы) и 4 × 6 см (кроли). Количество животных в экспериментальных группах: белых крыс – 16, кроликов – 5. Кроме того, в ходе токсикологических исследований крысам внутрибрюшинно в возрастающих дозах, начиная с объема, соответствующего максимально допустимому, в зависимости от массы тела вводили действующую субстанцию повязок (0,06 % раствор гипохлорита натрия) [18]. Наблюдения

за состоянием животных проводили каждый день на протяжении 14 дней. При наблюдении обращали внимание на внешний вид животных, их поведение, потребление ими еды и воды. Критериями эффекта были время появления и степень выраженности симптомов интоксикации, наличие/отсутствие летальных случаев.

Ранозаживляющую активность тест-образцов материалов (I и II) и 0,06 % раствора гипохлорита натрия оценивали по методике Е. А. Ефимова [19]. Патологию индуцировали под ингаляционным наркозом. Как анестезирующее вещество использовали диэтиловый эфир. Перед нанесением ран готовили операционное поле, для чего шерсть на дорсальной поверхности животных выстригали, а затем выбривали вдоль позвоночника. Раны наносили по трафарету при помощи скальпеля посередине выстриженного участка. Средняя площадь ран составила 695,5 мм². В течение 14 суток 2 раза в день ежедневно на раневую поверхность производили аппликацию исследуемых материалов. Крысы при этом находились в плексигласовых домиках в течение получаса.

Для оценки скорости заживления ран использовали тест Л. Н. Поповой, основанный на измерении площади раны в динамике. На рану (0, 4, 10, 14 дни лечения) накладывали стерильный лист целлофана, на который чернилами наносили контуры раны. Затем целлофан с полученным контуром накладывали на миллиметровую бумагу и определяли площадь раны, подсчитывая количество мм² внутри контура. Процент уменьшения раны определяли по отклонению от исходного фона.

На втором этапе экспериментальных исследований изучено действие материала (I) на моделированные инфицированные раны по методике, описанной в работе [20]. Для исследований 34 крысам (3 экспериментальных группы по 6 животных, группа сравнения с референс-препаратом (0,06 % раствор гипохлорита натрия) из 6 животных, контрольная группа из 10 животных) под кожу вшивали шовный материал (шелковая нить), который пропитан точной культурой *S. aureus* ATCC 6538 (доза 10⁹ КОЕ/мл). Наблюдали за временем проявления местных симптомов гнойно-воспалительного процесса и интенсивностью его развития. Через 3 суток после инфицирования на раны животных в исследуемых группах накладывали повязки из материала на срок 4–12 часов (1 группа – 4 часа, 2 группа – 8 часов, 3 группа – 12 часов, группа сравнения – 8 часов). В контрольной группе лечение не проводили. Время наблюдения – 3 недели. Контролируемые показатели: количество погибших животных, интенсивность проявления местных клинических симптомов воспаления путем осмотра ран и время их заживления.

Бактериологический контроль воспалительных процессов осуществляли согласно методике [21] на содержание в них стафилококков. Для выделения микрофлоры использовали плотные питательные среды: кровяной агар (КА) – для выделения индивидуальных микроорганизмов и определения гемолитической активности; желточно-солевой агар (ЖСА, или среда Чистовича) – для выделения стафилококков; агар эндо – для выделения кишечных бактерий; среда Сабуро – для выделения грибов. Засеянные чашки с КА, средой эндо инкубировали 18–24 ч при 37 °С,

ЖСА, или средой Чистовича – 24 ч при 37 °С и 24 ч при 20–22 °С, средой Сабуро – 18–24 ч при 37 °С и 4 суток при 22 °С. Идентификацию культур проводили согласно действующим стандартным методикам [21]. Количество микроорганизмов оценивали в Lg КОЕ/тампон.

Для статистического анализа использовали программный продукт Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серийный № AGAR909E415822FA). В условиях нормального закона распределения показатели представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки средней величины (m). Сравнение статистических характеристик в различных группах и в динамике наблюдения проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев:

1) оценка достоверности различий средних для несвязанных выборок – по критериям Стьюдента (t) и Манна–Уитни (U), для связанных – по соответствующему критерию Стьюдента (T);

2) множественное сравнение – по однофакторному дисперсионному анализу ANOVA с парным сравнением (Post-hoc) по критериям Шеффе (Scheffe test) и Даннет (Dunnett test);

3) достоверность различий относительных величин – по двусторонним точным критериям Фишера (Fisher exact p, two-tailed).

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследования по оценке острой токсичности тест-образцов материалов (I) и (II) при одноразовом нанесении на кожные покровы животных показало, что аппликации этими материалами (экспозиция 4 часа) в нативном виде не приводили к изменениям в их поведении, потреблении корма и воды. Гибели экспериментальных животных в течение всего периода наблюдений (14 суток) не было. Однократная кожная аппликация тест-образцов не вызывала изменения показателей относительной массы внутренних органов животных опытных групп по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Расчет среднесмертельной дозы (LD₅₀) исследуемых тест-образцов при кожном нанесении не проводили ввиду невозможности достичь необходимой концентрации действующей субстанции в данной лекарственной форме.

Оценкой острых токсикологических характеристик действующей субстанции материалов повязок (0,06 % раствор гипохлорита натрия) при внутрибрюшинном введении 30 крысам в объемах 1/10 – 2 ОЦК установлено отсутствие случаев летального исхода в течение как первых суток, так и последующего двухнедельного периода наблюдений (табл. 2).

Выполнен анализ результатов изучения ранозаживляющей активности материалов I и II. Следует отметить, что после повреждения кожи в исходном состоянии раны животных как контрольной, так и экспериментальных групп представляли собой влажный и выделяющий сукровицу очаг (рис. 1). Показано, что в течение первых 4 дней наблюдения какие-либо отличия в процессах природной репарации поврежденных кожных покровов в экспериментальных группах относительно показателей

в контрольной группе не зарегистрированы – отмечена умеренная тенденция к уменьшению площади ран у животных в экспериментальных группах, группе сравнения и контрольной группе (табл. 3).

Дальнейшие наблюдения показали, что к 10 и 14 дню эксперимента скорость эпителизации раневой поверхности у животных в экспериментальных группах была выше в 1,2 и 1,6 ($p < 0,05$) раза соответственно, чем в группе контроля (табл. 3, рис. 2). Сопоставимый характер изменений скорости репаративных процессов зарегистрирован и в группе сравнения: у грызунов, которым осуществляли аппликацию стандартных марлевых повязок с экстемпоральным 0,06 % раствором NaOCl, площадь раны уменьшилась на 39 % и 65 % на 10 и 14 сутки соответственно; в контрольной группе животных процессы природной репарации характеризовались снижением площади поражения на 10 сутки на 25 % и 46 % на 14 сутки по сравнению с исходными данными (табл. 3). Патоморфологическое изучение кожного покрова животных в месте раны после завершения лечения показало, что при аппликациях N-хлорсульфонамида натрия (I) деструктивные изменения ткани не обнаружены, а после применения N,N-дихлорсульфонамида (II) установлены изменения гистоархитектоники эпидермиса (утолщение зернистого слоя, конгломераты интенсивно базофильно окрашенных групп клеток в поверхностном слое вместо строго упорядоченных рядов). Этот результат может быть объяснен сильными окислительными свойствами N,N-дихлорсульфонамида.

В связи с этим, для изучения эффективности антимикробной терапии в условиях моделированного гнойно-воспалительного процесса использовали только полимерный N-хлорсульфонамид натрия (I).

Анализом эффективности антимикробной терапии в условиях моделированного гнойно-воспалительного процесса с использованием тест-модели стафилококковой инфекции на крысах показано, что на 2–3 сутки после инфицирования развивались выраженные симптомы воспаления, которые сохранялись на протяжении 10–13 суток. Стафилококки при подкожном введении интенсивно размножались и способствовали нарастанию местных проявлений инфекции (рис. 3).

В первой экспериментальной группе животных при накладывании повязок с полимерным N-хлорсульфонамидом натрия на 4 часа в сутки животные начинали выздоравливать на 9 сутки с момента инфицирования. Выздоровление животных из второй группы (наложение повязок на 8 часов) начиналось на 8 сутки, а третьей группы (наложение повязок на 12 часов) – на 7 сутки с момента инфицирования (рис. 4). Гибели животных ни в одной из экспериментальных групп не было.

По нашим наблюдениям, полимерный N-хлорсульфонамид натрия (I) не вызывал раздражающего действия при его нанесении на раны. При снятии повязки не отметили ее прилипание к раневой поверхности. Заживление ран в группе сравнения с 0,06 % раствор гипохлорита натрия начиналось на 8 сутки, в те же сроки что и в исследуемой группе (наложение повязок на 8 часов), но полное выздоровление происходило позже (на 14 сутки). В контрольной группе выздоровление животных шло гораздо медленнее, при этом одна крыса погибла от развития стафилококкового сепсиса (рис. 3).

Таблица 1. Массовые коэффициенты (%) внутренних органов крыс после однократной накожной аппликации тест-образцов, 14 сутки ($M \pm m$, $n = 16$)

Исследуемый орган	Тестируемые показатели	
	Масса органа, г	Относительная масса, г/100 г
Головной мозг	1,793 ± 0,075	0,855 ± 0,008
Сердце	0,675 ± 0,019	0,323 ± 0,008
Печень	6,942 ± 0,290	3,313 ± 0,035
Почки	1,262 ± 0,048	0,603 ± 0,008
Надпочечники	0,033 ± 0,001	0,016 ± 0,001

Таблица 2. Показатели выживаемости экспериментальных животных в условиях однократного внутривенного введения 0,06 % раствора гипохлорита натрия, 14 сутки

Условия опыта	Количество животных	Вводимый объем	Погибло/всего животных
0,06 % раствор NaOCl	n = 6	1/10 ОЦК	0/6
	n = 6	1/5 ОЦК	0/6
	n = 6	1/2 ОЦК	0/6
	n = 6	1 ОЦК	0/6
	n = 6	2 ОЦК	0/6
Контроль (0,9 % раствор NaCl)	n = 6	2 ОЦК	0/6



Рис. 1. Состояние неинфицированной раны кожи лабораторной крысы до аппликации изучаемыми материалами.



Рис. 2. Состояние неинфицированной раны кожи лабораторной крысы на 14 сутки после аппликации полимерным N-хлорсульфонамидом натрия.



Рис. 3. Инфекционно-воспалительный процесс в контрольной группе при развитии стафилококкового сепсиса (14 сутки).



Рис. 4. Состояние раны после аппликации полимерным N-хлорсульфонамидом натрия 12 часов в сутки (7 сутки).

Результаты наблюдений за выздоровлением в экспериментальных и контрольной группах и интенсивность местных проявлений воспалительного процесса приведены в *таблице 4* и на *рисунке 4*.

Параллельно с мониторингом воспалительных процессов осуществляли бактериологический контроль выделений из ран на содержание стафилококков (*табл. 5*).

При сравнении антимикробной эффективности исследуемого материала и 0,06 % раствора NaOCl оказалось, что они действуют приблизительно одинаково. Согласно полученным данным, количество патогенных стафилококков как под повязками с полимерным N-хлорсульфонамидом натрия, так и с 0,06 % раствором NaOCl на 8 сутки наблюдений было в 4–10 раз меньше, чем в контрольной группе.

По нашему мнению, механизм ранозаживляющего действия материалов (I и II) заключается в способности длительное время генерировать в рану биогенные соединения активного хлора, постоянное присутствие которых в ране ускоряет репаративные процессы.

Выводы

1. Однократное нанесение на кожные покровы животных материалов в нативном виде с содержанием активного хлора 6 % (N-хлорсульфонамид натрия), и 9 % (N,N-дихлорсульфонамид), а также внутрибрюшинное введение крысам действующей субстанции материалов

Таблица 3. Влияние повязок с полимерными материалами (I и II) на размеры площади поверхности ран у крыс, M ± m

Условия эксперимента	Сроки наблюдения						
	Исходное состояние	4 сутки			10 суток		14 суток
	Средняя площадь раны, см ²	Средняя площадь раны, см ²	% изменений	Средняя площадь раны, см ²	% изменений	Средняя площадь раны, см ²	% изменений
Контроль	6,8 ± 0,7	6,4 ± 0,6	- 5,8	5,1 ± 0,5	- 25	3,7 ± 0,4*	- 46
Тест-образец материала (I), 6 % активного хлора	7,1 ± 0,7	6,5 ± 0,6	- 8,4	4,3 ± 0,4*	- 39	2,3 ± 0,2**	- 68
Тест-образец материала (II), 9 % активного хлора	7,0 ± 0,7	6,3 ± 0,6	- 10,0	4,4 ± 0,4*	- 37	2,5 ± 0,2**	- 64

*: p < 0,05 по отношению к показателям исходного состояния; **: p < 0,05 по отношению к показателям контроля.

Таблица 4. Интенсивность развития местных проявлений воспаления при стафилококковой инфекции животных в экспериментальных группах, группе сравнения и контрольной группе

Время аппликации	Количество животных	Летальность	Характер гнойно-некротического процесса					Сроки наблюдения, сутки/ Количество случаев «выздоровления» животных									
			Всего	В том числе с интенсивностью				7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
				++++	+++	++	+										
4 часа	6	0	6	2	2	1	1	0	0	2	1	0	1	2	0	0	0
8 часов	6	0	6	3	1	0	2	0	1	2	0	2	1	0	0	0	0
12 часов	6	0	6	1	3	1	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Контроль	10	1	9	3	3	1	2	0	0	0	0	1	1	2	1	2	2

++++: гиперемия и отек окружающих рану тканей резко выражены, выделения обильны; +++: гиперемия и отек выражены умеренно, выделения серозно-геморрагические; ++: гиперемия и отек выражены слабо, поверхность раны покрыта струпом; +: незначительная гиперемия вокруг раны, покрытой струпом.

Таблица 5. Логарифм среднего количества стафилококков в выделениях из ран

Условия опыта, время аппликаций в сутки	Количество животных	Время наблюдения после нанесения повязки (в сутках)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		Lg среднего количества стафилококков							
Аппликация 4 часа	6	5,6	5,3	5,0	5,0	4,9	4,5	4,0	3,8
Аппликация 8 часов	6	5,5	5,2	5,0	4,5	4,0	3,9	3,7	3,2
Аппликация 8 часов 0,06 % раствор гипохлорита натрия	6	5,6	5,5	5,2	4,8	4,5	4,2	4,0	3,7
Аппликация 12 часов	6	5,3	5,0	4,5	4,1	3,7	3,2	2,9	2,5
Контрольная группа	10	6,6	6,9	6,5	6,1	6,1	5,9	5,3	4,8

(0,06 % раствора гипохлорита натрия) в объемах 1/10 – 2 ОЦК случаи летального исхода не вызывает.

2. Накожная аппликация повязок с полимерными N-хлорсульфонамидом натрия и N,N-дихлорсульфонамидом на неинфицированные раны стимулирует процессы природной репарации, сокращая сроки заживления.

3. При наложении повязок с полимерным N-хлорсульфонамидом натрия на инфицированные раны ускоряется их заживление и в 4–10 раз снижается количество патогенных микроорганизмов в раневом отделе.

4. На основании результатов изучения острой токсичности, ранозаживляющего, противомикробного действия на лабораторных животных показана фармакологическая активность и безопасность повязок с полимерным N-хлорсульфонамидом натрия.

Перспективы дальнейших исследований. Полимерный N-хлорсульфонамид натрия в виде нетканого полотна – новый перспективный перевязочный материал пролонгированного действия, рекомендуемый для использования медициной катастроф и неотложных состояний. Целесообразно продолжить экспериментальное изучение местно-раздражающего, кожно-раздражающего и аллергизирующего действия, а также безопасности материала (физиологические, гематологические, биохимические и морфологические показатели) в условиях субострого применения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта конкурса «Vernadski Challenge-2015» от компании Noosphere Ventures (США) и грантов «Молодые ученые Днепропетровщины» 2014 и 2017 гг.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2018

Сведения об авторах:

Дронов С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Мамчур В. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Кошева И. П., канд. мед. наук, доцент каф. общей и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Степанский Д. А., канд. мед. наук, зав. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Кременчужский Г. Н., д-р мед. наук, профессор каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Торопин В. Н., соискатель каф. технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», главный государственный инспектор-эксперт Днепропетровского отдела по вопросам экспертизы и исследований Специализированной лаборатории по вопросам

экспертизы и исследований Государственной фискальной службы Украины, г. Днепро.

Мурашевич Б. В., канд. хим. наук, доцент каф. физической химии, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепро.

Бурмистров К. С., д-р хим. наук, профессор каф. технологии органических веществ и фармацевтических препаратов, ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепро.

Відомості про авторів:

Дронов С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Мамчур В. Й., д-р мед. наук, професор каф. фармакології й клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Кошова І. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Степанський Д. О., канд. мед. наук, зав. каф. мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Кременчужський Г. М., д-р мед. наук, професор каф. мікробіології, вірусології, імунології і епідеміології, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Торопін В. М., здобувач каф. технології органічних речовин і фармацевтичних препаратів, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», головний державний інспектор-експерт Дніпропетровського відділу з питань експертизи та досліджень Спеціалізованої лабораторії з питань експертизи та досліджень Державної фіскальної служби України, м. Дніпро.

Мурашевич Б. В., канд. хім. наук, доцент каф. фізичної хімії, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро.

Бурмістров К. С., д-р хім. наук, професор каф. технології органічних речовин і фармацевтичних препаратів, ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро.

Information about authors:

Dronov S. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Mamchur V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Koshova I. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacy, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Stepanskyi D. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Kremenchutskyi H. M., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Toropin V. M., Postgraduate student, Department of Technology of Organic Substances and Pharmaceutical Preparations, Ukrainian State University of Chemical Technology; Chief State Inspector-Expert of the Dnipropetrovsk Examination and Research Division of the Tax and Customs Inspection Department of the SFS of Ukraine, Dnipro.

Murashevych B. V., PhD, Associate Professor, Department of Physical Chemistry, State Higher Educational Institution «Ukrainian State University of Chemical Technology», Dnipro. Burmistrov K. S., Dr. hab., Professor, Department of Technology of Organic Substances and Pharmaceutical Preparations, State Higher Educational Institution «Ukrainian State University of Chemical Technology», Dnipro.

Список литературы

- [1] Effects of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro / J. W. Doyle et al. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996. Vol. 32. Issue 4. P. 561–568.
- [2] Місюра В. М., Роїк О. М. Пов'язки гелеві антимікробні «ОпiкУн» – сучасний перев'язувальний засіб лікування ран і опіків. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2014. №5–6(11). С. 232–233.
- [3] Сутковская Ю. В. Пролежни и трофические язвы: появилась ли надежда. *Участковый врач*. 2016. №3(44). – С. 38–39.
- [4] Stewart P. S. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 135–138.
- [5] Weiss J., Klein R., Slivka A., Wei M. Chlorination of taurine by human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 1982. Vol. 70. Issue 3. P. 598–607.
- [6] White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants. New Jersey: John Wiley and Sons, 2011. 1062 p.
- [7] Dakin H. D. On the use of certain antiseptic substances in the treatment of infected wounds. *Br. Med. J.* 1915. Vol. 2. P. 318–320.
- [8] Абаев Ю. К. Раневые повязки в хирургии. *Медицинские новости*. 2003. №12. С. 30–37.
- [9] NeutroPhase® in chronic non-healing wounds / J. Crew et al. *Int. J. Burn Trauma*. 2012. Vol. 2. Issue 3. P. 126–134.
- [10] Flow-through Instillation of Hypochlorous Acid in the Treatment of Necrotizing Fasciitis / J. R. Crew et al. *Wounds*. 2016. Vol. 28. Issue 2. P. 40–47.
- [11] Полімерний матеріал з іммобілізованим «активним хлором», що проявляє антимікробні властивості : пат. №112187 Україна. МПК А01Р 1/00, С08F 257/02, С08F 259/02 / К.С. Бурмістров, Б.В. Мурашевич, В.М. Торопін, М.В. Торопін; заявл. 13.05.2016; опубл. 12.12.2016, бюл. №23.
- [12] Soldatov V., Pawlowski L. A., Shunkevich H. Wasag New materials and technologies for environmental engineering: synthesis and structure of ion exchange fibers. Lublin: Liber Duo Color, 2004. 130 p.
- [13] Новый хлорвыделяющий материал широкого назначения. Строение и свойства / К. С. Бурмістров и др. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. №12. Т. 19. С. 10–14.
- [14] Торопін В. Н., Сурмашева Е. В., Романенко Л. И. Изучение антимікробных свойств іммобілізованных волоконистых N-хлорсульфонамидов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. №3. С. 54–58.
- [15] Торопін В. Н., Бурмістров К. С., Сурмашева, Е. В., Романенко Л. И. Изучение антимікробных свойств іммобілізованных волоконистых N,N-дихлорсульфонамидов. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2016. №4(4). С. 48–52.
- [16] Вивчення антимікробних властивостей іммобілізованих волоконистих форм N-хлор- та N,N-дихлорсульфонамідів / О. В. Сурмашева та ін. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової науково-практичної конференції (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.)*. Тернопіль: ТДМУ, 2017. С. 358–360.
- [17] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986. №123. 52 p.
- [18] Сидоров К. К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным. *Методы определения токсичности и опасности химических веществ*. Москва: Медицина, 1976. 87 с.
- [19] Ефимов Е. А. Факторы, влияющие на полноту регенерации кожи у млекопитающих. *Известия РАН. Серия: Биология*. 1999. №4. С. 488–492.
- [20] Пат. №2317818, RU. Ранозаживляющее и противомикробное средство. МПК А61К31/41, А61К31/165 / И. А. Мазур, В. И. Мамчур, Е. А. Подплетная и др.; заявл. 07.04.2005; опубл. 27.02.2008.
- [21] Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях : приказ МОЗ СССР от 22.04.1985 г. №535.
- [5] Weiss J., Klein R., Slivka A., Wei M. (1982). Chlorination of taurine by human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 70(3), 598–607.
- [6] *White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants* (2011). New Jersey: John Wiley and Sons.
- [7] Dakin, H. D. (1915). On the use of certain antiseptic substances in the treatment of infected wounds. *Br. Med. J.*, 2, 318–320.
- [8] Abaev, Yu. K. (2003). Wound dressings in surgery. *Medicinskie novosti*, 12, 30–37.
- [9] Crew, J. R., Varilla, R., Rocas, T. A., Deभावov, D., Wang, L., Najafi, A., et al. (2012). NeutroPhase® in chronic non-healing wounds *Int. J. Burn Trauma*, 2(3), 126–134.
- [10] Crew, J. R., Thibodeaux, K. T., Speyzer, M. S., Gauto, A. R., Shiau, T., Pang, L., et al. (2016). Flow-through Instillation of Hypochlorous Acid in the Treatment of Necrotizing Fasciitis. *Wounds*, 28(2), 40–47.
- [11] Burmistrov, K. S., Murashevych, B. V., Toropin, V. M., & Toropin, M. V. (2016) Pat. 112187 Ukraine. A01R 1/00, C08F 257/02, S08F 259/02. Polimerniy material z immobilizovanyim «aktivnym khlорom», scho proiavlialie antymikrobnii vlastyivosty [Patent №112187 Ukraine Polymeric material with immobilized «active chlorine» exhibiting antimicrobial properties]. *Biuletен*, 23. [in Ukrainian].
- [12] Soldatov, V., Pawlowski, L. A., & Shunkevich, H. (2004) *Wasag New materials and technologies for environmental engineering: synthesis and structure of ion exchange fibers*. Lublin: Liber Duo Color.
- [13] Burmistrov, K. S., Toropin, V. N., Kremenchutskyy, G. N., Polikarpov, A. P., & Shunkevich, A. A. (2016). Novyj hlорvvelyayushhij material shirokogo naznacheniya. Stroenie i svoystva [New material chloro allocates wide application: structure and properties]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy khimii*, 12(19), 10–14.
- [14] Toropin, V. N., Surmasheva, E. V., & Romanenko, L. I. (2016). Izuchenie antymikrobnnykh svoystv immobilizovannykh voloknistykh N–chlорsul'fonamidov [The study of antimicrobial properties of immobilized fibrous N-chloro sulfonamides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 54–58. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77993 [in Russian].
- [15] Toropin, V. N., Burmistrov, K. S., Surmasheva, E. V., Romanenko, L. I. (2016). Izuchenie antymikrobnnykh svoystv immobilizovannykh voloknistykh N,N-dikhlorosul'fonamidov [Study of the antimicrobial properties of immobilized fibrous N,N-dichlorosulfonamides]. *Science Rise: Pharmaceutical Science*, 4(4), 48–52. doi: 10.15587/2519-4852.2016.85905 [in Russian].
- [16] Surmasheva, O. V., Romanenko, L. I., Kremenchutskiy H. M., Stepankii, D. O., Koshova, I. P., Toropin, V. M., & Murashevich, B. V. (2017) Vyvchennia antymikrobnnykh vlastyivostei immobilizovannykh voloknistykh form N-hlor- ta N,N-dikhlorosul'fonamidiv [Study of antimicrobial properties of immobilized fibrous forms of N-chlorine N, N-dichlorosulfonamides]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny Proceedings of the final Scientific and Practical Conference* (p. 358–360). [in Ukrainian].
- [17] (1986). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg: Council of Europe.
- [18] Sidorov, K. K. (1976). Vvedenie veshchestv v zheludok, v trakheyu, pod kozhu, v venu i drugie puti vvedeniya yadov laboratornym zhyvotnym [Introduction of substances into the stomach, into the trachea, under the skin, into a vein and other routes of administration of poisons to laboratory animals]. *Metody opredeleniya toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshhestv*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [19] Efimov, E. A. (1999). Faktory, vliyayuschie na polnotu regeneracii kozhi u mlekopitayuschih [Factors affecting the completeness of skin regeneration in mammals]. *Izvestiya RAN. Seriya: Biologiya*, 4, 488–492. [in Russian].
- [20] Mazur, I. A., Mamchur, V. I., Podpletayaya, E. A., et al. (patentee) (2008) Patent №2317818, RU. МПК А61К31/41, А61К31/165. Ранозаживляющее и противомикробное средство [Patent. №2317818. Wound healing and antimicrobial agent]. [in Russian].
- [21] Prikaz MOZ SSSR «Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh» ot 22.04.1985 №535 [Order of the Ministry of Health of the USSR «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories for treatment and prevention institutions» from 22.04.1985 №535]. [in Russian].

References

- [1] Doyle, J. W., Roth, N. P., Smith, R. M., Li, Y. Q., & Dunn, R. M. (1996). Effects of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro *J. Biomed. Mater. Res.* 32(4), 561–568. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199612)32:4<561::AID-JBM9>3.0.CO;2-P
- [2] Misiura, V. M., & Roik, O. M. (2014). Poviazky helevi antymikrobnni «OpikUn» – suchasnyi pereviazuvalnyi zasib likuvannia ran i opikiv [Gel antimicrobial bandages «OpikUn» – a modern dressing wound and wound treatment]. *Ekstrenna medytsyna vid nauky do praktyky*, 5–6(11), 232–233. [in Ukrainian].
- [3] Sutkovskaya, Yu. V. (2016). Prolezhni i troficheskie yazyvy: poyavilas' li nadezhda [Bedsore and trophic ulcers: did hope appear?]. *Uchastkovyy vrach*, 3(44), 38–39. [in Russian].
- [4] Stewart, P. S. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 358(9276), 135–8.

Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності

Д. Є. Барковський

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – вивчити особливості цитокінового профілю жінки в динаміці вагітності, що ускладнилася розвитком загрози її переривання в 1 триместрі.

Матеріали та методи. За результатами перебігу вагітності та пологів 294 першовагітних відібрали 72 жінки, в яких вагітність ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі. Контрольна група – 48 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Імуноферментним методом, використовуючи фотометр «Digi Scan-400» (Австрія), в сироватці крові вагітних клінічних груп у першому (10–14 тижнів), другому (23–26 тижнів) і третьому (32–35 тижнів) триместрах визначили концентрацію цитокінів: інтерлейкіна-1 β (IL-1 β), інтерлейкіна-2 (IL-2), інтерлейкіна-4 (IL-4), інтерлейкіна-10 (IL-10), γ -інтерферона (IFN γ), фактора некрозу пухлини- α (TNF α).

Результати. У жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі виявили характерні зміни цитокінового профілю, які можна поділити на 2 групи: перша – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th1 (знижений рівень IL-1 β у першому триместрі; підвищений рівень TNF α в першому триместрі; знижений рівень TNF α у другому триместрі); друга група – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th2 (підвищений рівень IL-4 і IL-10 у другому триместрі вагітності).

Висновки. У динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в першому триместрі, відбуваються зміни цитокінового профілю: активація Т-хелперів 1 типу в першому триместрі з пригніченням їхньої функції у другому триместрі на тлі підвищеної продукції протизапальних цитокінів Т-хелперів 2 типу. У 3 триместрі спостерігали зниження продукції про-/протизапальних цитокінів на тлі підвищеної макрофагальної активності зі збільшенням рівня TNF α в сироватці крові жінок, в яких перебіг вагітності ускладнився загрозою переривання в 1 триместрі.

Ключові слова: вагітність, аборт, імунна система, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 373–376

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191

E-mail: dmitro.barkovsky@gmail.com

Изменения Т-хелпер ассоциированных цитокинов при угрозе невынашивания беременности

Д. Е. Барковский

Цель работы – изучить особенности цитокинового профиля женщины в динамике беременности, которая осложнилась развитием угрозы ее прерывания в 1 триместре.

Материалы и методы. По результатам анализа течения беременности и родов у 294 первобеременных отобраны 72 женщины, беременность которых осложнилась угрозой прерывания в первом триместре. Контрольная группа – 48 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Имуноферментным методом с использованием фотометра «Digi Scan-400» (Австрия) в сыворотке крови беременных клинических групп в первом (10–14 недель), втором (23–26 недель) и третьем (32–35 недель) триместрах определили концентрацию цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10), γ -интерферона (IFN γ), фактора некроза опухоли- α (TNF α).

Результаты. У женщин с угрозой прерывания беременности в 1 триместре установлены характерные изменения цитокинового профиля, которые можно разделить на 2 группы: первая – изменения, связанные с функциональной активностью Th1 (сниженный уровень IL-1 β в первом триместре; повышенный уровень TNF α в первом триместре; сниженный уровень TNF α во втором триместре); вторая группа – изменения, связанные с функциональной активностью Th2 (повышенный уровень IL-4 и IL-10 во втором триместре беременности).

Выводы. В динамике беременности, осложненной угрозой прерывания в 1 триместре, изменяется характер цитокинового профиля в виде активации Т-хелперов 1 типа в первом триместре с последующим угнетением их функции во втором триместре на фоне повышения продукции противоспалительных цитокинов Т-хелперов 2 типа. В 3 триместре происходит снижение продукции про-/противоспалительных цитокинов на фоне повышенной макрофагальной активности с увеличением уровня TNF α в сыворотке крови женщин, у которых течение беременности осложнилось угрозой прерывания в 1 триместре.

Ключевые слова: беременность, аборт, иммунная система, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 373–376

Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage

D. Ye. Barkovsky

Objective: to study the cytokine profile features of women in the dynamics of pregnancy complicated by threatened miscarriage during the first trimester.

Materials and methods. The analysis of pregnancy and childbirth course of 294 primigravida women was carried out and 72 women whose pregnancy was complicated by threatened miscarriage during the first trimester were enrolled. The control group included 48 somatically healthy pregnant women with a physiological course of pregnancy. Serum cytokines concentrations (interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), γ -interferon (IFN γ), tumor necrosis factor- α (TNF α)) were determined by ELISA using a photometer "Digi Scan-400" (Austria) in the clinical groups of pregnant woman during the first (10–14 weeks), second (23–26 weeks) and third trimesters (32–35 weeks).

Key words: pregnancy, spontaneous abortion, immune system, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 373–376

Results. In women with threatened miscarriage during the first trimester, characteristic changes in the cytokine profile were revealed, which can be divided into 2 groups: the 1st group – changes associated with the functional activity of T-helper type 1 (Th1) (decreased IL-1 β and increased TNF α levels during the first trimester; decreased level of TNF α during the second trimester); the 2nd group – changes associated with functional activity of T-helper type 2 (Th2) (increased levels of IL-4 and IL-10 during the second trimester of pregnancy).

Conclusions. The dynamics of pregnancy complicated by threatened miscarriage during the first trimester involve changes in the character of cytokine profile represented by Th1 cells activation during the first trimester followed by their function depression during the second trimester on the background of increasing production of anti-inflammatory cytokines by Th2 cells. During the third trimester, inflammatory and anti-inflammatory cytokines production is decreased on the background of increased macrophage activity with elevated TNF α level in the blood serum of women whose pregnancy was complicated by threatened miscarriage during the first trimester.

Загроза переривання вагітності може виникати, починаючи з ранніх термінів, і супроводжується репродуктивними втратами протягом усієї вагітності [1–4]. Одним з основних факторів невиношування вагітності низка авторів вважають імунологічний механізм, котрий під впливом екзо- та/або ендогенних факторів може реалізовуватися у зміни імунологічної толерантності та реактивності у відповідь на вплив антигенів плода батьківського походження [5–9]. Цей патогенетичний механізм супроводжується каскадом імунологічних реакцій, медіаторами яких є цитокини, а зміни їхньої концентрації дають змогу судити про силу та напрям імунної відповіді на стимуляцію організму матері плодовими антигенами [10–13].

Мета роботи

Вивчити особливості цитокинового профілю жінки в динаміці вагітності, яка ускладнилася розвитком загрози її переривання в 1 триместрі.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили динамічне спостереження за перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду у 294 першовагітних, починаючи від ранніх строків гестації (7–8 тижнів). Додаткові критерії залучення: згода пацієнтки на консультативне спостереження та обстеження в умовах акушерської клініки; відсутність ознак TORCH-інфекції та екстрагенітальних захворювань у стадії суб/декомпенсації; рандомізація за віком і соціальним станом.

Клінічне обстеження та лікування вагітних відповідало положенням чинних наказів МОЗ України щодо обстеження вагітних в умовах жіночої консультації та акушерського стаціонара, а також алгоритмам та обсягу терапії акушерських ускладнень.

Для досягнення мети за результатами перебігу вагітності та пологів 294 вагітних відібрали 72 жінки, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі.

Контрольна група – 48 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Вагітним виконали загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціонального оцінювання стану фетоплацентарного комплексу (ФПК): ультразвукове дослідження (у 1 триместрі, у 18–19, 23–26 та 33–35 тижнів) із доплерографією; кардіотокографію з тестами функціональної діагностики (біомонітор «ВМТ-9141», ФРН); визначення біофізичного профілю плода.

Імуноферментним методом, використовуючи фотометр «Digi Scan-400» (Австрія), в сироватці крові вагітних клінічних груп у першому (10–14 тижнів), другому (23–26 тижнів) і третьому (32–35 тижнів) триместрах визначили концентрацію цитокинів: інтерлейкіна-1 β (IL-1 β), інтерлейкіна-2 (IL-2), інтерлейкіна-4 (IL-4), інтерлейкіна-10 (IL-10), γ -інтерферона (IFN γ), фактора некрозу пухлини- α (TNF α).

Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), з оцінюванням вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критерієм Стьюдента (t); вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм χ^2 -критерієм Пірсона (Yates correction), точним критерієм Фішера.

Результати

Аналіз стану нейроімунноендокринної системи вагітної з наявністю загрози переривання вагітності в 1 триместрі показав: рівень IL-1 β , що знижений до 28 тижня гестації порівняно з фізіологічним перебігом вагітності, нормалізується у 3 триместрі вагітності (табл. 1). Концентрація IL-2 характеризується максимальними значеннями в 1 триместрі (18,54 \pm 0,70 пг/мл, $p < 0,001$), знижується у 2 триместрі, і ця тенденція зберігається до кінця періоду гестації (17,29 \pm 0,55 пг/мл ($p < 0,05$) і 16,19 \pm 0,56 пг/мл ($p < 0,001$) відповідно).

Рівень IL-4 досягає максимальних значень у другому триместрі (0,84 \pm 0,07 пг/мл, $p < 0,01$) за відсутності різниці від контролю в першому та третьому триместрах.

Концентрація IL-10 також перевищує контроль у другому триместрі вагітності (9,74 \pm 0,90 пг/мл, $p < 0,05$), знижуючись у третьому триместрі (7,71 \pm 0,40 пг/мл, $p < 0,05$).

Рівень TNF α , що підвищений у ранні терміни вагітності до 12,01 \pm 0,89 пг/мл ($p < 0,05$), знижується у 2 триместрі (9,31 \pm 0,57 пг/мл, $p < 0,001$) і нормалізується в пізні терміни гестації порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. У 3 триместрі виявили зниження концентрації IFN γ до 11,58 \pm 0,60 пг/мл ($p < 0,001$) за відсутності відмінностей у попередні терміни вагітності (табл. 1).

Обговорення

Аналіз результатів цитокинового профілю в жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі свідчить, що характерним для цієї клінічної групи є знижений рівень IL-1 β у першому триместрі гестації порівняно з

фізіологічним перебігом вагітності. Надалі ця залежність зберігається і, можливо, зумовлена патологічними змінами в імунній системі жінки у зв'язку з виникненням симптомів переривання вагітності вже в 1 триместрі, що призводять до порушення материнсько-фетальних бар'єрів у плаценті, що формується.

Інтерес викликає факт підвищення рівня IL-4 в основній групі у другому триместрі гестації за відсутності різниці його концентрації з контролем у першому та третьому триместрах. Це вказує на активацію Т-хелперів 2 типу (Th2), що супроводжується посиленням синтезу IL-4. У дослідженні встановили зниження вироблення TNF α у 2 триместрі, що поєднувалося з підвищеними значеннями IL-4 у цій же групі в названі терміни гестації.

Про можливий регуляторний (антагоністичний) вплив IL-4 на продукцію IL-1 β говорити складно [14]. Але відсутність у групі аналізу значень IL-1 β , що перевищують показники контрольної групи, може свідчити про протективний ефект активації Th2 в обстежених вагітних.

Відсутність коливань рівня IFN γ протягом першого і другого триместрів і навіть зменшення концентрації у третьому триместрі нижче, ніж показники контрольної групи у жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі можна трактувати як адекватну активацію Th2 після зникнення клінічних проявів загрози переривання вагітності в ранні строки гестації.

Високої концентрації IL-4 у другому триместрі відповідає підвищений рівень IL-10 у ці ж гестаційні терміни. Позначення IL-10 як «супресорного фактора» свідчить про його основну біологічну дію, а продукція здійснюється Th2 [15]. Отже, в жінок аналізованої групи 2 триместр гестації характеризується активацією Th2, що супроводжується посиленням продукції IL-4 і IL-10.

Жінки з симптомами загрози переривання в першому триместрі після підвищення концентрації IL-10 у другому триместрі мали його знижений рівень у третьому триместрі вагітності, що може свідчити про виснаження функціональної активності Th2. Поряд з цим відбувається пригнічення функції Т-хелперів 1 типу (Th1), що підтверджується одночасним зниженням концентрації IL-2, IFN γ при відповідних контролю значеннях IL-1 β , IL-4, TNF α .

Ще одна характерна особливість цитокінового профілю аналізованої групи – зміна концентрації TNF α протягом вагітності (збільшення в першому триместрі, зменшення у другому, відповідність концентрації при фізіологічній вагітності у третьому триместрі).

Під час аналізу рівня IL-2 у першому, другому триместрах у пацієнок із загрозою переривання в ранні терміни визначили підвищені його значення в першому триместрі та знижені у другому. У пізні терміни гестації спостерігали зниження вмісту IL-2 у вагітних із загрозою переривання в ранні терміни.

Отже, в жінок із загрозою переривання вагітності в першому триместрі виявили характерні зміни цитокінового профілю, котрі можна поділити на 2 групи:

1 група – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th1 (знижений рівень IL-1 β у першому триместрі; підвищений рівень TNF α в першому триместрі; знижений рівень TNF α у другому триместрі);

2 група – зміни, пов'язані з функціональною активністю Th2 (підвищений рівень IL-4 і IL-10 у другому триместрі вагітності).

Таблиця 1. Цитокіновий профіль жінки в динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в 1 триместрі

Показники, одиниці вимірювання	Триместр	Фізіологічний перебіг вагітності	Загроза переривання в 1 триместрі
IL-1 β , пг/мл	1	7,79 \pm 0,45	5,21 \pm 0,16†
	2	5,45 \pm 0,35	4,38 \pm 0,14#
	3	4,87 \pm 0,26	5,13 \pm 0,19
IL-2, пг/мл	1	14,20 \pm 0,64	18,54 \pm 0,7†
	2	21,11 \pm 1,36	17,29 \pm 0,55*
	3	21,66 \pm 1,21	16,19 \pm 0,56†
IL-4, пг/мл	1	0,80 \pm 0,12	0,88 \pm 0,08
	2	0,57 \pm 0,04	0,84 \pm 0,07#
	3	1,09 \pm 0,16	0,79 \pm 0,06
IL-10, пг/мл	1	7,50 \pm 0,53	7,53 \pm 0,46
	2	6,89 \pm 0,55	9,74 \pm 0,9*
	3	10,77 \pm 1,13	7,71 \pm 0,4*
IFN γ , пг/мл	1	10,96 \pm 0,98	11,99 \pm 0,62
	2	9,92 \pm 0,75	10,06 \pm 0,44
	3	16,98 \pm 1,24	11,58 \pm 0,6†
TNF α , пг/мл	1	9,23 \pm 0,73	12,01 \pm 0,89*
	2	17,33 \pm 1,43	9,31 \pm 0,57†
	3	10,37 \pm 0,77	11,18 \pm 0,74

*: p < 0,05; #: p < 0,01; †: p < 0,001.

Висновки

1. У динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в першому триместрі, змінюється характер цитокінового профілю: активація Т-хелперів 1 типу в першому триместрі, пригнічення їхньої функції у другому триместрі на тлі підвищення продукції протизапальних цитокінів Т-хелперів 2 типу.

2. У 3 триместрі відбувається зниження продукції про-/протизапальних цитокінів на тлі підвищеної макрофагальної активності зі збільшенням рівня TNF α в сироватці крові жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні впливу стану нейроендокринної функції жінки в динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в 1 триместрі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.11.2018

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2019

Відомості про автора:

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Barkovskyi D. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. №12. С. 10–14.
- [2] Аганезов С. С., Аганезова Н. В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2015. №4. С. 62–68.
- [3] Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol / S. E. Carlson et al. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 62.
- [4] World Health Organisation. Preterm birth: Key facts, 2018. URL.: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- [5] Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання: методичні рекомендації / І. І. Воробйова та ін. Київ, 2016. 30 с.
- [6] Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова и др. *Акушерство и гинекология*. 2016. №7. С. 5–10.
- [7] HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4/ N. Köstlin et al. *Eur J Immunol*. 2017. Vol. 47. Issue 2. P. 374.
- [8] Soluble human leukocyte antigen G5 polarizes differentiation of macrophages toward a decidual macrophage-like phenotype / C. L. Lee et al. *Hum Reprod*. 2015. Vol. 30. Issue 10. P. 2263.
- [9] Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О. П. Лебедева и др. *Акушерство и гинекология*. 2015. №2. С. 39–43.
- [10] Хачатрян Н. А., Кречетова Л. В., Тетруашвили Н. К. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2014. №5. С. 3–8.
- [11] Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л. В. Чернобай и др. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. №2. С. 38–43.
- [12] Chatterjee P., Chiasson V., Bounds K. R., Mitchell B. M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 253.
- [13] Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages / O. M. Young et al. *Am J Reprod Immunol*. 2015. Vol. 73. Issue 1. P. 22.
- [14] Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung / R. Ferstl et al. *Allergy*. 2017. Vol. 72. Issue 12. P. 1925–1935.
- [15] The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour / L. Sykes et al. *Mediators Inflamm*. 2012. Vol. 2012. Issue 2. P. 967629.

References

- [1] Batrak, N., Malysheva, A., & Kroshkina, N. (2014). Immunologicheskie aspekty privychnogo nevinashivaniya beremennosti [Recurrent miscarriage: Immunological aspects]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 12, 10–14. [in Russian].
- [2] Aganezov, S., & Aganezova, N. (2015). Vozmozhnosti snizheniya riska prezhdevremennykh rodov s poziciei dokazatel'noj mediciny [Possibilities for reducing the risk of preterm birth in the context of evidence-based medicine]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 4, 62–68. [in Russian].
- [3] Carlson, S. E., Gajewski, B. J., Valentine, C. J., Rogers, L. K., Weiner, C. P., DeFranco, E. A., & Buhimschi, C. S. (2017). Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC pregnancy and childbirth*, 17(1), 62. doi: 10.1186/s12884-017-1244-5
- [4] (2018). World Health Organisation. Preterm birth: Key facts. Retrived from <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- [5] Vorobiova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Livshyts, L. A., Zhyvetska-Denysova, A. A., Pysareva, S. P., Tkachenko, V. B., et al. (2016). *Imuno-henetychni pidkhody do diahnozyky nevinoshuvannya vahitnosti yak multifaktorialnoho zakhvoryuvannya [Immuno-genetic approaches to the diagnostics of miscarriage as multifactorial diseases]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Dobrokhotova, Yu. Ye., Gankovskaya, L. V., Bakhareva, I. V., Svitch, O. A., Malushenko, S. V., & Magomedova, A. M. (2016). Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze nevinashivaniya beremennosti [The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriages]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 7, 5–10. [in Russian]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>

- [7] Köstlin, N., Ostermeier, A. L., Spring, B., Schwarz, J., Marmé, A., Walter, C. B., et al. (2017) HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4. *Eur J Immunol.*, 47(2), 374–384. doi: 10.1002/eji.201646564
- [8] Lee, C. L., Guo, Y., So, K. H., Vijayan, M., Guo, Y., Wong, V. H., et al. (2015) Soluble human leukocyte antigen G5 polarizes differentiation of macrophages toward a decidual macrophage-like phenotype. *Hum Reprod.*, 30(10), 2263–74. doi: 10.1093/humrep/dev196
- [9] Lebedeva, O. P., Ivashova, O. N., Starceva, N. Y., Pakhomov, S. P., & Churnosov, M. I. (2015). Signalnye receptory vrozhdennogo immuniteta v indukcii apoptoza pri nevinashivani beremennosti rannikh strokov [Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2, 39–43. [In Russian].
- [10] Khachatryan, A. M., Kречетова, L. V., & Tetruashvili, N. K. (2014). Alloimmunnye mekhanizmy privychnogo vykidysya [Alloimmune mechanisms of recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 5, 3–8 [in Russian].
- [11] Chernobai, L. V., Tyshchenko, O. M., Lazurenko, V. V., Muryzina, I. Yu., Yurkova, O. V. (2016). Rol' narusheniya citokinovogo profilya v snizhenii fertill'nosti [The role of cytokin profile isorders in fertility reduction]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 2, 38–43. [in Russian].
- [12] Chatterjee, P., Chiasson, V. L., Bounds, K. R., & Mitchell, B. M. (2014) Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during. *Front. Immunol.*, 5, 253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253.
- [13] Young, O. M., Tang, Z., Niven-Fairchild, T., Tadesse, S., Krikun, G., Norwitz, E. R., et al. (2015) Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am J Reprod Immunol.*, 73(1), 22–35. doi: 10.1111/aji.12336
- [14] Ferstl, R., Frei, R., Barcik, W., Schiavi, E., Wanke, K., Ziegler, M., et al. (2017) Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung. *Allergy*, 72(12), 1925–1935. doi: 10.1111/all.13227
- [15] Sykes, L., Macintyre, D. A., Yap, X. J., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2012) The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm.*, 2012(2), 967629. doi: 10.1155/2012/967629

Клініко-катамнестичні та медико-соціальні характеристики періодичних ендогенних психозів як наслідок патоперсонологічних трансформацій (компаративний аналіз)

М. Є. Хомицький

Запорізький державний медичний університет, Україна

Диференційна діагностика ендогенних психозів з епізодичним перебігом – надзвичайно актуальна проблема сучасної психіатрії з огляду на наявний патоморфоз психічних захворювань і незначну вираженість стійких клінічних маркерів після перших епізодів захворювання. Правильна та своєчасна диференційна діагностика цих станів визначає адекватність терапевтичних і соціально-реабілітаційних впливів не тільки в період загострень захворювання, але і в час між нападами психозу для збереження соціальної адаптації пацієнтів.

Мета роботи – проведення компаративного аналізу клініко-катамнестичних і медико-соціальних характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на шизофренію, шизоафективний розлад (ШАР) та афективні розлади (АР).

Матеріали та методи. На базі Обласної клінічної психіатричної лікарні (м. Запоріжжя) обстежили 221 пацієнта: 49 осіб, які страждають на АР (31 пацієнт із діагнозом біполярний афективний розлад і 18 із діагнозом рекурентний депресивний розлад); 76 хворих із встановленим діагнозом шизоафективний розлад; 96 пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженням афективним компонентом. Обов'язковий критерій залучення – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики. Основні методи дослідження: клініко-катамнестичний, клініко-психопатологічний, медико-статистичний аналіз.

Результати. У пацієнтів, які страждають на ендогенні психози з епізодичним перебігом, наявне стійке зниження рівня соціальної адаптації різного ступеня, вираженість і прояви якої відрізняються залежно від нозологічної належності. Шизофренія та ШАР характеризуються вираженішим негативним впливом на рівень трудової адаптації, ніж АР. Це підтверджується більшим відсотком осіб, які не працюють ($p < 0,01$); меншим відсотком осіб, які працюють на посадах, пов'язаних із кваліфікованою та розумовою працею ($p < 0,01$). Пацієнти, які страждають на ШАР, частіше ($p < 0,01$) отримують курси лікування у стаціонарі, ніж хворі на інші періодичні ендогенні психози. При ШАР соціальні чинники частіше ($p < 0,01$) стають причиною повторних госпіталізацій, ніж при АР та епізодичній шизофренії (26,7 %, 5,8 % та 12,5% відповідно).

Висновки. Високий рівень регоспіталізацій при ШАР через соціальні чинники є свідченням наявних стійких патоперсонологічних трансформацій і недостатньої ефективності лікувально-реабілітаційних впливів, які застосовують при ШАР у період ремісії. Наявні при ендогенних психозах стійкі патоперсонологічні трансформації потребують комплексного вивчення та формування системи конгруентних лікувально-реабілітаційних заходів для превенції соціальної дезадаптації.

Ключові слова:

шизофренія, шизоафективний розлад, афективні розлади, соціальні характеристики.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 377–381

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169195

E-mail: nhomitsky@gmail.com

Клинико-катамнестические и медико-социальные характеристики периодических эндогенных психозов как следствие патоперсонологических трансформаций (компаративный анализ)

М. Е. Хомицкий

Дифференциальная диагностика эндогенных психозов с эпизодическим течением – чрезвычайно актуальная проблема современной психиатрии ввиду патоморфоза психических заболеваний и незначительной выраженности стойких клинических маркеров после первых эпизодов заболевания. Правильная и своевременная диагностика этих состояний определяет адекватность терапевтических и социально-реабилитационных влияний не только в период обострений заболевания, но и в период между приступами психоза для сохранения социальной адаптации пациентов.

Цель работы – проведение компаративного анализа клинико-катамнестических и медико-социальных характеристик состояний ремиссии у пациентов, страдающих шизофренией, шизоаффективным расстройством (ШАР) и аффективными расстройствами (АР).

Материалы и методы. На базе Областной клинической психиатрической больницы (г. Запорожье) обследовали 221 пациента: 49 человек, страдающих АР (31 пациент с диагнозом биполярное аффективное расстройство и 18 с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство); 76 больных с установленным диагнозом шизоаффективное расстройство; 96 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения, эпизодический тип течения, у которых структура эпизодов болезни отличалась выраженным аффективным компонентом. Обязательный критерий включения в выборку – состояние клинической ремиссии с редукцией психотической симптоматики. Основные методы исследования: клинико-катамнестический, клинико-психопатологический, медико-статистический анализ.

Результаты. У пациентов, страдающих эндогенными психозами с эпизодическим течением, имеет место стойкое снижение уровня социальной адаптации различной степени, выраженность и проявления которой отличаются в зависимости от нозологической принадлежности. Шизофрения и ШАР характеризуются более выраженным негативным влиянием на уровень трудовой адаптации, чем АР. Это подтверждается большим процентом неработающих лиц ($p < 0,01$); меньшим процентом лиц, работающих на должностях, связанных с квалифицированным и умственным трудом ($p < 0,01$). Пациенты, страдающие ШАР, чаще ($p < 0,01$) проходят курсы лечения в стационаре, чем пациенты с другими периодическими

Ключевые слова:

шизофрения, шизоаффективное расстройство, аффективные расстройства, социальные характеристики.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 377–381

эндогенными психозами. При ШАР социальные факторы чаще ($p < 0,01$) становятся причиной повторных госпитализаций, чем при АР и эпизодической шизофрении (26,7 %, 5,8 % та 12,5 % соответственно).

Выводы. Высокий уровень регоспитализаций по социальным причинам при ШАР свидетельствует о наличии стойких патоперсоналогических трансформаций и недостаточной эффективности лечебно-реабилитационных влияний, применяющихся при ШАР в период ремиссии. Стойкие патоперсоналогические трансформации, имеющие место при эндогенных психозах, требуют комплексного изучения и формирования системы конгруэнтных лечебно-реабилитационных мероприятий для превенции социальной дезадаптации.

Key words:

schizophrenia, schizoaffective disorder, affective disorders, social characteristics.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 377–381

Clinical-catamnestic and medical-social characteristics of periodic endogenous psychoses as a result of pathopersonological transformations (a comparative analysis)

M. Ye. Khomitskiy

Differential diagnosis of endogenous psychoses with episodic course is an extremely relevant issue of modern psychiatry due to the pathomorphosis of mental illnesses and subclinical persistence of clinical markers after the first episodes of the disease. Correct and timely diagnosis of these conditions determines the adequacy of therapeutic and socio-rehabilitation influences not only during disease exacerbations, but also in the period between bouts of psychosis in order to preserve the social adaptation of patients.

The purpose of this study was to perform a comparative analysis of the clinical-catamnestic and medico-social characteristics of remission in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder (SAD) and affective disorders (AD).

Contingents and methods. A total of 221 patients were examined on the basis of the Regional Clinical Psychiatric Hospital (Zaporizhzhia), 49 of whom were with AD (31 patients with a diagnosis of “bipolar affective disorder” and 18 with a diagnosis of “recurrent depressive disorder”), 76 patients were diagnosed with “schizoaffective disorder” and 96 patients were diagnosed with “paranoid schizophrenia, episodic course” having a pronounced affective component in the structure of psychotic episodes. An obligatory criterion for inclusion was the state of clinical remission with psychotic symptoms reduction. The main methods of the study were clinical-catamnestic and clinical-psychopathological as well as medical statistical analysis.

Results. In patients with episodic course of endogenous psychosis, there is a persistent decline in the social adaptation level of varying degrees, the severity and manifestations of which differ depending on nosological form. Schizophrenia and SAD are characterized by a more pronounced negative impact on the level of labor adaptation than AR. This is confirmed by a large percentage of unemployed individuals ($P < 0.01$), a lower percentage of persons working in positions related to skilled and mental work ($P < 0.01$). SAD patients more often ($P < 0.01$) receive treatment courses in a hospital than patients with other periodic endogenous psychoses. Social factors are more likely ($P < 0.01$) cause repeated hospitalizations in SAD than in AD and episodic schizophrenia (26.7 %, 5.8 % and 12.5 %, respectively).

Conclusions. A high level of rehospitalization for social reasons in SAD demonstrates persistent pathopersonological transformations and the lack of efficacy of therapeutic and rehabilitation measures used in SAD during a remission period. Persistent pathopersonological transformations, occurring in endogenous psychoses, require a comprehensive study and a system of congruent therapeutic and rehabilitation measures in order to prevent social disadaptation.

Чітке нозологічне відокремлення епізодичних ендегенних психозів (шизофренії, шизоафективного розладу (ШАР) та афективних розладів (АР), до яких належить біполярний афективний і рекурентний депресивний розлад) є одним із важливих завдань сучасної психіатрії [6,10] з огляду на наявні соціальні наслідки названих захворювань [1,2]. Правильна та своєчасна диференційна діагностика цих станів визначає адекватність терапевтичних і соціально-реабілітаційних впливів не тільки в період дебюту й загострень захворювання, але і в час між нападами психозу [4,7]. Особливі складнощі диференційної діагностики шизофренії, ШАР та АР виникають при клінічних варіантах параноїдної шизофренії, що характеризуються епізодичним перебігом (тип із наростаючим дефектом, зі стабільним дефектом, ремітуючий). Структура нападу названих захворювань (особливо в дебюті та при нетривалому періоді хвороби) характеризується вираженим афективним забарвленням, яке досягає рівня редукованих, а інколи і розвернутих синдромів афективних порушень, значною (інколи повною) втратою критики до свого хворобливого стану, відсутністю комплаєнса та продуктивного контакту з пацієнтом [3,5]. Сучасна парадигма тактики терапевтичної інтервенції в психоз прагне лікувати пацієнтів цієї групи

амбулаторно, що позбавляє лікарів можливості цілодобового спостереження за станом пацієнта, призводить до погіршностей приймання ліків і комплаєнтності загалом, залишає пацієнта «незахищеним» від можливих психотравмувальних впливів.

Названі фактори, поєднуючись з явищами істинного (дотерапевтичного) та терапевтичного патоморфозу [5,7], ускладнюють дослідження та діагностичне оцінювання синдромокінезу та синдромотаксису в період активної фази ендегенного психозу (для диференціації шизофренії та ШАР) [8,9]. Наявні складнощі диференціації ШАР та АР, що пов'язані з наявністю патоафективної симптоматики на першому плані клінічної картини екзацербції. Отже, зростає значення діагностичних методик, які направлені на оцінювання й диференціацію стійких симптомів хвороби, що зберігаються в період ремісії і належать до патоперсоналогічних трансформацій. Дослідження і правильне діагностичне оцінювання цього багатокомпонентного кластера психопатологічної симптоматики дає змогу чіткіше оцінити нозологічну приналежність і визначити необхідні фармакологічні та соціально-реабілітаційні впливи для корекції наявних патоперсоналогічних трансформацій і превенції загострення ендегенного психозу [9].

Мета роботи

Компаративний аналіз клініко-катамнестичних і медико-соціальних характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на шизофренію, ШАР та АР.

Матеріали і методи дослідження

На базі обласної клінічної психіатричної лікарні (м. Запоріжжя) обстежили 221 пацієнта: 49 осіб, які страждають на АР (31 пацієнт із діагнозом біполярний афективний розлад та 18 із діагнозом рекурентний депресивний розлад); 76 пацієнтів зі встановленим діагнозом шизоафективний розлад; 96 пацієнтів зі встановленим діагнозом параноїдна шизофренія, епізодичний тип перебігу, в яких структура епізодів хвороби відрізнялася вираженим афективним компонентом. Діагностика названих захворювань здійснена за Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Середній вік у вибірці – $38,3 \pm 7,9$ року. Поділ за статтю: 125 жінок і 96 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці – від 2 до 39 років, середній показник – $12,9 \pm 5,5$ року. Середній вік пацієнтів на початок захворювання – $25,4 \pm 5,4$ року. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксовано від 2 до 24 епізодів хвороби та пов'язаних із ними госпіталізацій, у середньому у вибірці цей показник становив $7,7 \pm 4,1$ разів. Обов'язковий критерій включення у вибірку – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основні методи дослідження: клініко-катамнестичний, клініко-психопатологічний, медико-статистичний аналіз.

Клініко-катамнестичний метод передбачав аналіз медичної документації (амбулаторна карта), збирання даних шляхом опитування пацієнта та його родичів і найближчого оточення.

Клініко-психопатологічний метод використали для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та стану ремісії на момент дослідження, зокрема шляхом поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Статистичний аналіз даних виконали методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Під час опрацювання первинних даних використали математичні методи: критерій узгодженості Колмогорова–Смирнова; оцінювання дисперсій за кожною шкалою з використанням критерію рівності Левене. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл і рівні дисперсії, розраховували за *t*-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні для множинного порівняння незалежних груп.

Таблиця 1. Поділ контингентів за статтю, віком

Ознака	Група 1 (n = 49)		Група 2 (n = 76)		Група 3 (n = 96)		У вибірці загалом (n = 221)
	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	
Жінок	31	63,3	43	56,6	51	53,1	125
Чоловіків	18	36,7	33	43,4	45	46,9	96
Середній вік (років)	$38,2 \pm 9,1$		$41,1 \pm 8,3$		$36,2 \pm 8,5$		$38,3 \pm 7,9$

Результати

Різниця між групами дослідження за віком і співвідношенням за статтю клінічно та статистично незначуща. Показники у групах обстеження наведені в таблиці 1.

Під час множинного порівняння контингентів за рівнем освіти, трудової та сімейної адаптації отримали такі результати. Оцінюючи рівень освіти, не виявили статистично значущі відмінності між групами порівняння. У групах 2 і 3 осіб, які не працювали, було більше (69,7 % і 66,7 % відповідно, $p < 0,01$), ніж у групі 1 (44,9 %). Контингенти груп 2 і 3 мали меншу кількість осіб, які працевлаштовані на посадах, пов'язаних з виконанням кваліфікованої ($p < 0,01$) та розумової праці ($p < 0,01$), ніж контингент групи 1. Показник працевлаштованості на посадах, що пов'язані з виконанням кваліфікованої праці, становив 20,4 %, 7,9 % та 10,4 % відповідно у 1, 2 та 3 групах. Показник працевлаштованості на посадах, що пов'язані з виконанням розумової праці, дорівнював 14,3 %, 5,3 % та 6,3 % відповідно в 1, 2, 3 групах.

Оцінювання показників стійкого зниження або втрати працездатності (інвалідизації) показало такі результати. Серед пацієнтів групи 3 був найбільший відсоток інвалідів 2 групи ($p < 0,05$). Цей показник становив 27,1 % у групі 3, 18,4 % і 19,7 % – у групах 1 і 2 відповідно. Відсоток пацієнтів із третьою групою інвалідності у 2 та 3 групах статистично не відрізнявся (56,6 % та 58,3 %), але був більшим ($p < 0,05$), ніж цей показник у групі 1 (38,8 %). Група 1 мала найвищий показник збереження працездатності. Пацієнтів, які не є інвалідами, у групі 1 було 42,8 %, і цей показник був статистично вірогідно більшим ($p < 0,01$), ніж у групах 2 і 3 (23,7 % та 14,6 % відповідно). Відсоток осіб, які не мають групи інвалідності, у групі 2 був меншим, ніж у групі 1, але більшим, ніж у групі 3 ($p < 0,05$).

За результатами, що отримали під час оцінювання сімейного стану, у групі 3 відсоток осіб, котрі ніколи не були одружені, суттєво (у понад 2,5 рази) перевищував ($p < 0,01$) відповідний показник у групах 1 і 2. Цей показник у 3 групі дорівнює 46,9 %, а у групах 1, 2 становить 18,4 % та 19,7 %. Протилежна закономірність виявлена під час порівняння показників перебування у шлюбі. Цей показник у групі 3 був нижчим ($p < 0,01$), ніж у групах 1 і 2, становлячи 25,0 %, 49,0 % та 39,5 % відповідно.

Результати порівняння контингентів за рівнем освіти, трудової та сімейної адаптації наведені в таблиці 2.

Оцінюючи клініко-катамнестичні характеристики перебігу захворювання отримали такі результати: середня тривалість захворювання у вибірці загалом становила $12,9 \pm 5,5$ року, суттєву різницю за цим показником у групах порівняння не виявили. Не встановили також статистично вірогідну різницю між групами порівняння за середнім віком пацієнта на момент початку захворювання (середній показник у вибірці дорівнював $25,4 \pm 5,4$).

Таблиця 2. Поділ контингентів за рівнем освіти, трудової та сімейної адаптації

Ознака	Досліджені групи	Група 1 (n = 49)		Група 2 (n = 76)		Група 3 (n = 96)		У вибірці загалом (n = 221)	
		Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
Освіта	Середня	10	20,4	17	22,3	26	27,1	53	24,0
	Середня спеціальна	25	51,0	29	38,2	42	43,7	96	43,4
	Вища	14	28,6	30	39,5	28	29,2	72	32,6
Працевлаштованість	Не працюють	22	44,9**	53	69,7	64	66,7	139	62,9
	Низькокваліфікована праця	10	20,4	13	17,1	16	16,6	39	17,6
	Кваліфікована праця	10	20,4**	6	7,9	10	10,4	26	11,8
	Розумова праця	7	14,3**	4	5,3	6	6,3	17	7,7
Інвалідність	Не має	21	42,8**	18	23,7*	14	14,6*	53	24,0
	3 група	19	38,8*	43	56,6	56	58,3	118	53,4
	2 група	9	18,4	15	19,7	26	27,1*	50	22,6
Сімейний стан	Не були одружені	9	18,4	15	19,7	45	46,9**	69	31,2
	Розлучені	16	32,6	31	40,8	27	28,1	74	33,5
	Одружені	24	49,0	30	39,5	24	25,0**	78	35,3

*: ознаки з вірогідними розбіжностями при множинному порівнянні 1, 2 та 3 груп із рівнем статистичної вірогідності $p < 0,05$; **: ознаки з вірогідними розбіжностями при множинному порівнянні 1, 2 та 3 груп із рівнем статистичної вірогідності $p < 0,01$.

Таблиця 3. Клініко-катамнестичні характеристики перебігу захворювання

Ознака	Досліджені групи	Група 1 (n = 49)	Група 2 (n = 76)	Група 3 (n = 96)	У вибірці загалом (n = 221)
Тривалість захворювання (років)		12,9 ± 8,0	14,3 ± 6,2	11,9 ± 8,1	12,9 ± 5,5
Вік початку захворювання (років)		25,3 ± 7,7	26,8 ± 7,5	24,3 ± 8,9	25,4 ± 5,4
Кількість госпіталізацій (рази)		6,6 ± 3,5	10,7 ± 5,1**	5,9 ± 3,4	7,7 ± 4,1
Госпіталізації через соціальні чинники (%)		5,8	26,7**	12,5	18,6

** : ознаки з вірогідними розбіжностями при множинному порівнянні 1, 2 та 3 груп із рівнем статистичної вірогідності $p < 0,01$.

За період від початку хвороби до моменту обстеження пацієнти неодноразово отримували стаціонарне лікування (в середньому у вибірці 7,7 ± 4,1 раз). Цей показник у групі 2 дорівнював 10,7 ± 5,1 і був статистично вірогідно ($p < 0,01$) більшим, ніж у групах 1 та 3 (6,6 ± 3,5 та 5,9 ± 3,4 відповідно).

Під час ретроспективного аналізу причин госпіталізацій з'ясовано, що загалом у вибірці у 18,6 % випадків звернення для стаціонарного лікування обґрунтоване не загостренням захворювання, а соціально-побутовими чинниками: конфлікти з родичами, колегами по роботі, сусідами; алкоголізація або наркотизація; матеріально-побутові проблеми. Показник відсотка госпіталізацій за соціальними чинниками у групі 2 дорівнював 26,7 % та перевищував ($p < 0,01$) показники груп 1 і 3 (5,8 % та 12,5 %).

Результати порівняння контингентів за клініко-катамнестичними характеристиками наведені в таблиці 3.

Обговорення

Отримані результати корелюють з даними вітчизняних [1,2] та іноземних дослідників [8] і свідчать про наявність у пацієнтів із періодичними ендегенними психозами в період ремісії стійкої соціальної дезадаптації різного ступеня, вираженість якої відрізняється залежно від нозологічної належності. Пацієнти, які страждають на епізодичну параноїдну шизофренію та ШАР, демонструють більш виражені ознаки трудової дезадаптації, ніж пацієнти з АР: менший відсоток осіб, які працюють, а також осіб, які працюють на посадах, пов'язаних із кваліфікованою та розумовою працею;

більший відсоток часткової та повної непрацездатності (інвалідність 3 та 2 груп). Пацієнти, які страждають на шизоафективний розлад, частіше звертаються за стаціонарною допомогою, ніж хворі на інші періодичні ендегенні психози. При ШАР соціальні чинники частіше стають причиною госпіталізації, ніж при АР та епізодичній шизофренії.

Висновки

У дослідженні виконали порівняльний аналіз клініко-катамнестичних і медико-соціальних характеристик у пацієнтів, які страждають на АР, ШАР та епізодичну шизофренію, що дало змогу виявити певні закономірності.

1. У пацієнтів, які страждають на епізодичні ендегенні психози, наявна стійка соціальна дезадаптація різного ступеня, вираженість і прояви якої відрізняються залежно від нозологічної належності.

2. Шизофренія та ШАР характеризуються вираженим негативним впливом на рівень трудової адаптації, ніж АР. Це підтверджується більшим відсотком осіб, які не працюють ($p < 0,01$); меншим відсотком осіб, які працюють на посадах, пов'язаних із кваліфікованою та розумовою працею ($p < 0,01$); більшим відсотком ($p < 0,05$) осіб із частковою та повною втратою працездатності (інвалідність 3 та 2 груп).

3. При шизофренії сімейна дезадаптація виражена найбільше, що підтверджується вищим, ніж при АР та ШАР ($p < 0,01$) відсотком пацієнтів, які не перебувають у шлюбі, та пацієнтів, які ніколи не були одружені.

4. Пацієнти, які страждають на ШАР, частіше отримують курси лікування у стаціонарі, ніж хворі на інші пе-

ріодичні ендегенні психози. При ШАР соціальні чинники частіше ($p < 0,01$) стають причиною регоспіталізацій, ніж при АР та епізодичній шизофренії (26,7 %, 5,8 % та 12,5 % відповідно). Високий рівень регоспіталізацій при ШАР через соціальні чинники є свідченням стійких патоперсоналогічних трансформацій і недостатньої ефективності лікувально-реабілітаційних впливів, які застосовуються при ШАР у період ремісії.

5. Наявні при ендегенних психозах стійкі патоперсоналогічні трансформації потребують комплексного вивчення та формування системи конгруентних лікувально-реабілітаційних заходів для превенції соціальної дезадаптації, що проявляється високим рівнем регоспіталізацій (не тільки за медичними показаннями, але і через соціальні чинники), зниженням сімейної та трудової адаптації.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дають змогу констатувати наявність стійких патоперсоналогічних трансформацій при періодичних ендегенних психозах, вираженість і структура яких мають суттєві відмінності, що може бути використано у диференційній діагностиці відзначених розладів. Однак для підтвердження специфічності, визначення структури та типології названих змін необхідне комплексне дослідження контингентів, використовуючи клініко-психопатологічні та медико-психологічні методики з ретельним медико-статистичним аналізом результатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 04.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.07.2018

Відомості про автора:

Хомицький М. Є., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Хомицкий Н. Е., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Волошин П. В., Марута Н. О. Стратегія охорони психічного здоров'я населення України: сучасні можливості та перешкоди. *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23. Вип. 1(82). С. 5–11.
- [2] Марута Н. О., Вербенко Г. М. Когнітивні порушення у хворих на біполярний афективний розлад. *Здоров'я України*. 2017. №3. С. 32–34.
- [3] Підкоритов В. С., Сазонов С. О., Байбарак Н. А. Особливості діагностики шизоафективного розладу серед спектра афективно-параноїдних станів. *Медична психологія*. 2014. Т. 9. №3. С. 71–77.
- [4] Підкоритов В. С., Серікова О. С. Предиктори та особливості клінічної картини повторних нападів шизоафективного розладу. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 142–143.
- [5] Сумарокова М. А., Хритинин Д. Ф. Особенности лекарственного патоморфоза ремиссий у больных с шизоаффективными расстрой-

ствами. *Человек и лекарство* : сборник материалов XXI конгресса. Москва. 2014. С. 188.

- [6] Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством / С. Н. Мосолов и др. *Современная терапия психических расстройств*. 2014. №3. С. 2–7.
- [7] Чугунов В. В., Киреева Е. Н. Медико-психологические предикторы продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. №3. С. 71–76.
- [8] Diagnostic reliability in schizoaffective disorder / A. Murru et al. *Bipolar Disord*. 2016. Vol. 18(1). P. 78–80.
- [9] Santelmann H., Franklin J., Bußhoff J., Baethge C. Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression—a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2015. Vol. 17. Issue 7. P. 753–768.
- [10] Wilson J. E., Nian H., Heckers S. The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014. Vol. 264. Issue 1. P. 29–34.

References

- [1] Voloshyn, P. V. & Maruta, N. O. (2015) Stratehiia okhorony psykichnoho zdorov'ia naselennia Ukrainy: suchasni mozhyvosti ta pereshkody. [The Strategy of Mental Health Care of the population of Ukraine: contemporary opportunities and obstacles]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 23, 1(82), 5–11. [in Ukrainian].
- [2] Maruta, N. O. & Verbenko, H. M. (2017) Kognityvni porushennia u khvorykh na bipoliarnyi afektyvnyi rozlad [Cognitive impairments in patients with bipolar affective disorder]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 32–34. [in Ukrainian].
- [3] Pidkorytov, V. S., Sazonov, S. O. & Baybarak, N. A. (2014) Osoblyvosti diahnozyky shyzoafektyvnoho rozladu sered spektra afektyvno-paranoiidnykh staniv [Diagnostic features of schizoaffective disorder in the spectrum of affective-paranoid states]. *Medychna psykholohiia*, 9(3), 71–77. [in Ukrainian].
- [4] Pidkorytov, V. S., & Serikova, O. S. (2017) Predyktory ta osoblyvosti klinichnoi kartyny povtornykh napadiv shyzoafektyvnoho rozladu [Predictors and peculiarities of the clinical picture of recurrent attacks of schizoaffective disorder]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 25(1), 142–143. [in Ukrainian].
- [5] Sumarokova, M. A., & Khritinin, D. F. (2014) Osobennosti lekarstvennogo patomorfoza remissii u bol'nykh s shyzoafektyvnymi rasstrojstvami [Characteristics of the pharmacological pathomorphosis of remission in schizoaffective disorders]. *Chelovek i lekarstv*: Proceedings of the XXI congress. (P. 188). Moscow. [in Russian].
- [6] Mosolov, S. N., Shafarenko, A. A., Ushkalova, A. V., Alfimov, P. V., & Kostyukova, A. B. (2014) Formalizovannaya diahnostika bipoliarnogo afektyvnoho rasstrojstva u bol'nykh s pristupoobraznoj shyzofreniej i shyzoafektyvnym rasstrojstvom [Misdiagnosis of Bipolar I Disorder among patients with the diagnoses of paranoid schizophrenia and schizoaffective disorder in Russian Federation]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*, 3, 2–7. [in Russian].
- [7] Chugunov, V. V., & Kireeva, E. N. (2014) Mediko-psikhologicheskie predyktory prodromal'nogo perioda povtornogo e'pizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva [Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 71–76. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.26035>
- [8] Murru, A., Manchia, M., Tusconi, M., Carpiniello, B., Pacchiarotti, I., Colom, F., & Vieta, E. Diagnostic reliability in schizoaffective disorder. *Bipolar Disorder*, 18(1), 78–80. doi: 10.1111/bdi.12366
- [9] Santelmann, H., Franklin, J., Bußhoff, J. & Baethge, C. (2015) Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorder*, 17(7), 753–68. doi: 10.1111/bdi.12340
- [10] Wilson, J. E., Nian, H. & Heckers, S. (2014) The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *European Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(1), 29–34. doi: 10.1007/s00406-013-0410-7

Diagnosis of oral hygiene status in people of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a new computer program

T. M. Dmytryshyn

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Key words:

oral hygiene, dentures, age groups, software.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 382–385

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169196

E-mail: ddm1972@ukr.net

Objective of the work was to determine the effectiveness of the proposed oral hygiene (OH) system for patients of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a computer program for the oral hygiene index assessment.

Materials and methods. The article presents results of the developed index study – an integral index of oral hygiene (IIOH), using a computer program, in 227 patients with removable dentures, aged 35 to 75 years and over. Among them, 112 persons used the common oral hygiene treatment scheme (group I) and 115 – the new one, proposed by us (group II).

Results. In patients of different ages in the 2nd group, a significant decrease in the IIOH after the 1st and 2nd stages of hygienic measures was revealed compared with the initial data by 47.86 %, 42.86 %, 49.19 % and 41.78 %, 37.46 %, 34.85 %, $P \leq 0.05$, respectively. At all stages of the proposed hygiene system usage, in patients of group II, there was a significant decrease in IIOH in the range from 1.71 to 2.01 times compared with values of group I individuals. The greatest difference was in patients aged 75 years and over, indicating the need for special attention to oral hygiene for this population. In spite of the OH deterioration with an increase in duration of removable dentures usage, the value of IIOH was significantly lower in patients of group II in comparison to the data of group I both after the first and the second stages of hygienic measures and were within the range of 22.09–36.94 (group I: 32.99–64.82).

Conclusions. By using the computer program for IIOH assessment and the proposed oral hygiene system, the proper oral hygiene (IIOH “good”, “satisfactory”) as well as objective diagnosis of changes has been achieved in persons of the II group.

Ключові слова:

гігієна ротової порожнини, знімні протези, вікові групи, комп'ютерна програма.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 382–385

Діагностика стану гігієни ротової порожнини в осіб різних вікових груп і з різними термінами користування знімними протезами за допомогою нової комп'ютерної програми

Т. М. Дмитришин

Мета роботи – встановити ефективність запропонованої системи гігієни ротової порожнини (ГРП) для пацієнтів різних вікових груп і з різними термінами користування знімними пластинковими протезами за допомогою комп'ютерної програми для визначення індексу гігієни.

Матеріали та методи. Наведені результати вивчення розробленого індексу – інтегрального показника гігієни ротової порожнини (ІПГРП) за допомогою комп'ютерної програми у 227 пацієнтів зі знімними пластинковими протезами віком від 35 до 75 та більше років. Загальноприйнятої схеми гігієнічного догляду за ротовою порожниною дотримувалися 112 осіб (I група), нової, запропонованої нами, – 115 (II група).

Результати. У пацієнтів II групи різного віку встановили вірогідне зниження ІПГРП після I та II етапів гігієнічних заходів порівняно з вихідними даними – на 47,86 %; 42,86 %; 49,19 % та 41,78 %; 37,46 %; 34,85 % відповідно, $p \leq 0,05$. На всіх етапах використання запропонованої системи гігієни в пацієнтів II групи спостерігали вірогідне зниження ІПГРП у діапазоні 1,71–2,01 раза порівняно зі значеннями в осіб I групи. Найбільша різниця була в пацієнтів віком 75 років і більше, що вказує на необхідність особливої уваги до гігієни ротової порожнини у цього контингенту. Незважаючи на погіршення стану ГРП зі збільшенням термінів користування знімними протезами, значення ІПГРП у пацієнтів II групи порівняно з даними хворих I групи були вірогідно меншими як після першого, так і після другого етапів гігієни в межах 22,09–36,94 (група I: 32,99–64,82).

Висновки. Завдяки використанню комп'ютерної програми для визначення ІПГРП і запропонованої системи гігієни ротової порожнини вдалося досягти належного рівня гігієни (ІПГРП «хороший», «задовільний») в осіб II групи та об'єктивно діагностувати ці зміни.

Ключевые слова:

гигиена полости рта, съёмные протезы, возрастные группы, компьютерная программа.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 382–385

Диагностика состояния гигиены полости рта у лиц разных возрастных групп и с разными терминами пользования съёмными протезами с помощью новой компьютерной программы

Т. Н. Дмитришин

Цель работы – установить эффективность предложенной системы гигиены полости рта (ГПР) для пациентов разных возрастных групп и с разными терминами пользования съёмными пластинчатыми протезами с помощью компьютерной программы для определения индекса гигиены.

Материалы и методы. Приведены результаты изучения предложенного индекса – интегрального показателя гигиены полости рта (ИПГРП) с помощью компьютерной программы у 227 пациентов со съёмными пластинчатыми протезами в

возрасте от 35 до 75 и больше лет. Общеизвестной схемы гигиенического ухода за полостью рта придерживались 112 пациентов (I группа), новой, предложенной нами, – 115 (II группа).

Результаты. У пациентов II группы разного возраста установили достоверное снижение ИПГПР после I та II этапов гигиенических мероприятий по сравнению с исходными данными – на 47,86 %; 42,86 %; 49,19 % и 41,78 %; 37,46 %; 34,85 % соответственно, $p \leq 0,05$. На всех этапах использования предложенной системы гигиены у пациентов II группы наблюдали достоверное снижение ИПГПР в диапазоне 1,71–2,01 раза по сравнению со значениями больных I группы. Наибольшая разница была у пациентов в возрасте 75 лет и больше, что указывает на необходимость особенного внимания к ГПР у данного контингента. Несмотря на ухудшение состояния ГПР с увеличением сроков пользования съемными протезами, значения ИПГПР у пациентов II группы по сравнению с данными больных I группы были достоверно меньшими как после первого, так и после второго этапов гигиены в пределах 22,09–36,94 (группа I: 32,99–64,82).

Выводы. Благодаря использованию компьютерной программы для определения ИПГПР и предложенной системы гигиены полости рта удалось достичь надлежащего уровня гигиены (ИПГПР «хороший», «удовлетворительный») у лиц II группы и объективно диагностировать эти изменения.

Introduction

The use of computer programs in dentistry is an important trend, the effectiveness of which is indisputable both in the diagnosis of dental pathology and in the treatment plan preparation and its realization. Well known computer programs are used in X-ray diagnostics, orthodontic pathology analysis, immunology, periodontology, and orthopedic treatment [1–4]. However, their use in the diagnosis of oral hygiene in persons wearing removable dentures is not widespread, although the proportion of manufactured removable dentures among all other types of orthopedic constructions in the Ukrainian population was 25.0–24.6 % (2014–2015 years), and the average figures for persons wearing removable dentures ranged from 13.0 % to 29.3 % in Europe (2007) including 3–13 % of people wearing complete removable dentures in both jaws [5].

Also, there are no complex systems of professional-individual oral hygiene with a step-by-step algorithm for diagnosis and oral hygiene procedures for persons wearing partial and complete removable dentures.

We can see a non-medical approach to the problem, but rather the marketing one as if it is financially unprofitable for dentists and manufacturer of dental products, so dental progress is lacking in this regard in both developed and developing countries.

Taking into account all these factors, the objective of our work was to determine the effectiveness of the proposed system of OH for patients of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a computer program for the oral hygiene index assessment.

Aim

Objective of the work was to determine the effectiveness of the proposed oral hygiene system for patients of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a computer program for the oral hygiene index assessment.

Materials and methods

In the Clinic of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, IFNMU, 227 patients participated in the study. We formed two groups: I – 112 patients with removable dentures (RD), who used a common scheme of hygienic oral care; II – 115 patients with RD, who used the new diag-

nostic, treatment and rehabilitation system of oral hygiene (OH). Before the use of various hygiene complexes, after the stages of professional hygiene (stage I) and personal hygiene (stage II), patients of both groups were performed a diagnosis of the OH state for the integral index of oral hygiene (IIOH), which was determined using a computer program. Medical diagnostic computer program “Integral index of oral hygiene in persons with removable dentures” is an expert analytics system executed in the programming language “JavaScript” [6]. It was based on the “Method of Integral Assessment of the Hygienic Condition of the Oral Cavity in Persons with Removable Dentures” (Patent of Ukraine for invention No. 101919, 2013) [7].

Clinical characteristics of studied groups are presented in *Table 1*.

In the previous studies, based on the use of χ^2 -criterion, it has been established that the age, presence of general somatic pathology and duration of RD wearing are factors influencing significantly the OH state, based on the IIOH rate in patients with RD. Representatives of the age groups under 65 and over 65, as well as persons wearing RD up to 0.5 year and over three years showed significantly different mean values of IIOH [8,9]. Therefore, in this article, we have focused on the analysis of the change in the OH, determined by the computer program in patients of the two groups, taking into account such factors as the age and duration of RD wearing.

Patients of the group II underwent the new diagnostic, treatment and rehabilitation system of oral hygiene, which included professional and individual measures [10]. In addition to well-known professional measures, cleaning and disinfection of RD were performed in an ultrasonic cleaner, using chemical agents, ozone therapy on the prosthetic tissue and tongue by author’s methods. The system included differentiated toothpaste assignments: with chlorhexidine or triclosan and propolis, such as the “Lacalut Active” by “Dr. Theiss Naturprodukt Vega” (Germany), “Colgate Total Propolis”, “Colgate-Palmolive Co.” (China), as well as toothpaste “President active” with triclosan, zinc citrate and herbs by “Betafarma” (Italy). Probiotics “Lactobacterin dry” (“Biopharma”, Ukraine), “BioGaiaORS” (“Bio Gaia AB”, Sweden) (powder in packages) were prescribed for general and local use.

Personal hygienic measures for daily use in persons with a proper condition of oral hygiene included the use of dentifrices – lactic acid, essential oils from mint, sage, chamomile extracts “Biokon” (“Biokon”, Ukraine) against gum disease, prescription of essential oils for mouthwash –

Table 1. Characteristics of studied groups

Total number in the groups, %	The average age in the groups			Duration of RD wearing		
	35–64	65–74	75 and >	to 0.5	0.5–3.0	>3
I (112)	51	27	34	25	65	21
II (115)	69	27	19	28	70	17

Table 2. Mean values of IIOH in patients of different age groups wearing RD in the process of OH complexes using

Groups	Characteristic		Age groups, years		
			35–64	65–74	75 and >
IIOH (c.u.)	before treatment	I	50.72 ± 2.73 ^{*1}	53.14 ± 4.27 [*]	51.52 ± 3.80 ^{*2}
		II	47.01 ± 2.31 ^{1,2}	46.85 ± 2.70 ^{1,2}	52.92 ± 4.90 ^{1,2}
	after the I stage	I	43.22 ± 2.35 [*]	47.06 ± 3.71 [*]	45.90 ± 3.42 [*]
		II	24.51 ± 0.87	26.77 ± 1.48	26.89 ± 1.85
	after the II stage	I	54.88 ± 2.72 ^{*3}	58.41 ± 4.40 ^{*3}	59.40 ± 3.99 ^{*3}
		II	27.37 ± 1.05 ³	29.3 ± 1.46 ³	34.48 ± 2.41 ³

Statistical significance (P ≤ 0.05): 1 – between values before and after the stage I; 2 – between before and after the stage II; 3 – between the 1st and 2nd stages; * – between the indicators of the 1st and 2nd groups; **IIOH:** integral indicator of oral hygiene; **RD:** removable dentures; **OH:** oral hygiene.

Table 3. Mean values of IIOH in patients with different duration of RD wearing in the process of OH complexes using

Groups	Characteristic		Duration of RD wearing		
			to 0.5	0.5–3	>3
IIOH (c.u.)	before treatment	I	39.03 ± 3.59 ^{1,2}	54.97 ± 2.59 ^{*1,2}	55.63 ± 3.91 ^{1,2}
		II	29.84 ± 3.37 ^{1,2}	48.5 ± 1.97 ^{1,2}	59.02 ± 5.30 ^{1,2}
	after the I stage	I	32.99 ± 2.85 [*]	47.7 ± 2.30 [*]	50.45 ± 3.33 [*]
		II	22.09 ± 1.19	25.60 ± 0.89	30.26 ± 1.68
	after the II stage	I	41.88 ± 3.77 ^{*3}	60.35 ± 2.55 ^{*3}	64.82 ± 3.86 ^{*3}
		II	24.55 ± 1.43 ³	28.85 ± 0.98 ³	36.94 ± 2.39 ³

Statistical significance (P ≤ 0.05): 1 – between values before and after the stage I; 2 – between before and after the stage II; 3 – between the 1st and 2nd stages; * – between the indicators of the 1st and 2nd groups; **IIOH:** integral indicator of oral hygiene; **RD:** removable dentures; **OH:** oral hygiene.

peppermint or orange peppermint (“Adverso”, Ukraine). The course of the OH measures depended on the values of IIOH, the presence of somatic pathology and the use of adhesives.

For persons with an inadequate condition of OH, personal hygienic measures included the use of a toothpaste with lactic acid and essential oils from cypress, peppermint, coniferous carotene extract “Biokon – triple protection”, “Forest Freshness”, “Biokon” (Ukraine); essential oils composition for mouthwash “For the oral hygiene” (“Adverso”, Ukraine).

Patients were performed micro-polishing of removable dentures regardless of the IIOH value immediately after a removable denture manufacture in an ultrasonic cleaner by the developed way for 10 minutes during the course of professional OH.

Group I patients were using a well-known guidelines for OH, in particular, the removal of soft and calcified deposits, antiseptic treatment of the oral cavity and RD, cleaning and polishing of RD, recommended therapeutic prophylactic toothpastes, rinses, and herbs decoctions. The hygienic measures regime – twice a year.

The verification of the results was carried out by the methods of variation statistics. The significance of difference between the average values of IIOH was determined by Student’s criterion for unrelated samples. Statistical significance was defined at a level of P ≤ 0.05 for all the results obtained.

Results

We give the average values of IIOH in patients wearing RD of different age groups (35–64; 65–74; 75 and >) in the process of applying well-known hygienic measures and the ones, proposed by us (Table 2).

The average values of IIOH in patients with duration of RD wearing for six months, from six months to three years and more than three years in the process of different OH complexes using are given in Table 3.

Discussion

Analyzing the dynamics of the oral hygiene index – IIOH, which was determined by computer program, in patients of the I group, aged 65–74 and 75 years or older, an insignificant decrease in the index was found after professional hygienic measures as compared to the initial data.

A significant 14.79 % (P ≤ 0.05) decrease in the value of IIOH was revealed in the same group of patients at the age of 35–64 years in comparison to its value before treatment. Among people over 75 years of the same group, a significant increase in the index after the complex of individual hygienic measures was found compared with those before treatment and after the stage I by 15.30 % and 10.91 % (P ≤ 0.05), respectively.

In the other two age groups of patients who used the well-known OH measures, a significant increase in the index (P ≤ 0.05) was evident after the second stage of measures, compared with the first, 11.66 c.u. and 11.35 c.u., respectively. Thus, we can state the low effectiveness of hygienic measures in the first group of patients, especially after the individual hygienic procedures that they were more likely to do on their own. Instead, patients of the II groups of different ages showed a significant decrease in IIOH after both the first stage of hygienic measures and after the second one, compared with the initial values by 47.86 %, 42.86 %, 49.19 % and 41.78 %, 37.46 %, 34.85 %, P ≤ 0.05, respectively. After the second stage of hygienic measures, a significant increase in the IIOH values in all age groups was noted, compared with the data after the stage I by 2.86 c.u., 2.53 c.u. and 7.59 c.u., P ≤ 0.05, however, all indicators were within the values of IIOH index “good” and “satisfactory”. The greatest difference was in the patients aged 75 years or older, indicating the need for special attention to the OH in this contingent. Compared with the data of IIOH in group I, there was a significant decrease in the index ranging from 1.71 to 2.01 times in patients of group II at all stages of treatment.

In patients of group I, different duration of RD wearing showed a significant decrease in the IIOH values after the first stage of treatment by 15.48 %, 13.23 % and 9.31 %, respectively, compared with the initial data. Although professional procedures had a certain level of efficiency, the index values were significantly lower than in patients of group II – 10.9 c.u. within six months of RD wearing; 22,1 c.u. – from 0.5 to 3.0 years and 20.19 c.u. – more than three years. After the second stage, in patients of group I, there was a significant increase in the values of IIOH, compared with the initial data and the data obtained after the professional hygiene, P ≤ 0.05. In contrast, in patients of group II, there was a significant decrease in the values of IIOH index in all RD wearing times, after both the first stage and after

the second one, in comparison with the initial data. In particular, more than 25.97 %, 47.22 %, 48.73 % after the first stage, and more than 25.98 %, 40.52 % and 37.41 % after the second stage, respectively. As with the analysis of different age groups, there was a significant increase in the indexes after the use of individual hygienic measures compared to the first stage, but they all corresponded to the value of IIOH "good" and "satisfactory".

In spite of the OH deterioration with an increase in duration of removable dentures usage, the value of IIOH was significantly lower in patients of group II in comparison to the data of group I both after the first and the second stages of hygienic procedures.

Conclusions

1. The proposed computer program based on IIOH index allowed objective determination of oral hygiene status in patients of different age groups and with different duration of RD wearing before and after various hygienic complexes.

2. There was a significant improvement in OH among patients using our proposed measures compared to those using well-known ones after both the professional and individual hygienic measures.

Prospects for further research. The implementation of the proposed by us computer program in prosthodontic clinic would be an objective criterion for oral cavity status diagnosis at the stage of prosthodontic treatment with the help of RD and after the finishing. We expect that IIOH using will be useful for scientists in terms of problems learning related to removable prosthodontics.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 16.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.10.2018

Information about author:

Dmytryshyn T. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Дмитришин Т. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. стоматології ННІПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Дмитришин Т. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. стоматологии факультета УНИПО, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Albuha Al-Mussawi, R. M., & Farid, F. (2016). Computer-Based Technologies in Dentistry: Types and Applications. *J Dent (Tehran, Iran)*, 13(3), 215–222.
- [2] Akitoshi, K., & Hiroshi, F. (2014). Progress of computer-aided detection/diagnosis (CAD) in dentistry. *Japanese Dental Science Review*, 50(3), 63–68. doi: 10.1016/j.jdsr.2014.03.002
- [3] Ramachandra, S. S., Mehta, D. S., Sandesh, N., Baliga, V., & Amarnath, J. (2011). Periodontal probing systems: A review of available equipment. *Compend Contin Educ Dent, Mar.*, 32(2), 71–77.
- [4] Hasiuk, P. A. (2014). Osoblyvosti vprovadzhenia suchasnykh kompiuternykh tekhnolohii v kliniku ortopedychnoi stomatolohii

[Features of introduction of modern computer technologies in clinic of orthopedic dentistry]. *Medychna informatyka ta inzheneriia*, 3, 93–96. [in Ukrainian].

- [5] Zitzmann, N. U., Hagmann, E., & Weiger, R. (2007). What is the prevalence of various types of prosthetic dental restorations in Europe? *Clinical Oral Implants Research*, 18(3), 20–33. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01435.x
- [6] Mykhailenko, T. M., Rozhko, M. M., & Chyr, I. A. (2014). Svidostvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir «Medyko-diahnostychna kompiuterna prohrama "Intehralnyi indeks hihiieny rotovoi porozhnyny v osib iz znimnymy protezamy"» vid 02.07.2014 №55110 [Certificate of copyright registration «Medical diagnostic computer program "Integral index of oral hygiene in persons with removable dentures"»]. [in Ukrainian].
- [7] Mykhailenko, T. M., Rozhko, M. M., & Ivanyshyn, I. M. (patentee) (2013). Patent Ukrainy na vynakhid №101919, МПК51 (2013.01) А 61С 8/00, А61В5/00, А 61В 1/24 (2006.01). Sposib intehralnoi otsinky hihienichnoho stanu rotovoi porozhnyny v osib iz znimnymy protezamy [The method of an integrated assessment of the hygienic state of the oral cavity in persons with removable dentures]. *Biuletyn*, 9. [in Ukrainian].
- [8] Mikhaylenko, T. N. (2014). Klinichieskaya ocenka sostoyaniya gihiieny polosti rta u lic so s'omnymi konstrukciyami zubnykh protezov na osnovanii integral'nogo indeksu [Clinical evaluation of oral hygiene in patients with overdenture based on integral index]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*, 9(1), 65–69. [in Russian].
- [9] Mykhailenko, T. M., & Rozhko, M. M. (2011). Klinichne vyvchennia ta vzaïmozv'язok stanu hihiieny rotovoi porozhnyny z inshymy skladovymy zuboshchelepnoi sustemu u osib iz znimnymy protezamy [Clinical study and interconnection of oral hygiene with other components of the dental system in persons with removable dentures]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, 6, 57–63. [in Ukrainian].
- [10] Mikhaylenko, T. M. (2015). Efektyvnist novoho kompleksu profesiinoi ta indyvidualnoi hihiieny rotovoi porozhnyny v osib, shcho korystuiutsia znimnymy konstruktivnymi zubnykh proteziv na osnovi kliniko-mikrobiolohichnykh pokaznykiv [The effectiveness of the new complex of professional and personal oral hygiene in people using removable dentures based on clinical and microbiological indicators] *Suchasna stomatolohiia*, 4(78), 114–119. [in Ukrainian].

Experimental models of kidney diseases to study pathogenetic mechanisms and efficacy of pharmacological correction against the background of comorbid pathology

N. M. Seredynska^{1,A,D}, N. D. Filipets*^{2,C,D}, O. O. Filipets^{2,E}, K. V. Slobodian^{2,B},
A. I. Hozhenko^{3,E,F}

¹State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv,

²Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, ³State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Public Health of Ukraine", Odesa

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

Key words:

experimental animal models, kidney, comorbidity.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 386–390

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169197

*E-mail: filipets.natalja@bsmu.edu.ua

Ключові слова: експериментальні моделі, нирки, коморбідна патологія.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 386–390

Ключевые слова: экспериментальные модели, почки, коморбидная патология.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 386–390

The aim of our study is to report about modern models of kidney diseases associated with other pathological conditions for experimental studies of pathogenetic mechanisms and efficacy of pharmacological correction.

The study deals with experimental models reasonably to be applied in investigation of comorbid pathology pathogenesis and efficacy of its pharmacological correction. The attention is focused on the models of cardio-renal, hepatic-renal syndromes and multiple organ hypoxic histochemical injury simulated in laboratory rats. These models are characterized by easy modeling, simulation of comorbidity pathogenesis, acute and chronic periods of diseases available, induced by the antibiotic Doxorubicin or exotoxins – corrosive sublimate, sodium nitrite, and 2,4-dinitrophenol.

Conclusions. The models of cardio-renal, hepatic-renal syndromes and hypoxic histochemical injury of the body are found to be optimal to perform multipurpose studies of physiological, pathophysiological, pharmacological directions with maximal similarity of the results obtained to clinical-therapeutic peculiarities of comorbid pathology.

Експериментальні моделі захворювань нирок для досліджень патогенетичних механізмів та ефективності фармакологічної корекції на тлі коморбідної патології

Н. М. Серединська, Н. Д. Філіпець, О. О. Філіпець, К. В. Слободян, А. І. Гоженко

Мета роботи – висвітлення сучасних моделей захворювань нирок, що поєднані з іншими патологічними станами, для експериментальних досліджень патогенетичних механізмів та ефективності фармакологічної корекції.

Розглянуті експериментальні моделі, які доцільно використовувати для дослідження патогенезу та ефективності засобів фармакологічної корекції коморбідної патології. Акцентовано увагу на моделях відтворення кардіоренального, гепаторенального синдромів і поліорганного гіпоксичного гістогемічного пошкодження у лабораторних щурів. Цим моделям властиві легке моделювання, відтворення патогенезу коморбідних захворювань, наявність гострого та хронічного періоду пошкодження, індукованого антибіотиком доксорубіцином чи екотоксикантами – сулемою, нітритом натрію, 2,4-динітрофенолом.

Висновки. Описані моделі кардіоренального, гепаторенального синдромів і гіпоксичного гістогемічного пошкодження організму є оптимальними для здійснення багатоцільових досліджень фізіологічного, патофізіологічного, фармакологічного спрямування з максимальним наближенням результатів до клініко-терапевтичних особливостей коморбідної патології.

Экспериментальные модели заболеваний почек для исследований патогенетических механизмов и эффективности фармакологической коррекции на фоне коморбидной патологии

Н. Н. Серединская, Н. Д. Филипец, Е. А. Филипец, К. В. Слободян, А. И. Гоженко

Цель работы – освещение современных моделей заболеваний почек, сочетанных с другими патологическими состояниями, для экспериментальных исследований патогенетических механизмов и эффективности фармакологической коррекции.

Рассмотрены экспериментальные модели, которые целесообразно использовать для исследования патогенеза и эффективности средств фармакологической коррекции коморбидной патологии. Акцентировано внимание на моделях, воспроизводящих кардиоренальный, гепаторенальный синдром и полиорганное гипоксическое гистогемическое повреждение у лабораторных крыс. Эти модели характеризуются легким моделированием, воспроизведением патогенеза коморбидных заболеваний, наличием острого и хронического периода повреждения, индуцированного антибиотиком доксорубицином или экотоксикантами – сулемой, нитритом натрия, 2,4-динитрофенолом.

Выводы. Представленные модели кардиоренального, гепаторенального синдромов и гипоксического повреждения органа являются оптимальными для проведения многоцелевых исследований физиологического, патофизиологического, фармакологического направлений с максимальным приближением результатов к клинико-терапевтическим особенностям коморбидной патологии.

Modern conception concerning disease, first of all, assumes understanding of specific symptoms peculiar for pathological processes, their functional and biochemical markers. Although the whole set of separate signs of disease is a considerable real content of clinical manifestation, it does not enable to assess adequately a patient's organism on the whole. The fundamental component based on the general theoretical ideas concerning the essence of disease is rather important for cognition. It refers to the initial cause of interaction with the body and regular further development of new, regardless of an etiology, pathological changes on the level of organs and systems [1]. According to the principles of integrative body response, physiological compensatory mechanisms from the side of undamaged organs are the bases for pathophysiological interrelations and simultaneous formation of several diseases. Therefore, nowadays comorbid diseases and comorbid pathology in the majority of cases are considered not as accidental combination of pathological processes, but rather as their determined combination [2].

The conception concerning interdependent and interactive diseases determines a modern strategy of preventive measures and treatment of comorbid pathology. First of all, it is administration of pharmaceutical agents with universal mechanisms of multiple organ protective effects. Considerable success in medicine connected with improvement of diagnostic methods and introduction of newest therapeutic technologies have not completely solved the problem of comorbidity. Comorbid pathology makes the period of treatment substantially longer, increases the risk of severe stages development, and remains the situation requiring reasonable combined therapy and search for new methods of pathogenetic treatment [3–5].

It should be noted that clinical assessment of potential and existing pharmacological correctors of multiple organ dysfunction is preceded by the stage of careful pre-clinical trials. Development of an experimental model with combination of signs corresponding to the pathological processes similar to those of human organism is rather complicated task. In spite of numerous existing and well-approved methods, the process of development and improvement of the methods to simulate diseases of the organs and systems is continuous. Special difficulties are associated with the choice of a model reflecting several pathological processes – common in their etiology and mechanisms of activation and progress. At the same time, adequate experimental model to a certain clinical situation enables to expand the knowledge concerning pathogenesis of comorbidity, elaborate new directions in the treatment of comorbid pathology and assess objectively the possibility of extrapolation of the experimental study results into clinical practical work.

The aim

The aim of our study is to report about modern models of kidney diseases associated with other pathological conditions for experimental studies of pathogenic mechanisms and efficacy of pharmacological correction.

It should be noted that the models of kidney pathology as a constituent of experimental comorbidity are of special interest. Kidneys have certain priority in functional-metabolic

supply of the vital organs – the brain, heart, lungs, and liver [6–9]. Thus, modern directions of cardiac therapy are focused on early detection and optimal correction of pathological interdependent effects, which first of all are associated with kidneys [10–13]. Pathophysiological relations between the heart and kidneys, associated by common mechanisms, so-called cardio-renal syndrome (CRS), remain in the center of attention of experimental and clinical workers.

One of the generally known methods to simulate myocardial injury and functional disorders of the cardio-vascular system is administration of anti-tumour antibiotic of anthracycline group – Doxorubicin (DXR) [14–16]. Doxorubicin-simulated cardiomyopathy as a model was used in our study to investigate the efficacy of new cardio-vascular agents – calcium channel blockers of dihydropyridine group and potassium channel activators of the guanidine group [17]. The experiments were conducted on nonlinear mature rats of both sexes by means of slow intraperitoneal DXR injection at a dose of 5 mg/kg per body weight weekly for four weeks. Clinical administration of DXR is an important fact to induce not only cardio-, but also nephro- and hepatotoxicity [18–20]. Therefore, interpretation of results assumes effect of the examined compounds on other toxic targets of the applied DXR dose as on the constituents of comorbidity.

In our study we concentrated our attention on investigation of the efficacy of generally known kidney protectors – renin-angiotensin system blockers as well as melatonin in case of nephropathy induced by a single intravenous DXR injection in the dose of 5 mg/kg in Wistar rats [21]. The period of observation in both experimental studies was 28 days – the time necessary for the models of cardio- and nephropathy formation, which is indicative of possible DXR use in the dose of 5 mg/kg for pathophysiological analysis and improvement of cardio-renal pathology treatment.

In addition to prevention of DNA and RNA synthesis, DXR is known to induce the formation of highly toxic free radicals of oxygen that cause necrotic-dystrophic disorders in the liver cells. At the same time, mitochondria-rich hepatocytes (about 1000 per 1 cell) are damaged, energy deficiency, pathological changes of biochemical indices and structural-functional liver organization occur [22,23]. Liver damage caused by DXR injection to rats in the total dose of 20 mg/kg according to the methods [17], proved the results of glucosamine derivatives investigation as possible correctors of hepatotoxic action produced by the anthracycline antibiotics [24]. It should be noted that hepato- and cardio-protective action of taurine zinc solid dispersions was assessed in Sprague-Dawley rats after intraperitoneal injection of DXR in the dose of 3 mg/kg (7 injections, the total dose 21 mg/kg) during four weeks [25]. Thus, on the 28th day of DXR administration in the total dose of 20–21 mg/kg Doxorubicin-induced cardiomyopathy is associated with kidney and liver damage.

It should be noted that renal and hepatic dysfunctions are pathogenic bases of hepatorenal syndrome (HRS). Hepato- and nephrotoxicity of many pharmacological agents, environmental heavy metal pollution and other exotoxins create a role for studies directed to specification of diagnosis and detection of effective means to prevent the development of HRS. Corrosive sublimate nephropathy is a classical model with prevailed proximal nephron

damage – a universal link in the mechanism of nephric pathology [26–28]. Disorders of the kidney functional state in nonlinear albino rats after a single subcutaneous injection of 0.1 % mercury dichloride solution is manifested on the very first day of nephropathy modeling [29]. Similar injection of corrosive sublimate in the dose of 5 mg/kg induces biochemical, degenerative and necrotic changes in the liver and kidneys of rats manifested 24 hours after simulation of acute mercury intoxication, and are corrected by Silymarin [30]. Mercury derivatives belong to the most dangerous (and usually extremely toxic) chemical substances, and hepatotoxicity occurs when a wide range of doses and very low levels are administered [31]. The model of sublimate nephropathy in rats, induced by the dose of 5 mg/kg, is considered as an adequate to study the combined injury of liver and kidney due to the thoroughly studied pathogenesis of HRS using this model [32]. An early period of a polyuric stage of sublimate-induced nephropathy in rats (72 hours after subcutaneous injection of mercury dichloride in the dose of 5 mg/kg) is known to be characterized by biochemical and morphofunctional signs indicative of the tubular portion of nephron and functional zone III of the liver lobule damage and HRS formation [32].

Experimental models of multiple organ hypoxic injuries are reasonable to be used in order to specify new mechanisms and improve pathogenetic therapy of comorbid conditions. Bioenergetics mechanisms of hypoxia pathogenesis are the bases of non-specific pathologic processes formed on the systemic level in response to oxygen deficiency in the body. Moreover, damage to organs worsens their hypoxia and, in its turn, hypoxia increases the progress of diseases and vice-versa [33–35]. The search for pharmacological agents for simultaneous correction of a limiting injury and energy-dependent processes of the vital organs most susceptible to hypoxia is of great practical value. There is no doubt that administration of pro-hypoxic factors in experimental animals or pathogenic changes of oxygen partial pressure in the inhaled air modeling lead to polyfunctional consequences of oxygen deficiency. At the same time, natural activation of adaptive-compensatory reactions with reduced intracellular ATP level, even under conditions of repeated hypoxia, makes certain difficulties in the model selection. It mostly refers to the post-hypoxic long-term studies with the aim to examine the effect of treatment agents under conditions of chronic processes development. On the basis of it, we have suggested and tested the method of comorbid hemic and histotoxic hypoxia modeling in nonlinear albino rats. The model was simulated by single subcutaneous injection of sodium nitrite in a dose of 50 mg/kg, and 30 minutes later – 2,4-dinitrophenol in a dose of 3 mg/kg intraperitoneally [36]. Components of pathogenesis in sodium nitrite intoxication are methemoglobin formation and the blood transport function disorders; under the influence of 2,4-dinitrophenol, the processes of oxidation and phosphorylation are broken down in mitochondria, and primary hypoxia of tissues occurs [37]. Both toxins are actively used to model the hypoxic nephropathy including HRS [38–40].

Combination of both hypoxic factors in our studies resulted in the development of acute hypoxic histohemic nephropathy with tubular dysfunction on the day of modeling. On the 30th day, changes of the morphofunctional

kidney state were indicative of the chronic process formation. A sufficiently long period of post-hypoxic disorders allowed investigating nephroprotective effects of Flocalin and Diltiazem, potassium and calcium channel modulators under conditions of acute and chronic hypoxic damage to the kidneys [41,42]. It should be noted that a low level of oxygen in tissues is a peculiar feature of a wide spectrum of organs and systems diseases including those of oncological and infectious pathology. Meanwhile, environmental pollution provides increased conditions for hypoxia. Therefore, the model simulated in our study is reasonable to be used in further investigations concerning pathogenesis of comorbid effect of two powerful exotoxins on the target organs and assessment of therapeutic efficacy to correct multiple organ dysfunction in case of histohemic hypoxia.

Conclusions

Therefore, the above models deserve consideration while choosing the methods of experimental injury of several vital organs. The advantages of these models are simple and correct modeling, reconstruction of common pathogenic links of comorbid pathology, rapid development of acute injury, opportunity to study during the chronic stage of pathological processes, and economic reasonability. At the same time, inductors of the suggested models are the therapeutic agent of a wide spectrum for neoplastic diseases – antibiotic Doxorubicin, existing exotoxins: corrosive sublimate, sodium nitrite, 2,4-dinitrophenol, which is of certain practical value. Therefore, suggested models may be considered as optimal to use in the multipurpose physiological, pathophysiological and pharmacological studies, as their results reflect the clinical and therapeutical peculiarities of comorbid pathology to the maximum extent.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.09.2018
Після доопрацювання / Revised: 19.09.2018
Прийнято до друку / Accepted: 02.10.2018

Information about authors:

Seredynska N. M., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pharmacology, State Institution “Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Filipets N. D., MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

ORCID ID: 0000-0001-8582-6685

Filipets O. O., MD, PhD, Associate Professor, Assistant of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

Slobodian K. V., MD, PhD, Associate Professor, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

Hozhenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Enterprise “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Public Health of Ukraine”, Odesa, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.

Відомості про авторів:

Серединська Н. М., д-р мед. наук, зав. відділу фармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

Філіпєць Н. Д., д-р мед. наук, професор, доцент каф. фармакології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Філіпєць О. О., канд. мед. наук, доцент, асистент каф. неврозів, психіатрії та медичної психології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Слободян К. В., канд. мед. наук, доцент, асистент каф. патологічної фізіології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гоженко А. І., д-р мед. наук, професор, директор ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, заслужений діяч науки і техніки України.

Сведения об авторах:

Серединская Н. Н., д-р мед. наук, зав. отделом фармакологии, ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев.

Филипец Н. Д., д-р мед. наук, профессор, доцент каф. фармакологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Филипец Е. А., канд. мед. наук, доцент, ассистент каф. нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Слободян К. В., канд. мед. наук, доцент, ассистент каф. патологической физиологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Гоженко А. И., д-р мед. наук, профессор, директор ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, заслуженный деятель науки и техники Украины.

References

- [1] Gozhenko, A. I. (2018). *Teoriya bolezni [Theory of disease]*. Odesa: Fenix. [in Russian].
- [2] Gozhenko, A. I. (2016). Funkcional'no-metabolicheskij kontinuum [Functional-metabolic continuum]. *Zhurnal natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 22(1), 3–8. [in Russian].
- [3] Seredinska, N. M., Yadlovskiy, O. E., Bershova, T. A., Omelyanenko, Z. P., Khomenko, V. S., & Kirichok, L. M. (2015). Otsinka intehralnykh pokaznykiv zhyttiediialnosti v shchuriv za umov kombinovanoho zastosuvannya nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv ta antahonista kaltsiiu na modeli revmatoidnoho artrytu, poiednanoho z arterialnoiu hipertenzieiu [The evaluation of rat's integral indices after combined use of NSAIDs and calcium antagonist at the rheumatoid arthritis model in conjunction with arterial hypertension]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 4–5, 69–78. [in Ukrainian].
- [4] Seredinskaya, N. N., Sushinskaya, A. A., Chomenko, V. S., Omelyanenko, Z. P., & Bershova, T. A. (2016). Kardiotropna diia tselekoksybu za kombinovanoho zastosuvannya z amlodypinom u shchuriv na tli adiuvantnoho artrytu, poiednanoho z arterialnoiu hipertenzieiu [Cardiotropic action of combined use of celecoxib and amlodipine in rats sicked on adjuvant arthritis coupled with arterial hypertension]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 91–97. [in Ukrainian].
- [5] Cho, S., & Yang, J. (2018). What Do Experimental Models Teach Us About Comorbidities in Stroke? *Stroke*, 49(2), 501–507. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017793
- [6] Freeman, W. D., & Wade, H. M. (2015). A brain-kidney connection: the delicate interplay of brain and kidney physiology. *Neurocrit Care*, 22(2), 173–175. doi: 10.1007/s12028-015-0119-8
- [7] Nakagawa, N., & Hasebe, N. (2016). Pathophysiology of cerebro-cardio-renal continuum in patients with left ventricular hypertrophy. *J Card Fail*, 22(9), 157. doi: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.07.035
- [8] Husain-Syed, F., McCullough, P. A., Birk, H. W., Renker, M., Brocca, A., Seeger, W., et al. (2015). Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol*, 65(22), 2433–2448. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.024
- [9] Mindikoglu, A. L., & Pappas, S. C. (2018). New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16(2), 162–177. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
- [10] Shchekochikhin, D., Schrier, R. W., & Lindendorf, J. (2013). Cardiorenal syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Cardiol Rep*, 15(7), 380. doi: 10.1007/s11886-013-0380-4
- [11] De Vecchis, R., Baldi, C., & Di Biase, G. (2016). Poor concordance between different definitions of worsening renal function in patients with acute exacerbation of chronic heart failure: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol*, 64(2), 127–137.
- [12] Di Lullo, L., Bellasi, A., & De Pascalis, A. (2017). Hypertension, type IV cardiorenal syndrome and chronic kidney disease: Pathophysiological and therapeutical approach. *World J Hypertens*, 7(1), 10–18. doi: 10.5494/wjh.v7.i1.10
- [13] Szymanski, M. K., de Boer, R. A., Navis, G. J., van Gilst, W. H., & Hillege, H. L. (2012). Animal models of cardiorenal syndrome: a review. *Heart Failure Reviews*, 17(3), 411–420. doi: 10.1007/s10741-011-9279-6
- [14] Ichikawa, Y., Ghanefar, M., Bayeva, M., Wu, R., Khechaduri, A., Naga Prasad, S. V., et al. (2014). Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*, 124(2), 617–630. doi: 10.1172/JCI72931
- [15] Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., et al. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- [16] Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Carvalho, R. F., Chiu-so-Minicucci, F., Pereira, E. J., et al. (2015). Acute doxorubicin-induced cardiotoxicity is associated with matrix metalloproteinase-2 alterations in rats. *Cell Physiol Biochem*, 35(5), 1924–33. doi: 10.1159/000374001
- [17] Mokhort, M. A., Seredinska, N. M., & Kirichek, L. M. (2010). Kardiotoxicni efekty doksorubitsynu i dotsilnist yikh farmakolohichnoi korektsii antahonistamy kaltsiiu dyhidropyridynovoho riadu ta aktyvatoramy ATF-zaleznykh kalievnykh kanaliv huanidynovoho riadu [Cardiotoxic effects of doxorubicin and expediency of its pharmacological correction by dihydropyridinic line calcium antagonists and by guanidine line ATF-sensitive potassium channels activators]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 4(17), 35–44. [in Ukrainian].
- [18] Saenko, Yu. V., Shutov, A. M., & Musina, P. Kh. (2006). K mekhanizmu toksicheskogo dejstviya doksorubicina na pochki [On the mechanism of toxic effect of doxorubicin on the kidneys]. *Nefrologiya*, 10(4), 72–76 [in Russian].
- [19] Radwan, R. R., Shaban, E. A., Kenawy, S. A., & Salem, H. A. (2012). Protection by low-dose y radiation on doxorubicin-induced nephropathy in rats pretreated with curcumin, green tea, garlic or L-carnitine. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50(2), 133–140. doi: 10.1016/j.bfopcu.2012.09.002
- [20] Nagai, K., Fukuno, S., Otani, K., Nagamine, Y., Omotani, S., Hattuda, Y., et al. (2018). Prevention of doxorubicin-induced renal toxicity by theanine in rats. *Pharmacology*, 101(3–4), 219–224. doi: 10.1159/000486625
- [21] Hrenák, J., Arendášová, K., Rajkovičová, R., Aziriová, S., Repová, K., Krajčirovičová, K., et al. (2013). Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Physiol Res*, 62(1), 181–189.
- [22] Kalender, Y., Yel, M., & Kalender, S. (2005). Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology*, 209(1), 39–45. doi: 10.1016/j.tox.2004.12.003
- [23] El-Moselhy, M. A., & El-Sheikh, A. A. K. (2014). Protective mechanisms of atorvastatin against doxorubicin-induced hepato-renal toxicity. *Biomed Pharmacother*, 68(1), 101–110. doi: 10.1016/j.biopha.2013.09.001
- [24] Zupanets, I. A., Vetrova, K. V., Sakharova, T. S., & Derkach, R. V. (2014). Korektsiia doksorubitsynindukovanoi hepatotoksychnosti pokhidnymy hliukozaminu ta yikh kombinatsiiamy z kvartsetynom v eksperymenty na shchurakh [Correction of doxorubicin-induced hepatotoxicity by glucosamine derivatives and their combinations with quercetin in rats]. *Klinichna farmatsiia*, 2, 4–9. [in Ukrainian].
- [25] Wang, Y., Mei, X., Yuan, J., Lu, W., Li, B., & Xu, D. (2015). Taurine zinc solid dispersions attenuate doxorubicin-induced hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 289(1), 1–11. doi: 10.1016/j.taap.2015.08.017
- [26] Gozhenko, A. I., & Sluchenko, A. N. (2006). Funkcional'noe sostoyanie pochek v usloviyakh vodnoj i soleyoj nagruzok pri beremennosti u krysa na fone sulemovoy nefropatii [Functional state of the kidneys under conditions of water and salt loads in pregnant rats against the background of sublimate nephropathy]. *Nefrologiya*, 10(1), 72–76. [in Russian].
- [27] Agha, F. E., Youness, E. R., Selim, M. M. H., & Ahmed, H. H. (2014). Nephroprotective potential of selenium and taurine against mercuric chloride induced nephropathy in rats. *Renal Failure*, 36(5), 704–716. doi: 10.3109/0886022X.2014.890012
- [28] Gozhenko, A. I., & Filipets, N. D. (2013). Nefrotropnye efekty pri aktivatsii adenosinotriposfatschuvstivitel'nykh kalievnykh kanalov v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoyaniya pochek krysa [The nephrotropic effects of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation depending on the functional state of kidneys in rats]. *Nefrologiya*, 17(2), 87–90. [in Russian].

- [29] Filipets, N. D., & Gozhenko, A. I. (2014). Sravnitel'naya ocenka nefroprotektivnykh svoystv modulyatorov kalievyykh i kal'ciyevyykh kanalov pri e'ksperimental'nom porazhenii pochek [Comparative assessment of nephroprotective properties of potassium and calcium channel modulators in experimental renal injury]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 77(1), 10–12. [in Russian].
- [30] Oda, S. S., & El-Ashmawy, I. M. (2012). Protective effect of silymarin on mercury-induced acute nephro-hepatotoxicity in rats. *Veterinaria*, 9(4), 376–383. doi: 10.5829/idosi.gv.2012.9.4.6510
- [31] Liu, W., Xu, Z., Li, H., Guo, M., Yang, T., Feng, S., et al. (2017). Protective effects of curcumin against mercury-induced hepatic injuries in rats, involvement of oxidative stress antagonism, and Nrf2-ARE pathway activation. *Hum Exp Toxicol*, 36(9), 949–966. doi: 10.1177/0960327116677355
- [32] Rohovyi, Yu. Ye., Zlotar, O. V., & Filipova, L. O. (2012). *Patofiziolojiia hepatorenalnoho syndromu na poliurychnii stadii sulemovoi nefropatii. [Pathophysiology of hepatorenal syndrome at the polyuric stage of sub-acute nephropathy]*. Chernivtsi: Medychnyi universytet. [in Ukrainian].
- [33] Hirakawa, Y., Tanaka, T., & Nangaku, M. (2017). Renal Hypoxia in CKD; Pathophysiology and Detecting Methods. *Front Physiol*, (8), 99. doi: 10.3389/fphys.2017.00099
- [34] Handzlik, M. K., Constantin-Teodosiu, D., Greenhaff, P. L., & Cole, M. A. (2018). Increasing cardiac pyruvate dehydrogenase flux during chronic hypoxia improves acute hypoxic tolerance. *J Physiol*, 596(15), 3357–3369. doi: 10.1113/JP275357
- [35] Schiffer, T. A., & Friederich-Persson, M. (2017). Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Kidney Hypoxia in the Development of Diabetic Nephropathy. *Front Physiol*, 8, 211. doi: 10.3389/fphys.2017.00211
- [36] Gozhenko, A. I., & Filipets, N. D. (2014). Funktsionalnyi stan nyrok pislia aktyvatsii adenozyntryfosfatchutlyvykh kaliievyykh kanaliv pry eksperymentalnoi hostrii hipoksii [The functional state of kidneys after adenosine triphosphate sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia] *Fiziolohichnyi zhurnal*, 60(4), 22–9 [in Ukrainian].
- [37] Putilina, F. E., & Eshchenko, N. D. (1971). Vlianiye gipoksii i 2,4-dinitrofenola na laktatdegidrogenaznyu reakciyu v mozgu [Effect of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase activity in brain, liver and kidneys]. *Voprosy medicinskoj khimii*, 17(2), 161–165. [in Russian].
- [38] Al-Rasheed, N. M., Fadda, L. M., Attia, H. A., Ali, H. M., & Al-Rasheed, N. M. (2017). Quercetin inhibits sodium nitrite-induced inflammation and apoptosis in different rats organs by suppressing Bax, HIF1- α , TGF- β , Smad-2, and AKT pathways. *J Biochem Mol Toxicol*, 31(5). doi: 10.1002/jbt.21883
- [39] Friederich-Persson, M., Thörn, E., Hansell, P., Nangaku, M., Levin, M., & Palm, F. (2013). Kidney hypoxia, due to increased oxygen consumption, induces nephropathy independently of hyperglycemia and oxidative stress. *Hypertension*, 62(5), 914–919. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01425
- [40] Boihuk, T. M., Rohovyi, Yu. Ye., & Popovych, H. B. (2012). *Patofiziolojiia hepato-renalnoho syndromu pry hemichnii hipoksii [Pathophysiology of the hepatic-renal syndrome at the hemic hypoxia]*. Chernivtsi: Medychnyi universytet. [in Ukrainian].
- [41] Filipets, N. D., Sirman, V. M., & Gozhenko, A. I. (2014). Vlianiye modulyatorov ionnykh kanalov na funkciyu pochek v nachal'noj stadii razvitiya gistogemicheskoi gipoksii [Effects of modulators of ion channels on renal function at the initial stage of development of histohemic hypoxia]. *Zhurnal natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 20(4), 483–487. [in Russian].
- [42] Gozhenko A. I., Filipets N. D., & Zukow W. (2013). Flokaline and diliazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy. *Journal of Health Sciences*, 3(12), 389–398.

Унікальні властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку порожнини рота

Г. А. Лобань^{A,D,E,F}, М. О. Фаустова^{*B,C,D}, М. М. Ананьєва^{B,C}, Я. О. Басараб^{D,C}

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

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

Мета роботи – шляхом огляду наукових літературних джерел показати сучасні уявлення про особливості мікробіома порожнини рота у вигляді біоплівки на її поверхнях; узагальнити сучасні дослідження про склад, формування та властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку.

Більшість бактерій порожнини рота існують як специфічно організовані біоплівки, а не як планктонні клітини. Такий спосіб існування призводить до експресії наборів генів, що зумовлюють особливості метаболізму та властивості мікроорганізмів, які входять до складу біоплівок. Бактерії в біоплівці набувають більш вірулентного фенотипу, більшу стійкість до антимікробних засобів.

Біоплівки пропонують бактеріям кілька екологічних і фізіологічних переваг, оскільки наявний синергетичний вплив видів, які створюють ці складні спільноти. Ці переваги полягають у тому, що біоплівки є захисним фізичним бар'єром для неспецифічного і специфічного захисту бактерій під час інфекції; вони надають резистентність до протимікробних агентів (дезінфекційних засобів та антибіотиків) унаслідок зниження дифузії цих токсичних сполук.

Для дослідження біоплівок в останні роки застосовують сучасні дослідницькі методології (ДНК гібридизація за допомогою клонування гена 16S рРНК, конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія (CLSM), сканувальна електронна мікроскопія (SEM)), що суттєво деталізували її склад, будову, властивості, механізми взаємодії мікроорганізмів. Враховуючи різницю властивостей планктонних культур і зібраних у біоплівку, слина не може бути адекватним зразком для етіологічних досліджень. Незважаючи на те, що у вивченні біоплівок порожнини рота отримані важливі наукові результати, контроль біоплівок залишається невирішеною проблемою та повинен бути одним із важливих напрямів сучасних досліджень.

Висновки. Зубний наліт, який є типовою біоплівкою порожнини рота, у своєму формуванні проходить декілька стадій, його мікробний склад змінюється від початкової переваги стрептококів до біоплівки з підвищеним вмістом актиноміцетів та інших грампозитивних бактерій. У зрілому зубному нальоті мікрофлора дуже різноманітна з переважанням анаеробних мікроорганізмів.

Ключові слова:

порожнина рота, мікробіом, біоплівка.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 391–396

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.3.169198

*E-mail:

mashafaustova@ukr.net

Уникальные свойства микроорганизмов, которые формируют биопленку полости рта

Г. А. Лобань, М. А. Фаустова, М. Н. Ананьєва, Я. А. Басараб

Цель работы – путем анализа научных литературных источников описать современные представления об особенностях существования микробиома полости рта в виде биопленки на ее поверхностях; обобщить современные исследования о составе, формировании и свойствах микроорганизмов, формирующих биопленку.

Большинство бактерий полости рта существуют в виде специфически организованных биопленок, а не в виде планктонных клеток. Такой способ существования приводит к экспрессии наборов генов, обуславливающих особенности метаболизма и свойств микроорганизмов, входящих в состав биопленок. Бактерии в биопленке приобретают более вирулентный фенотип, большую устойчивость к антимикробным средствам.

Биопленки предлагают бактериям несколько экологических и физиологических преимуществ, поскольку существует синергетическое воздействие видов, которые создают эти сложные сообщества. Эти преимущества заключаются в том, что биопленки являются защитным физическим барьером для неспецифической и специфической защиты бактерий во время инфекции; они обеспечивают резистентность к противомикробным агентам (дезинфицирующим средствам и антибиотикам) за счет снижения диффузии этих токсичных соединений.

Для исследования биопленок в последние годы применяют современные исследовательские методологии (ДНК гибридизация с помощью клонирования гена 16S рРНК, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), сканирующая электронная микроскопия (SEM)), что значительно детализировало ее состав, строение, свойства, механизмы взаимодействия микроорганизмов. Учитывая разницу свойств планктонных культур и находящихся в биопленке, слюна не может быть адекватным образцом для этиологических исследований. Несмотря на то, что в изучении биопленок полости рта получены важные научные результаты, контроль биопленок остается нерешенной проблемой и должен быть одним из важных направлений современных исследований.

Выводы. Зубной налет, который является типичной биопленкой полости рта, в формировании проходит несколько стадий, его микробный состав меняется от начального преимущества стрептококков к биопленке с повышенным содержанием актиномицетов и других грамположительных бактерий. В зрелом зубном налете микрофлора очень разнообразна с преобладанием анаэробных микроорганизмов.

Ключевые слова:

полость рта, микробиом, биопленка.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 391–396

Key words:
oral cavity,
microbiome, biofilm.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 391–396

The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity

H. A. Loban, M. O. Faustova, M. M. Ananieva, Ya. O. Basarab

The purpose of our work was to highlight contemporary ideas about the features of the oral microbiome existence as a biofilm on its surfaces, to summarize the results of modern studies on the composition, formation and properties of microorganisms that form biofilm by reviewing the scientific literature.

A majority of the oral bacteria exist in form of specifically organized biofilms rather than bacteria in a planktonic state. The biofilm mode of growth leads to the expression of gene sets which determine the features of metabolism and properties of microorganisms in biofilms. Bacterial biofilm-specific phenotypes are more virulent and highly resistant to antimicrobial agents. Biofilms offer bacteria several environmental and physiological benefits. These advantages lie in the fact that biofilms are a protective physical barrier for nonspecific and specific bacterial protection during infection; they provide resistance to antimicrobial agents.

Modern research methods have been used to study biofilms, which greatly have detailed its composition, structure, properties, and mechanisms of interaction between microorganisms in biofilm. Taking into account the difference in the properties of planktonic cultures and collected in a biofilm, saliva can not be an adequate sample for etiological studies. Despite the fact, that the studies of oral biofilms have obtained important scientific results, control of biofilms remains an unresolved problem and should be one of the important directions of modern research.

Conclusions. Dental plaque, which is a typical biofilm of the oral cavity, has several stages of formation and its microbial composition varies from the initial streptococcus burden with high content of actinomycetes and other gram-positive bacteria in biofilm. Microflora of a mature dental plaque is varied with the predominance of anaerobic microorganisms.

Мета роботи

На основі огляду наукових літературних джерел показати сучасні уявлення про особливості існування мікробіома порожнини рота у вигляді біоплівки на її поверхнях; узагальнити сучасні дослідження про склад, формування та властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку.

Мікробіом ротової порожнини, що знаходиться у початку травної системи й має тісний зв'язок із дихальною системою, численний і різноманітний. Мікроорганізми колонізують коронки зубів, ясенну борозну, язик, слизову оболонку порожнини рота. Для підтримки здоров'я ротової порожнини її мікробні спільноти повинні існувати в екологічному балансі. З кожним роком у складі мікробіома здорової порожнини рота виявляють усе більше мікроорганізмів. Dewhirst F.E. [1] вказує на виявлення представників понад 700 видів мікроорганізмів, а A. Gomez [2] описує більшу різноманітність мікробіома, що може містити понад 800–1000 різних бактеріальних таксонів. Це пов'язано з використанням високочутливих молекулярно-генетичних методів із визначенням поліморфізму генів 16S рПНК. Майже 300 бактеріальних видів із ротової порожнини були виділені в культурі, половина з них, потребувала культивування з застосуванням анаеробних мікробіологічних методів. На жаль, більшість офіційно незареєстрованих оральних таксонів згадуються номерами клонів або номерами доступу до 16S рПНК GenBank, часто без таксономічних якорів [3,4].

Склад резидентної мікрофлори визначається багатьма факторами: гігієнічними навичками, захворюваннями зубів і пародонта, сезонами року, станом психоемоційного напруження [5–7]. У здоровій порожнині рота основною групою бактерій є *Streptococcus spp.* [8]. *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. milleri* колонізують ділянки ротової порожнини, до яких є доступ кисню. Стрептококи мають високу здатність адгезувати до поверхонь зубів і, коагрегуючись з іншими бактеріями, беруть участь в утворенні зубної біоплівки. Ділянки, де доступ кисню утруднений, колонізують анаеробні мікроорганізми. Також поширеними в порожнині рота є дріжджоподібні гриби *Candida spp.* [5].

Порожнина рота колонізована великим мікробним різноманіттям, включаючи як бактерії, так і гриби [5]. Бактеріальний мікробіом дуже добре вивчений. Проте гриби, що живуть у порожнині рота, часто не беруть до уваги. Усі мікробні види в ротовій порожнині утворюють спільноти, які створюють безліч мікрофібрил і між- і внутрішньовидових взаємодій. Ці взаємодії можна розділити на три основні групи: фізичні, хімічні та метаболічні. У метаболічній взаємодії між бактеріями і грибами мають значення метаболізм цукрів, вуглецю, лактату, кисню [9].

Численні дослідження різних екосистем, зокрема і порожнини рота, показали: існування більшості мікроорганізмів пов'язане з поверхнею. Відомо, що більшість бактерій існують у природі не як клітини, що вільно плавають, а як специфічно організовані біоплівки. Понад 80 % мікробних інфекцій в організмі людини виникають у зв'язку із зараженням мікроорганізмами, що живуть у біоплівках [1,3,10,11].

Термін «біоплівка», що запропонований Bill Costerton у 1978 р., стосувався гетерогенних структур, які утворюють різні популяції мікроорганізмів, оточені матрицею (в основному з екзополісахаридів), що дає можливість їхньому прикріпленню до інертних або органічних поверхонь. Цей термін використовують для опису мікроорганізмів, котрі прикріплюються до поверхні. Такі скупчення мікроорганізмів, як правило, мають тривимірну структуру і складаються з матриксу, позаклітинного матеріалу, що отриманий від самих клітин та їхнього середовища. Якби мікробна біоплівка складалася з простих планктонних клітин, що прилипають до поверхні та мають властивості звичайних популяцій мікроорганізмів, то науковий інтерес до них був би обмежений. Однак дослідження останніх років показали: клітини, які ростуть у вигляді біоплівки, мають унікальні властивості. Спільноти мікроорганізмів мають особливі метаболічні активності й послідовності розвитку. Ці структурні, функціональні зміни та взаємозв'язки стають можливими завдяки експресії наборів генів, які призводять до виникнення фенотипів, що сильно відрізняються від таких із планктонічно вирощених клітин того самого виду [12]. Деякі нові властивості мікроорганізмів у спільноті

мають клінічне значення, наприклад, біоплівки в 1000 разів толерантніші до антимікробних агентів, ніж такі самі клітини, які ростуть на рідкому середовищі; спільноти, які взаємодіють, можуть бути більш патогенними, ніж чисті культури мікроорганізмів [13].

Формування біоплівки має кілька загальних характеристик. Розвиток біоплівки можна розділити на три стадії: прикріплення, дозрівання (розмноження з утворенням багатоклітинних шарів і синтезом компонентів екзополімерного матриксу) та вивільнення. Факторами поверхні, що визначають початкову бактеріальну прихильність, є її заряд, гідрофобність і шорсткість. Біоплівки не ростуть вічно, вивільнення раніше прикріплених клітин є невіддільною частиною пов'язаного з поверхнею способу життя, це призводить до утворення нових біоплівок, часто на віддалених ділянках. Вивільнення є необхідним кроком між збереженням бактерій всередині біоплівки та їх поширенням [14]. Бактерії вивільняються з біоплівок шляхом десорбції, відриву й дисперсії [15].

Біоплівки пропонують бактеріям кілька екологічних і фізіологічних переваг, оскільки є синергетичний вплив видів, які створюють ці складні спільноти. Ці переваги полягають у тому, що біоплівки – захисний фізичний бар'єр для неспецифічного та специфічного захисту бактерій під час інфекції; вони надають стійкість до протимікробних агентів (дезінфікуючих засобів та антибіотиків) унаслідок зниження дифузії цих токсичних сполук; ефективно зменшують розвиток найпростіших [16,17]. Опір біоплівки протимікробним агентам починається з фази прикріплення та збільшується з віком біоплівки. Хоча бактерії в біоплівці оточені позаклітинним матриксом, який може фізично обмежувати поширення протимікробних агентів, це, мабуть, не є переважальним механізмом протимікробної резистентності, пов'язаної з біоплівкою. Виснаження поживних речовин і кисню в біоплівці призводить до того, що деякі бактерії потрапляють у незростаючий (тобто стаціонарний) стан, в якому вони менш сприйнятливі до антимікробних агентів [12]. Ці захисні переваги біоплівок залежать від властивостей матриці, характеристик експресії генів прикріплених клітин [17].

Структура і склад (до 97 % води) матриці біоплівки захищають клітини від висушування. Надаючи стабільне фізичне середовище для клітин та умови кон'югації між бактеріями, біоплівки полегшують горизонтальне перенесення генів серед великої кількості бактерій, що входять у їхній склад [17–20]. Це дуже важливо для розуміння факту, що бактерія, яка стала стійкою до антибіотиків, може передавати гени резистентності сусіднім сприйнятливим симбіонтам [12,21]. Антимікробна резистентність бактерій біоплівки в 100–1000 разів вища, ніж у планктонних клітин [22]. Перенесення генів може конвектувати невірulentний раніше мікроорганізм у дуже високо вірulentний патоген.

Деякі види бактерій здійснюють комунікації один з одним усередині біоплівки. Коли їхня популяція досягає максимальної кількості особин, мікроорганізми секретують низькомолекулярні речовини, які сигналізують, що щільність досягла критичного рівня. Цей процес, що отримав назву «колективний розум» – *quorum sensing*, відповідальний за експресію вірulentних властивостей [12]. Бактерії в біоплівці набувають новий та іноді більш

вірulentний фенотип. Такий фенотип не спостерігали раніше, бо організми росли у планктонічних умовах, багатих на поживні речовини. Умови середовища сильно відрізняються у глибині біоплівки, де кисню та поживних речовин зазвичай небагато. Тобто бактерії, що розташовуються на дні біоплівки і на поверхні, мають різні властивості та поведінку [23]. Структура біоплівки така, що імунна відповідь може бути спрямована тільки на ті антигени, які знаходяться на її зовнішній поверхні, а антитіла й сироваткові білки часто не можуть потрапити всередину біоплівки. Дослідження показують, що організм господаря здатний синтезувати антитіла, які не будуть ефективні у знищенні бактерій у біоплівці, хоча могли б бути високоефективними у знищенні планктонних форм. До того ж фагоцити не здатні ефективно поглинути бактерії, що ростуть у полісахаридному матриксі, що прикріплений до вологої поверхні. Це призводить до того, що фагоцити виділяють велику кількість ензимів і цитокинів, і врешті виникає запальний процес, руйнування прилеглих тканин [24]. Утворювальні властивості біоплівки є причиною еволюційного успіху, визначають основну форму проживання бактерій у вигляді біоплівок [11,12,25].

Ротова порожнина обмежена різними тканинами, що зазнають колонізації мікробними комплексами, які за наявності органічних і неорганічних речовин слини, ясенної та ротової рідин співіснують у біоплівках [26]. Біоплівка порожнини рота – це скупчення бактерій, грибів і найпростіших на вологих поверхнях (м'які тканини, зуби і штучні протези), укладених в екзополісахаридний матрикс [27]. 15 % її обсягу становлять клітини, 85 % – органічний матрикс. У ротовій порожнині біоплівки виявляють у зубному нальоті, вони відіграють важливу роль у патогенезі розвитку карієсу, пародонтиту, стоматиту, грибкових захворювань (кандидоз), часто є причиною невдалого імплантологічного лікування [28–31].

Суттєвий вплив на кількісні та якісні параметри біоплівки має слина, її кількість, швидкість виділення; її властивості впливають на адгезію біоплівки до поверхні. Потік слини утруднює прикріплення мікроорганізмів та обмежує ріст біоплівки. Поверхні з високим локальним вмістом поживних речовин більше зазнають колонізації мікроорганізмами, наприклад, між елементами протезу [32].

Зубний наліт має всі характерні особливості типової біоплівки. Утворення біоплівки – це динамічний і тривалий процес. Така мікробна біоплівка піддається тривалій реорганізації [33]. Спочатку до чистої зубної поверхні зуба завдяки фізико-хімічним взаємодіям адсорбуються слинні білки та глікопротеїни, утворюючи пелікулу [34]. Мікроорганізми в основному пасивно транспортуються до зубної поверхні завдяки течії слини. Коли клітина наближається до поверхні, що вкрита пелікулою, тоді виникають тривалі, але відносно слабкі фізико-хімічні сили. Протягом короткого часу ці слабкі взаємодії можуть стати незворотними завдяки адгезинам на поверхні мікробної клітини. Критичним фактором в утворенні зубної біоплівки є специфічна взаємодія між бактеріальними адгезинами та рецепторами «хазяїна». Протягом декількох хвилин кокоподібні бактерії прикріплюються до поверхні, серед них переважають угруповання стрептококів (*S. oralis*, *S. sanguinis* і *S. mitis*). *S. sanguinis* і

S. oralis продукують IgA1 протеази, яка може допомогти їм у продовженні життєдіяльності, подоланні ключового елемента захисних сил організму протягом ранніх стадій утворення зубного нальоту. Приєднуються *Actinomyces*, а *Haemophilus* і *Neisseria* виявляються зазвичай у низьких кількостях [35,36].

Мікрофлора бляшки з часом стає різноманітнішою, змінюється від початкової переваги стрептококів до біоплівки з підвищеним вмістом актиноміцетів та інших грам-позитивних бацил. Метаболічні процеси в новоутворених колоніях створюють умови для росту деяких вибагливих бактерій. Ранні колонії, що утворилися, є стійкими до високого окисно-відновлювального потенціалу. Бактерії роду *Neisseria* та інші можуть поглинати кисень і виробляти діоксин вуглецю. Поступово умови стають сприятливішими для росту облигатно-анаеробних бактерій.

Ключовим процесом у послідовності приєднання мікроорганізмів та утворенні біоплівки є коагезія та коагрегація. Так, *Fusobacterium* коагрегують із широким спектром видів бактерій, хоча між собою вони не коагрегують. Ранні й пізні (як-от *Eubacterium* чи *Selenomonas*) колонії зубного нальоту інтенсивно коагрегують із *F. nucleatum*, але не коагрегують між собою. Фузобактерії є важливим «мостом» між ранніми й пізніми колонізувальними мікроорганізмами. У зрілому зубному нальоті мікрофлора дуже різноманітна, бактеріальний склад і кількість мікроорганізмів змінюється в різних ділянках залежно від біологічних умов, що переважають [28].

Біоплівки одного виду широко вивчали, але багатовидовим біоплівкам та їхнім взаємодіям присвячена невелика кількість робіт. Щоб імітувати природну біоплівку зубів в умовах моделі хронічного пародонтиту *in vitro*, J. H. Park et al. [28] виростили багатовидову біоплівку, що складалася з чотирьох бактеріальних видів *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gordonii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. За допомогою конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії (CLSM) і сканувальної електронної мікроскопії (SEM) показано, що структура багатовидової біоплівки схожа зі структурою відповідних одновидових біоплівок. Але багатовидова біоплівка була товщою, і мінімальна інгібувальна концентрація (MIC) доксицикліну, хлоргексидину була вища для біоплівок, ніж для планктонних бактерій, MIC цих антимікробних речовин для мультивидової біоплівки був вищий, ніж для одновидових біоплівок [28].

Сучасні дослідження вказують, що відповідь епітеліальних клітин різна у випадку інфікування порожнини рота одновидовою біоплівкою, багатовидовими біоплівками та планктонними бактеріями. Біоплівки та планктонні бактерії індукують різні сигнальні відповіді [37]. Багатовидові біоплівки, що складаються з *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *F. nucleatum* і *P. gingivalis*, індукують вищі рівні прозапальних цитокінів порівняно з відповіддю індивідуальних видів бактерій [38].

Аналіз фахової літератури показав: питання біоплівок порожнини рота є дуже різноманітним і широким. Для дослідження біоплівок в останні роки застосовують сучасні дослідницькі методології, що дали можливість суттєво деталізувати її склад, будову, властивості, механізми взаємодії мікроорганізмів. Такі сучасні технології, як ДНК гібридизація за допомогою

клонування гена 16S рРНК, конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія (CLSM), сканувальна електронна мікроскопія (SEM) та інші дають можливість вивчати і складніші взаємодії на рівні мікробних спільнот, зокрема серед представників мікробіоти з різних таксономічних груп. Враховуючи різницю властивостей планктонних культур і зібраних у біоплівку, слина не може бути адекватним зразком для етіологічних досліджень.

Висновки

1. Незважаючи на те, що у вивченні біоплівок порожнини рота отримані важливі наукові результати, контроль біоплівок залишається невирішеною проблемою та повинен бути одним із важливих спрямувань сучасних досліджень.

2. Досягнення в метагеноміці та методах секвенування наступного покоління надаватимуть нову інформацію про мікроорганізми, що заселяють порожнину рота.

3. Актуальним є вивчення синергічних і антагоністичних взаємодій мікробної спільноти, що сприяє його екологічній стабільності. Антимікробні або імунні впливи, що спрямовані на окремі види мікроорганізмів, навряд чи будуть ефективними. Стратегії, що спрямовані на модуляцію пероральної біоплівки пре- та пробіотиками, також є перспективними для запобігання захворювань порожнини рота.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 29.10.2018

Відомості про авторів:

Лобань Г. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Фаустова М. О., канд. мед. наук, викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Ананьєва М. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Басараб Я. О., викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Сведения об авторах:

Лобань Г. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Фаустова М. А., канд. мед. наук, преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Ананьева М. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Басараб Я. А., преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

Information about authors:

Loban H. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Faustova M. O., MD, PhD, Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Ananieva M. M., MD, PhD, Associated Professor

of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Basarab Ya. O., Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Список літератури

- [1] Dewhirst F. E. The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. *J Calif Dent Assoc.* 2016. Vol. 44. Issue 7. P. 409–410.
- [2] Gomez A., Nelson K. E. The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microb Ecol.* 2017. Vol. 73. Issue 2. P. 492–503.
- [3] Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective / B. Nyvad et al. *Caries Res.* 2013. Vol. 47. Issue 2. P. 89–102.
- [4] Tanner A. C., Kressirer C. A., Faller L. L. Understanding Caries From the Oral Microbiome Perspective. *J Calif Dent Assoc.* 2016. Vol. 44. Issue 7. P. 437–446.
- [5] Петрушанко Т. О., Череди В. В., Лобань Г. А. Якісний склад мікробіоценозу порожнини рота осіб молодого віку з різною інтенсивністю карієсу. *Світ медицини та біології.* 2013. №1(36). С. 57–59.
- [6] Petrushanko T. A., Chereda V. V., Loban G. A. The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual -typological characteristics of personality: dental aspects. *Wiad Lek.* 2017. Vol. 70. Issue 4. P. 754–757.
- [7] Santigli E., Koller M., Klug B. Oral Biofilm Sampling for Microbiome Analysis in Healthy Children. *J Vis Exp.* 2017. Vol. 130.
- [8] Marsh P. D. In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res.* 2018. Vol. 29. Issue 1. P. 60–65.
- [9] Lof M., Janus M. M., Krom B. P. Metabolic Interactions between Bacteria and Fungi in Commensal Oral Biofilms. *J Fungi (Basel).* 2017. Vol. 3. Issue 3. P. 40.
- [10] Hobbey L., Harkins C., MacPhee C. E., Stanley-Wall N. R. Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev.* 2015. Vol. 39. Issue 5. P. 649–69.
- [11] Ananieva M. M. Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Запорозький медичний журнал.* 2018. Т. 20. №3(108). С. 432–436.
- [12] Biofilms: an emergent form of bacterial life / H. C. Flemming et al. *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14. Issue 9. P. 563–575.
- [13] Berlanga M., Guerrero R. Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microb Cell Fact.* 2016. Vol. 15. Issue 1. P. 165.
- [14] Guilhen C., Forestier C., Balestrino D. Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol.* 2017. Vol. 105. Issue 2. P. 188–210.
- [15] Petrova O. E., Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. *Curr Opin Microbiol.* 2016. Vol. 30. P. 67–78.
- [16] Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm / K. W. Lee et al. *ISME J.* 2014. Vol. 8. Issue 4. P. 894–907.
- [17] Burmølle M., Ren D., Bjarnholt T., Sørensen S. J. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol.* 2014. Vol. 22. Issue 2. P. 84–91.
- [18] Merod R. T., Wuertz S. Extracellular polymeric substance architecture influences natural genetic transformation of *Acinetobacter baylyi* in biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2014. Vol. 80. Issue 24. P. 7752–7757.
- [19] Biofilm models for the food industry: hot spots for plasmid transfer? / E. Meervenne et al. *Pathog Dis.* 2014. Vol. 70. Issue 3. P. 332–338.
- [20] Kouzel N., Oldewurtel E. R., Maier B. Gene transfer efficiency in gonococcal biofilms: role of biofilm age, architecture, and pilin antigenic variation. *J Bacteriol.* 2015. Vol. 197. Issue 14. P. 2422–431.
- [21] Jakobsen T. H., Tolker-Nielsen T., Givskov M. Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. Issue 9. P. E1970.
- [22] Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015. Vol. 34. Issue 5. P. 877–886.
- [23] Van Acker H., Van Dijk P., Coenye T. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol.* 2014. Vol. 22. Issue 6. P. 326–333.
- [24] Lamont R. J., Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.* 2015. Vol. 21. Issue 3. P. 172–183.

- [25] Назарчук О. А., Фаустова М. О. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2017. №29. P. 6–9.
- [26] Samaranyake L., Matsubara V. H. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin North Am.* 2017. Vol. 61. Issue 2. P. 199–215.
- [27] Corfield A. P. Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1850. Issue 1. P. 236–252.
- [28] A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm / J. H. Park et al. *J Periodontal Implant Sci.* 2014. Vol. 44. Issue 2. P. 79–84.
- [29] Roberts F. A., Darveau R. P. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol.* 2000. 2015. Vol. 69. Issue 1. P. 18–27.
- [30] Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri-implant mucositis / G. P. Schincaglia et al. *J Dent Res.* 2017. Vol. 96. Issue 1. P. 47–55.
- [31] Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning / A. Al-Ahmad et al. *J Med Microbiol.* 2018. Vol. 67. Issue 3. P. 332–340.
- [32] Role of Oral Cavity Biofilm on Metallic Biomaterial Surface Destruction–Corrosion and Friction Aspects / J. Mystkowska et al. *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19. Issue 3. P. 743.
- [33] Mira A., Simon-Soro A., Curtis M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol.* 2017. Vol. 44. Suppl 18. P. 23–38.
- [34] Hannig C., Hannig M., Kensch A., Carpenter G. The mucosal pellicle? An underestimated factor in oral physiology. *Arch. Oral Biol.* 2017. Vol. 80. P. 144–152.
- [35] Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J. L. Mark Welch et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. Vol. 113. Issue 6. P. 791–800.
- [36] Hajishengallis E., Parsaei Y., Klein H. M., Koo I. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol.* 2017. Vol. 32. Issue 1. P. 24–34.
- [37] Ипполитов Е. В., Николаева Е. Н., Царев В. Н. Биопленка полости рта – индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета. *Стоматология.* 2017. Т. 96. №4. С. 58–62.
- [38] *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview / J. Mysak et al. *J Immunol Res.* 2014. Vol. 2014. P. 476068.

References

- [1] Dewhirst, F. E. (2016). The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. *J Calif Dent Assoc.* 44(7), 409–410.
- [2] Gomez, A., & Nelson, K. E. (2017). The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microb Ecol.* 73(2), 492–503. doi: 10.1007/s00248-016-0854-1
- [3] Nyvad, B., Crielgaard, W., Mira, A., Takahashi, N., & Beighton, D. (2013). Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective. *Caries Res* 47(2), 89–102. doi: 10.1159/000345367
- [4] Tanner, A. C., Kressirer, C. A., & Faller, L. L. (2016). Understanding Caries From the Oral Microbiome Perspective. *J Calif Dent Assoc.*, 44(7), 437–446.
- [5] Petrushanko, T. O., Chereda, V. V., & Loban, G. A. (2013). Yakisnyi sklad mikrobiotsenozu porozhnyny rota osob molodoho viku z riznoiu intensyvniстю kariiesu [Qualitative composition of oral microbiocenosis in young adults who have dental caries of different intensity]. *Svit medysyny ta biolohii*, 1(36), 57–59. [in Ukrainian].
- [6] Petrushanko, T. A., Chereda, V. V., & Loban, G. A. (2017). The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual -typological characteristics of personality: dental aspects. *Wiad Lek.*, 70(4), 754–757.
- [7] Santigli, E., Koller, M., & Klug, B. (2017). Oral Biofilm Sampling for Microbiome Analysis in Healthy Children. *J Vis Exp.*, 130. doi: 10.3791/56320
- [8] Marsh, P. D. (2018). In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res.* 29(1), 60–65. doi: 10.1177/0022034517735295
- [9] Lof, M., Janus, M. M., & Krom, B. P. (2017). Metabolic Interactions between Bacteria and Fungi in Commensal Oral Biofilms. *J Fungi (Basel)*, 3(3), 40. doi: 10.3390/jof3030040
- [10] Hobbey, L., Harkins, C., MacPhee, C. E., & Stanley-Wall, N. R. (2015). Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev.* 39(5), 649–669. doi: 10.1093/femsref/fuv015
- [11] Ananieva, M. M. (2018). Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Zaporozhye medical journal*, 20, 3(108), 432–436. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.132124
- [12] Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 14(9), 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94

- [13] Berlanga, M., & Guerrero, R. (2016). Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microb Cell Fact.* 15(1), 165. doi: 10.1186/s12934-016-0569-5
- [14] Guilhen, C., Forestier, C., & Balestrino, D. (2017). Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol.*, 105(2), 188–210. doi: 10.1111/mmi.13698
- [15] Petrova, O. E., & Sauer, K. (2016). Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. *Curr Opin Microbiol.* 30, 67–78. doi: 10.1016/j.mib.2016.01.004
- [16] Lee, K. W., Periasamy, S., Mukherjee, M., Xie, C., Kjelleberg, S., & Rice, S. A. (2014). Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *ISME J.*, 8(4), 894–907. doi: 10.1038/ismej.2013.194
- [17] Burmølle, M., Ren, D., Bjarnsholt, T., & Sørensen, S. J. (2014). Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol.*, 22(2), 84–91. doi: 10.1016/j.tim.2013.12.004
- [18] Merod, R. T., & Wuertz, S. (2014). Extracellular polymeric substance architecture influences natural genetic transformation of *Acinetobacter baylyi* in biofilms. *Appl Environ Microbiol.*, 80(24), 7752–7757. doi: 10.1128/AEM.01984-14
- [19] Meervenne, E., De Weirtd, R., Van Coillie, E., Devlieghere, F., Herenan L., & Boon N. (2014). Biofilm models for the food industry: hot spots for plasmid transfer? *Pathog Dis.*, 70(3), 332–338. doi: 10.1111/2049-632X.12134
- [20] Kouzel, N., Oldewurtel, E. R., & Maier, B. (2015). Gene transfer efficiency in gonococcal biofilms: role of biofilm age, architecture, and pilin antigenic variation. *J Bacteriol.*, 197(14), 2422–2431. doi: 10.1128/JB.00171-15
- [21] Jakobsen, T. H., Tolker-Nielsen, T., & Givskov, M. (2017). Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(9), E1970. doi: 10.3390/ijms18091970
- [22] Olsen, I. (2015). Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 34(5), 877–886. doi: 10.1007/s10096-015-2323-z
- [23] Van Acker, H., Van Dijk, P., & Coenye, T. (2014). Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol.*, 22(6), 326–333. doi: 10.1016/j.tim.2014.02.001
- [24] Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.*, 21(3), 172–183. doi: 10.1016/j.molmed.11.004
- [25] Nazarchuk, O. A., & Faustova, M. O. (2017). Bioplivkoutvoriuiuchi vlastyosti klinichnykh shtamiv hrampozytyvnykh mikroorhanizmiv [Biofilmproducing properties of clinical strains of grampositive microorganisms]. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 29, 6–9. [in Ukrainian].
- [26] Samaranayake, L., & Matsubara, V. H. (2017). Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin North Am.*, 61(2), 199–215. doi: 10.1016/j.cden.2016.11.002
- [27] Corfield, A. P. (2015). Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1850(1), 236–252. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.003
- [28] Park, J. H., Lee, J. K., Um, H. S., Chang, B. S., & Lee, S. Y. (2014). A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm. *J Periodontol Implant Sci.*, 44(2), 79–84. doi: 10.5051/jpis.2014.44.2.79
- [29] Roberts, F. A., & Darveau, R. P. (2015). Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*, 69(1), 18–27. doi: 10.1111/prd.12087
- [30] Schincaglia, G. P., Hong, B. Y., Rosania, A., Barasz, J., Thompson, A., Sobue, T., et al. (2017). Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri-implant mucositis. *J Dent Res.*, 96(1), 47–55. doi: 10.1177/0022034516668847
- [31] Al-Ahmad, A., Muzafferiy, F., Anderson, A. C., Wölber, J. P., Ratka-Krüger, P., Fretwurst, T., et al. (2018). Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning. *J Med Microbiol.*, 67(3), 332–340. doi: 10.1099/jmm.0.000682
- [32] Mystkowska, J., Niemirowicz-Laskowska, K., Łysik, D., Tokajuk, G., Dąbrowski, J. R., & Bucki, R. (2018). The Role of Oral Cavity Biofilm on Metallic Biomaterial Surface Destruction–Corrosion and Friction Aspects. *Int J Mol Sci.*, 19(3), 743. doi: 10.3390/ijms19030743
- [33] Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol.*, 44(18), 23–38. doi: 10.1111/jcpe.12671
- [34] Hannig, C., Hannig, M., Kensche, A., & Carpenter, G. (2017). The mucosal pellicle? An underestimated factor in oral physiology. *Arch. Oral Biol.*, 80, 144–152. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.001
- [35] Mark Welch, J. L., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., & Borisy, G. G. (2016) Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9, 113(6), E791-800. doi: 10.1073/pnas.1522149113
- [36] Hajishengallis, E., Parsaei, Y., Klein, M. I., & Koo, H. (2017). Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol.* 32(1), 24–34. doi: 10.1111/omi.12152
- [37] Ippolitov, E. V., Nikolaeva, E. N., & Tsarev, V. N. (2017). Bioplenka polosti rta – induktry signal'nykh sistem vrozhdennoho immuniteta [Oral biofilm: inducers of congenital immunity signal pathways]. *Stomatologiya*, 96(4), 58–62. doi: 10.17116/stomat201796458-62 [in Russian].
- [38] Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., et al. (2014). *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res.*, 2014, 476068. doi: 10.1155/2014/476068

The role of polymorphisms in genes that regulate neurohumoral systems in patients with atrial fibrillation

I. M. Fushtei^{1,A,C,F}, S. H. Podluzhnyi*^{2,C,E}, Ye. V. Sid^{1,B,C,D}

¹SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", ²MI "Zaporizhzhia Municipal Clinical Hospital No.10", Ukraine

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

One of the important medical and social present-day problems is atrial fibrillation (AF) which prevalence in the adult population is 2 % for persons under 65 and 9 % for those over 65 years of age and it is a common cause of ischemic stroke. The embolic complications incidence is 2.1 % per year in patients with paroxysmal AF, and 3.0 % per year in patients with persistent AF.

The aim of the study is to analyze the modern literary sources related to the role of gene polymorphisms regulating some neurohumoral systems in group of patients with atrial fibrillation.

A combination of certain genes polymorphisms can contribute to AF risk. Especially important are gene studies of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) role in the pathogenesis of AF which are currently being studied with a particular intensity. Recent data show that activation of RAAS plays an important role in the development and recurrence of AF. These studies are of great practical interest as the associative effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the prevention of AF has been identified.

AGT gene encodes a plasma protein known as angiotensinogen. This protein is expressed in the liver and is cleaved by the enzymatic renin action in response to lower blood pressure. The resulting product, angiotensin I, is then cleaved by ACE to the physiologically active enzyme angiotensin II. Defects in this gene may also be associated with non-hereditary AF. More than 16 spot mutations in the AGT gene were discovered, most of which resulted in amino acid substitutions.

Conclusions. The analysis of the literature allows to conclude that, first, genetic polymorphisms may influence both the severity of pathological changes in the body and the efficacy of pharmacotherapy, and second, the study of RAAS gene polymorphisms may allow early detection of persons with increased risk of persistent AF recurrence and its prevention.

Key words:

genetic polymorphism, atrial fibrillation, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines, NO synthase.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (3), 397–400

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.3.169201

*E-mail:
s.g.podluzhnyi@gmail.com

Роль поліморфізмів у генах, що регулюють нейрогуморальні системи, у пацієнтів із фібриляцією передсердь

І. М. Фуштей, С. Г. Подлужний, Є. В. Сідь

Однією з важливих медико-соціальних проблем сучасності є фібриляція передсердь (ФП), поширеність якої в дорослого населення становить 2 % серед осіб віком до 65 років і 9 % серед старших за 65 років та є частою причиною ішемічного інсульту. Частота емболічних ускладнень становить 2,1 % на рік у пацієнтів із пароксизмальною ФП і 3,0 % на рік у пацієнтів із персистентною ФП.

Мета роботи – аналіз сучасної фахової літератури, в якій описано роль поліморфізмів генів, що регулюють деякі нейрогуморальні системи, в пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Появу ФП може спричиняти поєднання поліморфізмів деяких генів. Особливо актуальним є вивчення генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), оскільки її в патогенезі ФП вивчають нині особливо інтенсивно. Останні дані показують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку та збереженні ФП. Ці дослідження мають великий практичний інтерес, оскільки виявлено асоціативний ефект інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) у профілактиці ФП.

Ген AGT кодує білок ангіотензиноген, що експресується в печінці й розщеплюється під дією ферменту реніну у відповідь на зниження артеріального тиску. Продукт реакції, ангіотензин I, потім розщеплюється АПФ до фізіологічно активного ферменту ангіотензину II. Дефекти в цьому гені можуть бути також пов'язані з неспадковою фібриляцією передсердь.

Висновки. Аналіз наукової літератури дає змогу зробити висновки: по-перше, генетичні поліморфізми можуть впливати і на вираженість патологічних змін в організмі, і на ефективність фармакотерапії; по-друге, вивчення поліморфізмів генів РААС може сприяти ранньому виявленню осіб із підвищеним ризиком рецидиву персистентної ФП і проведенню її профілактики.

Ключові слова:

поліморфізм генів, фібриляція передсердь, ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, катехоламін, NO-синтаза.

Зaporozhskyi meditsynnyi zhurnal. – 2019. – T. 21, № 3(114). – С. 397–400

Роль полиморфизмов в генах, регулирующих нейрогуморальные системы, у пациентов с фибрилляцией предсердий

И. М. Фуштей, С. Г. Подлужный, Е. В. Сидь

Одна из важных медико-социальных проблем современности – фибрилляция предсердий (ФП), распространенность которой среди взрослого населения составляет 2 % среди лиц моложе 65 лет и 9 % среди лиц старше 65 лет и является частой причиной ишемического инсульта. Частота эмболических осложнений составляет 2,1 % в год у пациентов с пароксизмальной ФП и 3,0 % в год у пациентов с персистирующей ФП.

Ключевые слова: полиморфизм генов, фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламин, NO-синтаза.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 397–400

Цель работы – анализ современной научной литературы, описывающей роль полиморфизмов генов, регулирующих некоторые нейрогуморальные системы, у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Появлению ФП может способствовать сочетание полиморфизмов некоторых генов. Особенно актуально изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как ее роль в патогенезе ФП изучают особенно интенсивно. Последние данные показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку установлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в профилактике ФП.

Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген. Этот белок экспрессируется в печени и расщепляется под действием фермента ренина в ответ на снижение артериального давления. Полученный продукт, ангиотензин I, затем расщепляется АПФ до физиологически активного фермента ангиотензина II. Дефекты в этом гене могут быть также связаны с ненаследственной фибрилляцией предсердий.

Выводы. Анализ научной литературы позволяет сделать выводы: во-первых, генетические полиморфизмы могут влиять как на выраженность патологических изменений в организме, так и на эффективность фармакотерапии; во-вторых, изучение полиморфизмов генов РААС может способствовать раннему выявлению лиц с повышенным риском рецидива персистирующей ФП и проведение ее профилактики.

Actuality. One of the important medical and social present-day problems is atrial fibrillation (AF) which prevalence in the adult population is 2 % for persons under 65 and 9 % for those over 65 years of age and it is a common cause of ischemic stroke. The embolic complications incidence is 2.1 % per year in patients with paroxysmal AF, and 3.0 % per year in patients with persistent AF. At present, AF is considered to be a potentially lethal arrhythmia, given the wide range of its negative consequences associated not only with a significant deterioration in the quality of life, but also a significant increase in the frequency of serious complications [1,2].

AF is a multifactorial disease in the development of which such factors as senile age, arterial hypertension, environmental factors and genetic predisposition are important. The risk of AF development increases for persons, who have at least one of the parents with this arrhythmia in the anamnesis [3,4].

Genetic predisposition to AF has a strong hereditary component that is independent of concomitant cardiovascular disease. Up to a third of patients with this arrhythmia have general genetic variants that lead to AF, albeit with relatively low additional risk. Although currently genetic testing is not used in routine clinical practice, in the future, genomic analysis may provide an opportunity to improve the diagnosis and management of patients with AF [5].

Aim

The aim of the study is to analyze the modern literary sources related to the role of gene polymorphisms regulating some neurohumoral systems in group of patients with atrial fibrillation.

A combination of certain genes polymorphisms can contribute to AF risk. Especially important are gene studies of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) role in the pathogenesis of AF which are currently being studied with a particular intensity. Recent data show that activation of RAAS plays an important role in the development and recurrence of AF. These studies are of great practical interest as the associative effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the prevention of AF has been identified [6,7].

AGT gene encodes a plasma protein known as angiotensinogen. This protein is expressed in the liver and is cleaved by the enzymatic renin action in response to lower

blood pressure. The resulting product, angiotensin I, is then cleaved by ACE to the physiologically active enzyme angiotensin II. Defects in this gene may also be associated with non-hereditary AF. More than 16 spot mutations in the AGT gene were discovered, most of which resulted in amino acid substitutions. Allelic variants of the Met235RThr and Thr174Met mutations are the most studied [8].

In the study of N. P. Topal et al., the relationship between polymorphisms of RAAS genes and AF development was investigated. Several polymorphisms including Met235RThr were genotyped. The study concluded that patients with mutations in the RAAS genes may be susceptible to AF. In their view, it is the genetic predisposition that can be the basis of acquired AF [9].

A group of scientists led by Q. Wang et al. investigated Met235RThr polymorphism in the AGT gene in patients suffered AF, who had undergone catheter ablation, and concluded that this polymorphism could be associated with AF recurrence. The authors argue that genotyping is useful in identifying patients with a high risk of AF recurrence after catheter ablation, and it is necessary to develop an individual strategy for further action based on genotyping results [10].

The effects of angiotensin II are mediated by type 1 and type 2 receptors (AT1 and AT2). A group of scientists led by Boldt A. et al. found that AF is associated with an up-regulation of AT1 in the left atrium, but not in the right atrium [11].

The interaction between angiotensin II and AT1 receptors located on the fibroblasts of the heart leads to induction of fibroblast hyperplasia, activation of collagen biosynthesis and inhibition of its degradation pathways, as well as decrease in collagenase activity. The AGTR1 gene encoding the angiotensin II receptor was mapped to chromosome 3 [12].

Currently, the most actively studied is AGTR1 A1166C polymorphism. So Bonnardeaux A. et al. have proved that the mutation of the A1166C nucleotide sequence in the AGTR1 gene affects functional activity of the receptor and angiotensin II [13].

In a research work of Y. N. Belenkov et al. there was studied the relationship between A1166C genetic polymorphism of the AGTR1 gene, which is also a key gene in the RAAS, and the risk for AF. According to the results of the work, it has been established that the presence of this polymorphism is associated with an increased risk of AF, having a cumulative effect on the disease phenotype, as well as with the development of severe myocardial hypertrophy [14].

AGTR1 gene A1166C polymorphism is also associated with essential hypertension [13] and arterial vasoconstriction [15]. Increased cardiovascular risk associated with this polymorphism was explained by P. P. van Geel et al. by the increased arterial response to angiotensin II. So, it can be assumed that A1166C polymorphism promotes an individual response to various antihypertensive drugs [16].

It is known that RAAS blockers are able not only to reduce the risk of developing first-detected episode of AF in patients with hypertension, but also to prevent AF recurrence in patients without it. In addition, experimental studies have shown that RAAS blockers prevent the remodeling of not only the left ventricle, but also the left atrium, which also indicates the pathogenesis of AF [17–19].

Regulation of the sympathoadrenal system (SAS) activity is important for favorable course of persistent AF. SAS plays an important role in the pathogenesis of heart rhythm disturbances. The negative effect of catecholamines is mediated mainly by β 1-adrenergic receptors which functioning is facilitated by G protein. The activation of G-protein starts when the agonist binds to the receptor. It is followed by a series of biochemical reactions launch with cardiomyocytes contraction as the final point. However, β 1-adrenergic receptors activity may also depend on the genetic features of a patient [20].

β 1-adrenergic receptor is encoded by the ADRB1 gene located on chromosome 10 (locus 10q25.3). This gene is polymorphic, and to date, more than ten polymorphisms have been described, two of which are the most clinically significant, namely Gly49Ser and Gly389Arg [21].

In a study of B. Parvez et al., the doses of drugs required for control AF were documented. The authors examined the association of polymorphisms in the gene variants ADRB1 Arg389Gly and Ser49Gly with AF. It has been found that the Gly389Arg variant was significantly associated with the difference in response to therapy, while the Ser49Gly did not influence outcome of rate control therapy in patients with AF [22].

In a research work of A. M. Nia et al., the impact of different ADRB1 genotypes on antiarrhythmic action of flecainide in patients with AF was studied. It has been found that Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms might be of predictive value for AF [23].

Association of the ADRB1 gene polymorphisms with AF was studied by S. Nicolina et al. The purpose of their research was to determine the probability and patterns of AF inheritance in families, and to find an association of primary and secondary AF with polymorphism Ser49Gly of the gene encoding ADRB1. According to the results, the authors concluded that the Gly49Gly genotype of ADRB1 gene can be considered as one of the genetic predictors for development of primary or secondary AF. Relatives of probands with primary AF and Ser49Gly genotype should be included in the risk group for developing this arrhythmia [24].

Hyperactivation of RAAS and SAS promotes the development of endothelial dysfunction. The main vasoconstrictor in the vascular wall is endothelin-1, which suppresses the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), resulting in a decrease in nitric oxide (NO) production, which stimulates the production of superoxide radicals that directly

or through proinflammatory cytokines activation damage myocardium. NO production is associated with an impact on blood vessel walls, platelet aggregation [25].

Endothelial cells have their own enzyme activity, influence the smooth muscle cells regulating their growth and protecting from vasoconstrictors. Some authors consider that endothelial function violation is one of the central components of cardiovascular diseases pathogenesis [26].

The gene that encodes eNOS is localized to chromosome 7q35–36 and consists of 26 exons. 11 polymorphisms of the eNOS gene have been described, 8 of which have been studied as possible risk factors for cardiovascular disease. To date, the most studied are the G894T and C786T polymorphisms of the eNOS gene [27].

Data on the role of C786T polymorphism in predicting the risk of cardiovascular disease are quite controversial. According to the study of G. K. Pal et al., the NOS gene polymorphisms were found to be associated with the risk of vascular disease [28].

Then, in the work of M. Hasanzad et al., which was devoted to study the eNOS C786T polymorphism, there was no significant association with the risk for coronary artery disease. However, the authors noted the importance of further study on single nucleotide polymorphisms (SNPs) and development of SNP panel that can be used as a genetic marker of risk for cardiovascular disease [29].

A modern scientific research is aimed at the problem of nitric oxide, new data on its role in various cardiovascular diseases continue to attract the interest of the scientific community. The importance of nitric oxide and the necessity of its metabolism correction in AF patients seem to be a major challenge. Further study of this issue will give the opportunity to assess and understand in detail the whole complexity and significance of the nitrogen oxide system function in the body.

Thus, nowadays a paradigm shift in the treatment of patients with cardiac pathology is taking place. Genomics is becoming more common in cardiovascular medicine. In the coming years, we expect that genomic testing implementation and complex genomic and environmental risk analysis will contribute to further improving the individual approaches to AF patients management.

Conclusions

The analysis of the literature allows to conclude that:

- first, genetic polymorphisms may influence both the severity of pathological changes in the body and the efficacy of pharmacotherapy;
- second, the study of RAAS and SAS gene polymorphisms may allow early detection of persons with increased risk of persistent AF recurrence and its prevention.

Prospects for further research. It is increasingly clear that there is a need for detailed study in this area to develop a personalized approach to the selection of drugs that improve the prognosis for patients with persistent AF, aiming to ensure correction of pathogenetic processes based on the genotypic characteristics of a patient. Creating individual complex therapeutic and preventive measures is the foundation of personalized medicine as a relatively new, but successfully developing direction.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.11.2018
Після доопрацювання / Revised: 10.12.2018
Прийнято до друку / Accepted: 26.12.2018

Information about authors:

Fushtei I. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine".
Podluzhnyi S. H., MD, Head Physician, Municipal Institution "Zaporizhzhia Municipal Clinical Hospital No.10", Ukraine.
Sid' Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Відомості про авторів:

Фуштей І. М., д-р мед. наук, професор каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
Подлужний С. Г., головний лікар, КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», Україна.
Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:

Фуштей И. М., д-р мед. наук, профессор, каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».
Подлужный С. Г., главный врач, КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10», Украина.
Сидь Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицины неотложных состояний, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

References

- January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Conti, J. B., et al. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), e1–e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
- Vanassche, T., Lauw, M. N., Eikelboom, J. W., Healey, J. S., Hart, R. G., Alings, M., et al. (2015). Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *European heart journal*, 36(5), 281–288. doi: 10.1093/eurheartj/ehu307
- Popova, E. P., & Fisenko, V. P. (2017). Fibrillyaciya predserdij: mekhanizmy razvitiya i lekarstvennaya terapiya [Atrial fibrillation: mechanisms of development and drug therapy]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 80(4), 34–44. [in Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-34-44
- Kuskaeva, A. V., Nikulina, S. Yu., Chernova, A. A., & Aksyutina, N. V. (2016). Geneticheskie prediktory fibrillyacii predserdij [Genetic predictors of atrial fibrillation]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 12(3), 331–336. [in Russian]. doi: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Iravanian, S., & Dudley Jr, S. C. (2008). The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*, 5(6), S12–S17. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.02.025
- Ehrlich, J. R., Hohnloser, S. H., & Nattel, S. (2005). Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *European heart journal*, 27(5), 512–518. doi: 10.1093/eurheartj/ehi668
- Jalife, J. (2014). Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*, 29(1), 20–27. doi: 10.1097/HCO.000000000000027
- Topal, N. P., Ozben, B., Hancer, V. S., Tanrikulu, A. M., Diz-Kucuk-kaya, R., Fak, A. S., et al. (2011). Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 12(4), 549–556. doi: 10.1177/1470320311399605
- Wang, Q., Hu, X., Li, S., Wang, X., Wang, J., Zhang, R., et al. (2015). Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(4), 888–897. doi: 10.1177/1470320315594315
- Boldt, A., Wetzel, U., Weigl, J., Garbade, J., Lauschke, J., Hindricks, G., et al. (2003). Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(10), 1785–1792.
- Mehta, P. K., & Griendling, K. K. (2007). Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 292(1), C82–C97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006
- Bonnaardeaux, A., Davies, E., Jeunemaitre, X., Fery, I., Charru, A., Clauser, E., et al. (1994). Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 24(1), 63–69.
- Belenkov, Y. N., Privalova, E. V., Kaplunova, V. Y., Stambol'skiĭ, D. V., & Fomin, A. A. (2010). Analysis of morpho-functional parameters of the heart and polymorphisms of Renin-Angiotensin-aldosterone system genes in patients with different variants of the course of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya*, 50(6), 27–34.
- van Geel, P. P., Pinto, Y. M., Buikema, H., & van Gilst, W. H. (1998). Is the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor involved in cardiovascular disease? *European heart journal*, 19, G13–7.
- Van Geel, P. P., Pinto, Y. M., Voors, A. A., Buikema, H., Oosterga, M., Crijns, H. J., & van Gilst, W. H. (2000). Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*, 35(3), 717–721. doi: 10.1161/01.HYP.35.3.717
- Belluzzi, F., Sernesi, L., Preti, P., Salinaro, F., Fonte, M. L., & Perlini, S. (2009). Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(1), 24–29. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.071
- Tayebjee, M. H., Creta, A., Moder, S., Hunter, R. J., Earley, M. J., Dhinnoja, M. B., & Schilling, R. J. (2010). Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, 12(11), 1537–1542. doi: 10.1093/eurpace/euq284
- Healey, J. S., Baranchuk, A., Crystal, E., Morillo, C. A., Garfinkle, M., Yusuf, S., & Connolly, S. J. (2005). Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(11), 1832–1839. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.070
- Chapurnykh, A. (2012). β-Adrenoblokatory v lechenii aritmii [β-Adrenoblockers in the Treatment of Arrhythmias]. *Kardiologiya*, 52(6), 86–92. [in Russian].
- Pacanowski, A. M. (2007). Johnson JAADRB1 Gene Summary. *Pharmacological Reviews*, 59(1), 2–4.
- Parvez, B., Chopra, N., Rowan, S., Vaglio, J. C., Muhammad, R., Roden, D. M., & Darbar, D. (2012). A common β1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(1), 49–56. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.061
- Nia, A. M., Caglayan, E., Gassanov, N., Zimmermann, T., Aslan, O., Hellmich, M., et al. (2010). Beta1-adrenoceptor polymorphism predicts flecainide action in patients with atrial fibrillation. *PLoS One*, 5(7), e11421. doi: 10.1371/journal.pone.0011421
- Nicoulina, S., Shulman, V., Shesternya, P., Chernova, A., Salmina, A., Issachenko, O., et al. (2010). Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 14(2), 249–253. doi: 10.1089/gtmb.2009.0100
- Vecoli, C. (2014). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *In Vitamins & Hormones*, 96, 387–406. doi: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00015-5
- Tovazhnyanskaya, E. L. (2016). E'ndotelial'naya disfunkciya. Klinicheskie aspekty problemy i puti ee resheniya [Endothelial dysfunction. Clinical aspects of the problem and ways to solve it]. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kovskogo*, 3, 17–21. [in Russian].
- Casas, J. P., Cavalleri, G. L., Bautista, L. E., Smeeth, L., Humphries, S. E., & Hingorani, A. D. (2006). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 164(10), 921–935. doi: 10.1093/aje/kwj302
- Pal, G. K., Adithan, C., Umamaheswaran, G., Pal, P., Nanda, N., Indumathy, J., & Syamsunder, A. N. (2016). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(11), 865–872. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001
- Hasanzad, M., Imeni, M., & Mohammadhasani, M. R. (2014). Genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase in coronary artery disease. *Intern. Heart Vasc. Dis. J*, 2(2), 32–36.

Myocardial morphology in hypertrophic cardiomyopathy: the current state of the problem

A. A. Balabai

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

The objective. Based on the modern sources of scientific data to analyze the morphological features of the myocardium in hypertrophic cardiomyopathy.

The paper presents a literature review on current views on the features of structural remodeling of the left ventricular myocardium in patients with hypertrophic cardiomyopathy, as well as the most common classifications of this pathology. The emphasis is made on the problem of the interrelation of myocardial disarray and fibrosis.

The “small vessel disease” is an important pathogenetic link in the development of heart failure, which enhances the relation between disorder of myocardial histoarchitectonics and progressive cardiac ischemia in hypertrophic cardiomyopathy.

Conclusions. Notwithstanding the numerous research data on hypertrophic cardiomyopathy, no consensus among the authors regarding the etiology and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy exists to date. Controversial data on the interrelation and sequence of disarray, myocardial hypertrophy, interstitial fibrosis, changes in the microvasculature and structural changes of the mitral valve in patients with hypertrophic cardiomyopathy hamper the search for adequate etiotropic treatment.

Polymorphism of clinical and morphological manifestations of hypertrophic cardiomyopathy requires collaborative efforts to study the disease by cardiologists and pathologists.

Key words:

hypertrophic cardiomyopathy, endomyocardial fibrosis.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (3), 401–405

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.3.169215

*E-mail:
alina.balabai@gmail.com

Морфологія міокарда при гіпертрофічній кардіоміопатії: сучасний стан проблеми

A. A. Балабай

Мета роботи – на підставі даних сучасних джерел наукової літератури проаналізувати морфологічні особливості міокарда при гіпертрофічній кардіоміопатії.

Огляд показує сучасні погляди на особливості структурного ремоделювання міокарда лівого шлуночка серця у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію, наведені найпоширеніші класифікації цієї патології. Порушено проблему взаємозв'язку фігур дізарея кардіоміоцитів і фіброзу міокарда. Важлива патогенетична ланка розвитку серцевої недостатності, що підсилює зв'язок між порушеннями гістоархітекtonіки міокарда та ішемією серця, яка прогресує, при гіпертрофічній кардіоміопатії – «хвороба дрібних судин».

Висновки. Незважаючи на велику кількість досліджень гіпертрофічної кардіоміопатії, у фаховій літературі немає єдиної думки щодо етіології та патогенезу гіпертрофічної кардіоміопатії. Суперечливі дані про наявність взаємозв'язку та послідовність розвитку фігур дізарея, гіпертрофії кардіоміоцитів, інтерстиціального фіброзу, змін мікроциркуляторного річуща та мітрального клапана при гіпертрофічній кардіоміопатії ускладнюють пошук адекватного етіотропного лікування. Поліморфізм клінічних і морфологічних проявів гіпертрофічної кардіоміопатії зумовлює необхідність спільних зусиль кардіологів і патогістологів для вивчення цієї хвороби.

Ключові слова:

гіпертрофічна кардіоміопатія, фіброз міокарда.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 401–405

Морфология миокарда при гипертрофической кардиомиопатии: современное состояние проблемы

A. A. Балабай

Цель работы – на основании данных современных источников научной литературы проанализировать морфологические особенности миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Обзор освещает современные взгляды на особенности структурного ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией, приведены наиболее распространенные классификации данной патологии. Уделено внимание проблеме взаимосвязи фигур дизарея кардиомиоцитов и фиброза миокарда. Важное патогенетическое звено развития сердечной недостаточности, усиливающее связь между нарушениями гистоархитектоники миокарда и прогрессирующей ишемией сердца при гипертрофической кардиомиопатии – «болезнь малых сосудов».

Выводы. Несмотря на большое количество исследований гипертрофической кардиомиопатии, в научной литературе нет единого мнения об этиологии и патогенезе гипертрофической кардиомиопатии. Противоречивые сведения о наличии взаимосвязи и последовательности развития фигур дизарея, гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза, изменений микроциркуляторного русла и митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии затрудняют поиски адекватного этиотропного лечения. Поліморфізм клінічних і морфологічних проявлених гипертрофической кардиомиопатии требует от кардиологов и патогистологов совместных усилий по изучению данной болезни.

Ключевые слова:

гипертрофическая кардиомиопатия, фиброз миокарда.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 401–405

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by the significant thickening of the left ventricle (LV) not associated with aortic valve stenosis, hypertension and other conditions, leading to left ventricular overload [1]. The prevalence of HCM was reported to be 1:200 in the general population [2]. This allowed the researchers to determine the HCM as the most common genetic cardiac pathology [3]. However, the etiology of hypertrophic cardiomyopathy remains unknown: several authors have reported a dysplasia of chordal apparatus and the papillary muscles of the mitral valve to play a leading role in the development of the disease [4–7]. Most researchers believe that the most common cause of primary myocardial hypertrophy is the inherited or spontaneous mutations in genes, encoding the synthesis of contractile sarcomere proteins of cardiomyocytes (CMs) [8], therefore, in the recent publications HCM is more commonly referred to as “the disease of the sarcomeres” [9].

The disease is characterized by the variety of clinical courses: from asymptomatic to the rapid progression of heart failure [5]. Currently, HCM is considered as the major cause of sudden cardiac death in young people, since it can be the first and the last manifestation of the disease [10]. Based on the data from autopsies of young people, conducted by various researchers in different years, N. T. Vatutin et al. in their work showed that the incidence of HCM as a cause of sudden death varied from 7 % to 25 % [11]. Clinical manifestation of HCM can be revealed at any age, but more frequently in the 3rd and 4th decades of life, and rarely first symptoms appear after 60 years of age [12].

The objective

The objective of this review is description of current views on the features of structural remodeling of the left ventricular myocardium in patients with hypertrophic cardiomyopathy, as well as the most common classifications of this pathology.

The complex of morphological changes of the myocardium in patients with HCM varies widely. First of all it concerns the location and extent of myocardial hypertrophy zone [13]. Macroscopically, symmetric and asymmetric HCM is distinguished [14]. The symmetric pattern with concentric LV hypertrophy is not common and is characterized by diffuse thickening of the left ventricular wall with a reduced cavity [15]. Asymmetric HCM manifests by local thickening of myocardium, which is not accompanied by LV dilatation, accounting for an estimated 70 % of the cases [3]. Hypertrophy of the interventricular septum (IVS) is more common. Asymmetric hypertrophy can be expressed over the entire length of the IVS from the basal part to the apex [16,17]; however, it is predominantly focal, when hypertrophy affects one or two segments of the IVS. Hypertrophy develops more frequently in the anterior part of the basal IVS: isolated or with the spread on the posterior part of the IVS and anterolateral free wall of the LV [18,19]. Clinically, the above hypertrophy is accompanied by obstruction of the LV outflow tract with the most pronounced changes in cardiac hemodynamics in most HCM patients [20].

Isolated focal hypertrophy of the LV apex is often diagnosed (25 %) in Asian patients [21]. In Europeans and Americans, the apical form of HCM is registered in 1–3 %

of patients [22], and myocardial hypertrophy of apical segments extends usually to the anterior wall of the LV or the apical part of the right ventricle of the heart [3,21,23,24].

Cases when the process of hypertrophy extends only to papillary muscles of the LV with the preserved normal total mass of the LV myocardium have been reported [25,26]. Currently, some researchers consider the isolated papillary muscle hypertrophy as the possible initial stage of apical HCM [27]. Some authors believe that the hypertrophy of one or two papillary muscles up to 1.1 cm in either vertical or horizontal diameters can be a manifestation of independent HCM phenotype [18,28]. However, current literature data on the involvement of anterior cusp of the mitral valve in the pathogenesis of heart failure in HCM [4,29–33] presuppose that changes in papillary muscles may be secondary to the morpho-functional features of the cusps and chordae of the mitral valve in this pathology.

Mesoventricular (midventricular) obstructive hypertrophy is a rare variant of asymmetric cardiomyopathy and is characterized by the maximally marked hypertrophy in the middle third of the LV at the level of papillary muscles, resulting in separation of the LV into two parts by hour-glass-type [34].

If examination of the patient has not revealed reasons that could cause LV overload with secondary development of myocardial hypertrophy (aortic valve stenosis, etc.), then the LV wall thickness ≥ 15 mm gives reason to suspect HCM [35]. Many experts consider that HCM can be suspected in adult individuals at any value of the IVS thickness exceeding 12 mm, since patients may have normal LV myocardial thickness with genetically confirmed HCM [36,37]. Based on the degree of thickening of the myocardium, A. G. Osiev et al. distinguish a moderate (15–20 mm), medium (21–25 mm) and severe (over 25 mm) hypertrophy [10]. If myocardial thickening reaches a value greater than 30 mm, such hypertrophy, according to K. P. Varma and other researchers, has a high risk of arrhythmias and sudden cardiac death development [38,39]. The second generally accepted diagnostic criterion of HCM is the ratio of IVS thickness to the lower LV wall thickness in diastole greater than 1.5 [40].

The structural changes of the myocardium in HCM, as well as its clinical manifestations, are variable and nonspecific, consequently, it is almost impossible to differentiate HCM from secondary myocardial hypertrophy, cardiac amyloidosis, glycogenosis or other infiltrative processes without histological study [41]. Numerous studies report that histopathological basis for HCM diagnosis is a triad of the signs of structural remodeling of myocardium: hypertrophy of CMs, disorientation of muscle fibers (also known as muscle fiber disarray) and fibrosis of different degrees [42,43]. However, it is noted that in addition to the modified CMs in hypertrophied myocardium, normal-sized cell area without disarray may be determined. Varnava A. M. et al. and Almaas V. M. et al. convincingly demonstrated that patterns of disarray were most pronounced in younger patients, whereas myocardial fibrosis was predominant in the elderly patients [44,45]. This can be seen as an illustration of the dynamics of morphological changes in the myocardium in HCM from CMs alteration to sclerosis.

Disarray patterns consist of hypertrophied CMs of bizarre shape, arranged in a random order at different angles to each other and to the direction of the main muscle bundle. A characteristic microscopic feature of the HCM, according to H. Masuda et al., is end-to-side coupling of CMs, which is particularly pronounced in areas of maximal hypertrophy [46]. Cunningham et al. compared such unordered CMs couplings in muscle fibers with a “wicker basket”, where the myocytes form the branches that come into contact with the connective tissue [47].

Disarray is not considered as a pathognomonic morphological feature of HCM: it is also found in myocardial hypertrophy of other genesis (aortic valve stenosis, hypertension) [48]. However, researchers are unanimous in the opinion that severity of disarray in IVS patients with HCM is significantly higher than in patients with indicated diseases. In the earlier studies, the authors reported that in patients with HCM disarray area was equal to 5–10 % [49]. According to the most recent research data, the areas of disarray in HCM occupies on the average of 30 % [12,50] of investigated myocardium, though this index can significantly vary on the proliferation and severity degree in the different fields of view of histology samples of the same patient. Ordinarily, myocardial disarray is most pronounced in the areas of maximal thickening of the cardiac muscle, so-called hypertrophic nodes, but is also detected in macroscopically normal areas. Thus, no consensus about the quantitative indicator of disarray expression exists among the histopathologists, which is essential to establish the morphological diagnostic criterion for HCM. There is also no clear understanding of the mechanisms of disarray patterns development.

Muscle fiber disarray in patients with HCM is associated with the variable ultrastructural changes. First of all, hypertrophied CMs show significant increase in the diameter with the appearance of giant cells, which can be 10–20 times higher than its normal volume [6]. Nuclei demonstrate polymorphism: enlarged stellate, horseshoe, ugly, rod-shaped nuclei have been described. Shlyakhto E. V. et al. emphasized the presence of “chains” of nuclei in the myocardium of patients with HCM that can indicate their proliferation without cytokinesis [51]. The author linked this discovery with asynchronous synthetic processes in hypertrophied CMs. Gudkova et al. in their work highlighted the CMs with perinuclear vacuoles [52]. The authors explain the phenomenon of perinuclear vacuolization by the processes of myocytolysis, leading to dissection of intracellular myofibrillar structures and thinning of the CMs. This is accompanied by an increase of myocardial stromal component [52]. Fidzianska A. et al. consider that CMs vacuolization may represent autophagic vacuoles that contain mitochondria, glycogen, degraded residues of sarcoplasmic reticulum and myelin structures [53]. Myofibers of CMs show disarray at the ultrastructural level: intermittence, shortening of Z-lines, expansion of interfibrillar spaces and increase in the number of intra- and intermyofibrillar couplings. H. Kimura et al. report that hypertrophy and destruction of myosin filaments is characteristic ultrastructural feature of HCM [54] and may play a key role in heart failure progression [55]. The pathology of intercellular junctions in myocardial disarray is of special attention. According to C. Pinali et al., disorganization of intercalated discs and

mutations of gap junction proteins may be a substrate of arrhythmia development, due to the fact that the structural elements of intercellular contacts are not concentrated in the intercalated discs, but are fragmented and are located across the surface of the CMs [56].

Myocardial fibrosis is the third key feature of the heart muscle remodeling in patients with HCM. It is most pronounced in the areas of CMs hypertrophy and disarray [57]. Many researchers extensively studied the connective tissue distribution in myocardium in various pathologies, including HCM. It can determine the degree of diastolic dysfunction of LV in patients with HCM. However, the quantitative assessment of fibrosis is very difficult, as the process of myocardial sclerosis develops simultaneously with growing CMs hypertrophy, and also dependent on the patient's age [45]. Ho C. Y. et al. believe that an increase of the stromal component in genetically determined myocardial hypertrophy is associated with an early increase in collagen synthesis due to mutations in the genes of sarcomeric proteins [58]. Shirani J. et al. discovered that interstitial and perivascular collagen fibers in the myocardium of young adults with sudden cardiac death from HCM were considerably enlarged and partially responsible for the thickening of myocardium. The authors suggested that these changes were the primary, and the development of HCM was determined not only by sarcomeric mutations, but also by changes in the connective tissue elements, without discussion the problem of local spread of the pathological process [59]. The publications also discuss the possible role of apoptosis in the development of the CMs in myocardial fibrosis with HCM: accumulation of fibroblasts occurs in response to death of CMs, thereby contributing to development of substitutive fibrosis [60,61].

In addition to the described triad of signs, many authors consider that the structural changes in the intramural arteries (“small vessel disease”) is the classical morphological manifestation of HCM in the form of its reduced density per unit area of the myocardium and hypertrophy of the walls of small arteries and arterioles. Publications report that such changes of the coronary vessels are observed in 80 % of patients with HCM and are especially pronounced in the IVS [59]. Some authors presume the possibility of genetic determination of vasculopathies in HCM. However, reduced density of the microcirculatory bed can be a consequence of a cumulative increase in the area of hypertrophic CMs and an increase in the volume of the myocardial stroma. This is accompanied by an increase of the distance between the capillaries and CMs (especially in the perinuclear regions), which reduces the efficiency of oxygen diffusion and leads to myocytes hypoxia. Ischemic coronary death of CMs exacerbates interstitial and perivascular fibrosis with blockade of many capillaries [62,63]. The total reduction in microvasculature causes an increase in peripheral resistance to blood flow in coronary arteries and their response in the form of remodeling and intimal thickening due to media proliferation of smooth muscle cells and collagen with a significant narrowing of the lumen [9,47,64]. Varnava et al. in their study have not found the dependence of fibrosis formation and small vessel disease on propagation of myocardial disarray. The authors suggested that the development of myocardial fibrosis in patients with HCM was dependent on LV mass, gender of the patient and local autocrine factors [42].

Conclusions

Notwithstanding the numerous research data on HCM, no consensus among the authors regarding the etiology and pathogenesis of HCM exists to date. Controversial data on the interrelation and sequence of disarray, hypertrophy of the CMs, interstitial fibrosis, changes in the microvasculature and structural changes of the mitral valve in patients with HCM hamper the search for adequate etiologic treatment, and encourages to the prospective studies of HCM.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2018
Після доопрацювання / Revised: 18.09.2018
Прийнято до друку / Accepted: 08.10.2018

Information about author:

Balabai A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

Відомості про автора:

Балабай А. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторе:

Балабай А. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии № 2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

References

- Bittencourt, M. I., Cader, S. A., Araújo, D. V., & Ferreira Salles A. L. (2016). Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, 29(6), 504–511. doi: 10.5935/2359-4802.20160057
- Sweeting, J., Ingles, J., Timperio, A., Patterson, J., Ball, K. & Semsarian C. (2016). Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart*, 3(2), e000484. doi: 10.1136/openhrt-2016-000484
- Hoey, E. T., Ellassaly, M., Ganeshan, A., Watkin, R. W., & Simpson, H. (2014). The role of magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Quant. Imaging Med. Surg.*, 4 (5), 397–406. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.09.04
- Levine, R. A., Hagège, A. A., Judge, D. P. Padala, M., Dal-Bianco, J. P., Aikawa, E., et al. (2015). Mitral valve disease – morphology and mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.*, 12(12), 689–710. doi: 10.1038/nrcardio.2015.161
- Pantazis, A., Vischer, A. S., Perez-Tome, M. C., & Castelletti, S. (2015). Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Res Pract*, 2(1), 45–53. doi: 10.1530/ERP-15-0007.
- Çam, F. S., & Merih, G. (2004). Hypertrophic cardiomyopathy: pathological features and molecular pathogenesis. *Anadolu. Kardiyol. Derg.*, 4(4), 327–330.
- Lee, S. P., Park, K., Kim, H. K., Kim, Y. J., & Sohn, D. W. (2013). Apically displaced papillary muscles mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 14(2), 128–134. doi: 10.1093/ehjci/cjz113
- Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2015). New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(12), 1249–1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
- Sabater-Molina, M., Pérez-Sánchez, I., Hernández del Rincón, J. P., & Gimeno, J. R. (2018). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a review of current state. *Clinical genetics*, 93(1), 3–14. doi: 10.1111/cge.13027
- Osiev, A. G., Najdenov, R. A., Kretov, E. I., Obedinskaya, N. R., & Kurbatov, V. P. (2015). Gipertroficheskaya obstruktivnaya kardiomiopatiya [Hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Al'manakh klinicheskoy mediciny*, 38, 95–104. [in Russian].
- Vatutin, N. T., Taradin, G. G., Maron, M. S., & Shevelek, A. N. (2016). Vnezapnaya serdechnaya smert' u bol'nykh gipertroficheskoy kardiomiopatiej [Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Kardiologiya*, 56(1), 56–65. doi: 10.18565/cardio.2016.1.56-65 [in Russian].
- Marian, A. J., van Rooij, E., Roberts, R., & Marian, A. J. (2016). Genetics and genomics of single-gene cardiovascular diseases: common hereditary cardiomyopathies as prototypes of single-gene disorders. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 68(25), 2831–2849. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.968
- Finochiaro, G., Haddad, F., Pavlovic, A., Magavern, E., Sinagra, G., Knowles, J. W., et al. (2014). How does morphology impact on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy? A single centre experience. *BMJ Open*, 4(6), 1–11. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004814
- Trembovetskaya, E. M. (2014). Izuchenie osobennostej deformatsii stenok levogo zheludochka u bol'nykh pri gipertroficheskoy kardiomiopatii s ispol'zovaniem vektor-e'khokardiografii [Studying of peculiarities of deformity of the left ventricle walls in patients, suffering hypertrophic cardiomyopathy, using vector—echocardiography]. *Klinichna khirurgiya*, 10, 27–30. [in Russian].
- Frolova, E. B., Mukhametshina, G. A., Mukhitova, E. I., & Garifullina, Ch. N. (2012). Gipertroficheskaya kardiomiopatiya [Hypertrophic cardiomyopathy]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny*, 5(4), 23–29. [in Russian].
- Tang, B., Song, Y., Cui, H., Ji, K., Yu, Q., , Zhu, C., et al. (2018). Prognosis of adult obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients with different morphological types after surgical myectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 54(2), 310–317. doi: 10.1093/ejcts/ezy037
- Giesbrandt, K. J., Bolan, C. W., Shapiro, B. P., Edwards, W. D., & Mergo, P. J. (2013). Diffuse diseases of the myocardium: MRI-pathologic review of nondilated cardiomyopathies. *Am. J. Roentgenol.*, 200 (3), 266–273. doi: 10.2214/AJR.12.9633
- Maron, M. S. (2012). Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 14(13), 1–21. doi: 10.1186/1532-429X-14-13
- Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ. Res.*, 121(7), 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
- Saryeva, O. P., Kamenskaya, M. V., Kulida, L. V., & Peretyat'ko, L. P. (2014). Patomorfologiya zabelevanij serdca u novorozhdennykh detej [Pathology heart disease in newborns]. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2(57), 13–19. [in Russian].
- Parisi, R., Mirabella, F., Secco, G. G., & Fattori, R. (2014). Multimodality imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *World J. Cardiol.*, 6(9), 916–923. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.916
- Gonzalez, W., Miles, J., Garcia, M. & Spevack, D. (2017). High prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy noted in non-white patients referred for clinical echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), 1531. doi: 10.1016/S0735-1097(17)34920-3
- Gazizova, L. Yu., & Valeev, I. G. (2016). Problemy diagnostiki apikal'noj formy gipertroficheskoy kardiomiopatii [The problems of diagnosis of the apical form of hypertrophic cardiomyopathy]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, 1, 29–34. [in Russian].
- Krylova, N. S., Demkina, A. Ye., Khashiyeva, F. M., Kovalevskaya, Ye. A., Poteskina, N. G., & Vanyukov, A. Ye. (2014). Sluchaj diagnostiki apikal'noj formy gipertroficheskoy kardiomiopatii u pacientki s kliniko progressiruyushej stenokardii [Case of diagnosis of apical form of hypertrophic cardiomyopathy with a patient with progressive angina clinic]. *Klinicist*, 2, 39–44. [in Russian]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-2-39-44>
- Harrigan, C. J., Appelbaum, E., Maron, B. J., Buros, J. L., Gibson, C. M., Lesser, J. R., et al. (2008). Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 101(5), 668–673. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.10.032
- Kwon, D. H., Setser, R. M., Thamilarasan, M., Popovic, Z. V., Smedira, N. G., Schoenhagen, P., et al. (2008). Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 94(10), 1295–1301. doi: 10.1136/hrt.2007.118018
- Ferreira, C., Delgado, C., Vázquez, M., Trinidad, C., & Vilar, M. (2014). Isolated papillary muscle hypertrophy: a gap in our knowledge of hypertrophic cardiomyopathy? *Rev. Port. Cardiol.*, 33(6), 379. doi: 10.1016/j.repc.2014.01.015
- Correia, A. S., Pinho, T., Madureira, A. J., Araujo, V., & Maciel, M. J. (2013). Isolated papillary muscle hypertrophy: a variant of hypertrophic cardiomyopathy? Do not miss a hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 14(3), 296. doi: 10.1093/ehjci/jes195
- Boissier, F., Achkouty, G., Bruneval, P., Fabiani, J. N., Nguyen, A. T., Riant, E., et al. (2015). Rupture of mitral valve chordae in hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of cardiovascular disease*, 108(4), 244–249. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.003

- [30] Dzemeshkevich, S. L., Frolova, Yu. V., Kim, S. Yu., Fedorov, D. N., Zaklyazminskaya, E. V., Fedulova, S. V., et al. (2015). Anatomicheskie i morfolozicheskie priznaki diffuzno-generalizovannoy formy gipertroficheskoy kardiomiopatii [Anatomic and morphological signs of a diffuse generalized hypertrophic cardiomyopathy]. *Rossjskij kardiologicheskij zhurnal*, 5(121), 58–63. doi: 10.15829/1560-4071-2015-05-58-63 [in Russian].
- [31] Groarke, J. D., Galazka, P. Z., Cirino, A. L., Lakdawala, N. K., Thune, J. J., Bundgaard, H., et al. (2018). Intrinsic mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 19(10), 1109–1116. doi: 10.1093/ehjci/ey095
- [32] Wehman, B., Ghoreishi, M., Foster, N., Wang, L., D'Ambra, M. N., Maassel, N., et al. (2018). Transcatheter septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.*, 105(4), 1102–1108. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.045
- [33] Silbiger, J. J. (2016). Abnormalities of the mitral apparatus in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic, pathophysiologic, and surgical insights. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 29(7), 622–639. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.003
- [34] Okorokov, A. N. (2009). *Diagnostika boleznej vnutrennikh organov. Tom 8: Diagnostika boleznej serdca i sosudov [Diagnosis of diseases of internal organs. T.8 Diagnosis of heart and vascular diseases]*. Moscow: Medicinskaya literatura. [in Russian].
- [35] Pejčinović, V. P., Peršić, V., Boban, M., et al. (2017). Hypertrophic and noncompacted cardiomyopathy of left ventricle: different manifestations of the same disease. *Cardiologia Croatica*, 12(4), 135. doi: 10.15836/ccar2017.135
- [36] Mattos, B. P. (2002). Genetic bases of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.*, 78, 332–340. doi: 10.1590/S0066-782X200200300009
- [37] Bokeriya, L. A., Berseneva, M. I., & Malenkov D. A. (2010). Aritmogennye oslozhneniya gipertroficheskoy kardiomiopatii [Arrhythmogenic complications of hypertrophic cardiomyopathy]. *Annaly aritmologii*, 3, 62–69. [in Russian].
- [38] Varma, K. P., & Neema, P. K. (2014). Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1 - introduction, pathology and pathophysiology. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 17(2), 118–124. doi: 10.4103/0971-9784.129841
- [39] Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., et al. (2014). ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 35(39), 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
- [40] Taub, G. S., Balla, E. A., Gorovenko, I. I., & Shakhnyuk, N. E. (2016). Gipertroficheskaya kardiomiopatiya i trudnosti eye diagnostiki v lechebnoj praktike [Hypertrophic cardiomyopathy and difficulties of its diagnosis in treatment practice]. *Zhurnal grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of the Grodno State Medical University*, 4, 117–120. [in Russian].
- [41] Osovskaya, N. Yu. (2012). Kardiomiopatii: osnovnye principy klassifikacii i diagnostiki [Cardiomyopathy: the basic principles of classification and diagnosis]. *Zdor'ya Ukrainy. Tematychnyi nomer*, 52–54. [in Russian].
- [42] Varnava, A. M., Elliott, P. M., Sharma, S., McKenna, W. J., & Davies, M. J. (2000). Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis and small vessel disease. *Heart*, 84(5), 476–482. doi: 10.1136/heart.84.5.476
- [43] Kosovski, L., & Fernandes, S. (2015). Sudden cardiac death a modern pathology approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 139(3), 413–416. doi: 10.5858/arpa.2013-0489-RS
- [44] Varnava, A. M., Elliott, P. M., Mahon, N., Davies, M. J., & McKenna, W. J. (2001). Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 88(3), 275–279. doi: 10.1016/S0002-9149(01)01640-X
- [45] Almaas, V. M., & Amlie, J. P. (2010). Histopathological changes and clinical implications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Cardiology*, 6(2), 88–91. doi: 10.15420/ecr.2010.6.2.88
- [46] Masuda, H., Yamauchi, M., Yoshida, M., Takahashi, M., Nanjo, H., Asari, Y., & Sugita, A. (2005). Side-to-side linking of myocardial cells in hypertrophic cardiomyopathy: whole heart microscopic observation with tangential sections. *Pathology International*, 55(11), 677–687. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01894.x
- [47] Cunningham, K. S., Veinot, J. P., & Butany, J. (2006). An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J. Clin. Pathol.*, 59(2), 121–129. doi: 10.1136/jcp.2005.026443
- [48] Muthiah, R. (2016). Apical right ventricular hypertrophic cardiomyopathy – a case report. *Case reports in clinical medicine*, 5, 57–60. doi: 10.4236/crcm.2016.52010
- [49] Maron, B. J., Sato, N., Robert, W. C., Edwards, J. E., & Chandra, R. S. (1979). Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 60(3), 685–696.
- [50] Naidu, S. (2015). *Hypertrophic cardiomyopathy*. Springer: Verlag London.
- [51] Shliakhto, E. V., Bokeriya, L. A., Rybakova, M. G., Semernin, E. N., Selivanova, G. V., Vlasova, T. D., et al. (2007). Kletochnye aspekty patogeneza gipertroficheskoy kardiomiopatii: rol' poliploidii kardiomiocitov i aktivacii miokarda yadernogo antigena proliferiruyushchej kletki [Cell aspects of pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiomyocyte polyploidy and activation of the proliferating cell nuclear antigen in myocardium]. *Tsitologiya*, 49(10), 817–823. [in Russian].
- [52] Gudkova, A. Ya., Rybakova, M. G., Bokeriya, L. A., & Shlyakhto, E. V. (2012). Gipertroficheskaya kardiomiopatiya. Kliniko-morfologicheskie sopostavleniya [Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and morphological comparisons]. *Arkhiv patologii*, 4, 8–11. [in Russian].
- [53] Fidzińska, A., Bilinska, Z. T., & Walczak, E. (2010). Autophagy in transition from hypertrophic cardiomyopathy to heart failure. *J. Electron. Microsc. (Tokyo)*, 59(2), 181–183. doi: 10.1093/jmicro/dfp048
- [54] Kimura, H., Eguchi, S., Sasaki, J., Kuba, K., Nakanishi, H., Takasuga, Sh. et al. (2017). Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of clinical investigation insight*, 2(1), 2–17. doi: 10.1172/jci.insight.89462
- [55] Bogaert, J., Dymarkowski, S., Taylor, A. M., & Muthurangu, V. (2012). *Clinical cardiac MRI*. Springer: Verlag Berlin Heidelberg.
- [56] Pinali, C., Bennett, H. J., Davenport, J. B., Caldwell, J. L., Starborg, T., Trafford, A. W., & Kitmitto, A. (2015). Three-dimensional structure of the intercalated disc reveals plicate domain and gap junction remodeling in heart failure. *Biophys. J.*, 108(3), 498–507. doi: 10.1016/j.bpj.2014.12.001
- [57] Heusch, G., Libby, P., Gersh, B., Yellon, D., Böhm, M., Lopaschuk, G., & Opie, L. (2014). Lancet seminar: cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*, 383(9932), 1933–1943. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0
- [58] Ho, C. Y., López, B., Coelho-Filho, O. R., Lakdawala, N. K., Cirino, A. L., Jarolim, P. et al. (2010). Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 363(6), 552–563. doi: 10.1056/NEJMoa1002659
- [59] Shirani, J., William, R. P., Roberts, C., & Maron, B. J. (2000). Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Journal of American College of cardiology*, 35(1), 36–44. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00492-1
- [60] Savchenko, M. I., Kovalev, Yu. R., & Kuchinskiy, A. P. (2013). Gipertroficheskaya kardiomiopatiya: fibroz ili gipertrofiya [Hypertrophic cardiomyopathy: fibrosis or hypertrophy]. *Arterial'naya gipertenziya*, 19(2), 148–155. [in Russian].
- [61] Harvey, P. A. & Leinwand, L. A. (2011). The cell biology of disease: cellular mechanisms of cardiomyopathy. *J. Cell. Biol.*, 194(3), 355–365. doi: 10.1083/jcb.201101100
- [62] Contaldi, C. (2016). Assessment of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance: modalities and clinical applications. *International cardiovascular forum journal*, 8, 3–9. doi: 10.17987/icfj.v8i0.253
- [63] Noureldin, R. A., Liu, S., Nacif, M. S., Judge, D. P., Halushka, M. K., Abraham, T. P., et al. (2012). The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 14, 17. doi: 10.1186/1532-429X-14-17
- [64] Moravski, G., Ofek, E., Rakowski, H., Butany, J., Williams, L., Ralph-Edwards, A., et al. (2013). Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular imaging*, 6(5), 587–596. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.018

Acute myocarditis manifested by signs of ST – elevation acute coronary syndrome

H. P. Verezhnikova*^{1,2,A-E}, A. H. Hul^{1,B-E}, N. O. Lifantieva^{1,2,B,C}, O. Yo. Zharinov^{1,2,E,F}

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, ²Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

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

Key words:

clinical case, myocarditis, ST-segment elevation, acute coronary syndrome.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 406–410

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169216

*E-mail: anna.verezhnikova@gmail.com

Ключевые слова:

клинический случай, элевация сегмента ST, острый коронарный синдром, миокардит.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 406–410

Ключевые слова:

клинический случай, элевация сегмента ST, острый коронарный синдром, миокардит.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 406–410

Purpose – to share the experience of differential diagnosis and monitoring of patient with acute myocarditis that caused acute chest pain and persistent ST-segment elevation on electrocardiogram.

Materials and methods. Diagnosis and treatment of patient with acute chest pain and persistent ST-segment elevation was performed according to the protocols of the Health Ministry of Ukraine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

Results. The article describes a case of the acute myocarditis in 33-year-old female with acute chest pain combined with ST-segment elevation on electrocardiogram and a rise in serum cardiac enzymes. The main data of anamnesis, objective, laboratory and instrumental examination of patient, 6-month follow-up results are presented.

Conclusions. The success of therapy and prognosis depends on timely diagnosis of the disease. A definitive diagnosis should be established taking into consideration clinical manifestations, anamnesis, ECG, laboratory tests, coronary angiography and dynamic patient monitoring results.

Гострий міокардит, що маніфестував ознаками гострого коронарного синдрому зі стійкою елевацією сегмента ST

Г. П. Вережнікова, А. Г. Гуль, Н. О. Ліфантьєва, О. Й. Жарінов

Мета роботи – описати досвід диференціальної діагностики та нагляду за пацієнтом із гострим міокардитом, що став причиною гострого болю за грудиною та стійкої елевації сегмента ST на електрокардіограмі.

Матеріали та методи. Діагностику, лікування пацієнта з гострим больовим синдромом і стійкою елевацією сегмента ST здійснили відповідно до протоколів Міністерства охорони здоров'я України з діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи.

Результати. Описано випадок міокардиту в жінки віком 33 роки з гострим болем за грудиною в поєднанні з елевацією ST-сегмента на електрокардіограмі та збільшенням серцевих ферментів у сироватці крові. Наведено основні дані анамнезу, об'єктивного, лабораторного, інструментального обстеження, а також результати спостереження через 6 місяців.

Висновки. Успіх терапії залежить від своєчасної діагностики захворювання. У пацієнтів із гострим больовим синдромом за грудиною та елевацією ST-сегмента на ЕКГ діагноз треба встановлювати, враховуючи клінічні прояви, дані анамнезу, електрокардіографії, лабораторних досліджень, коронароангіографії, результати динамічного спостереження.

Острый миокардит, манифестировавший признаками острого коронарного синдрома со стойкой элевацией сегмента ST

Г. П. Вережнікова, А. Г. Гуль, Н. А. Лифантьєва, О. И. Жаринов

Цель работы – поделиться опытом дифференциальной диагностики и последующего наблюдения за пациентом с острым миокардитом, который стал причиной острой боли за грудиной и стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме.

Материалы и методы. Диагностику, лечение пациента с острым болевым синдромом и стойкой элевацией сегмента ST проводили в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Украины по диагностике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Описан случай миокардита у женщины в возрасте 33 года с острой болью за грудиной в сочетании с элевацией ST-сегмента на электрокардиограмме и увеличением сердечных ферментов в сыворотке крови. Представлены основные данные анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального обследования пациента, а также результаты наблюдения через 6 месяцев.

Выводы. Успех терапии зависит от своевременной диагностики заболевания. У пациентов с острым болевым синдромом за грудиной и элевацией ST-сегмента на ЭКГ диагноз должен устанавливаться с учетом клинических проявлений, анамнеза, электрокардиографии, лабораторных исследований, данных коронароангиографии, результатов динамического наблюдения.

Introduction

The acute chest pain combined with ST-segment elevation on electrocardiogram (ECG) and a rise in serum cardiac enzymes are the basic criteria for ST-elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) [1]. However, in some cases, the ECG diagnosis of ACS remains questionable, because urgent coronary angiography doesn't show any stenosis [9]. A number of different cardiac and non-cardiac conditions, that may simulate ACS, have been described in the literature [4,6,8,10,11]. Pericarditis and myocarditis have the greatest occurrence among them [2,5]. ECG changes, such as ST-segment elevation or depression and abnormal T-wave morphologies, may mimic myocardial infarction or ischemia [3,6]. This may be confusing to physicians with ACS and myocarditis diagnosis.

Furthermore, cardiac enzymes elevation, abnormality of myocardial wall motion and contractile function deterioration are often found in myocarditis patients. These findings may be the cause of misdiagnosis and incorrect therapeutic decisions regarding the need for thrombolysis and/or percutaneous coronary intervention [2,10]. In this article, we report a case of a 33-year-old female, who was admitted to our hospital with acute chest pain and an episode of loss of consciousness with high suspicion of STE-ACS based on clinical symptoms, electrocardiogram and bedside echocardiography. The patient underwent immediate coronary angiography, which revealed normal coronary arteries. Myocarditis was finally diagnosed in the patient with ST-segment changes mimicking a myocardial infarction.

Purpose

To share the experience of differential diagnosis and monitoring patient with acute myocarditis which manifested by acute chest pain accompanied by persistent ST-segment elevation on electrocardiogram.

Materials and methods

Diagnosis and treatment of the patient with acute chest pain and persistent ST segment elevation was performed according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Laboratory tests were performed using the hematology analyzers Sysmax XS – 500i and Sysmax XT – 1800, biochemical analyzers Beckman coulter AU 480, immunochemical analyzer Beckman coulter Access 2 and the original reagents. ECG was conducted on INNOMED HS80G-L1 machine. Philips CX-50 Diagnostic Ultrasound System was used for echocardiography and abdominal ultrasound. X-ray system "FLEXAVISION" (Chimanzu Corporation) was used for a chest X-ray. Coronarography was accomplished on "Acision Artis DBC" x-ray angiography system with flat detectors. MRI was fulfilled on the VANTAGETITAN 3T firm Toshiba Medical Systems Corporation (Japan) production.

Clinical Case

A 33-year-old female was admitted in our hospital with acute chest pain and ST-segment elevation on the ECG. The physical examination showed that her temperature

was 36.5 °C, respiratory rate 18 bpm, pulse 100 bpm and blood pressure was 100/70 mm Hg in both arms. The first and second heart sounds were muffled without any audible murmurs. Her skin and mucous membranes were clean and remanded normal during entire examination. The initial ECG showed (*Fig. 1*) low voltage in standard leads, sinus tachycardia 118 bpm and ST-segment elevation 1 mm in leads I, II, aVL, V4-V6, suggestive of myocardial ischemia. The bedside echocardiography showed global hypokinesia, left ventricular systolic dysfunction with ejection fraction (EF) 40 % and pericardial effusion about 0.4–0.6 cm.

It turned out that she had had febrile illness symptoms such as fever, malaise, and fatigue for 4 days. Her child had suffered from an acute respiratory infection about two weeks earlier. She visited a general practitioner and was prescribed with augmentin 625 mg, enisamium iodide 250 mg 2 times daily, aspirin in body temperature elevation. Her condition deteriorated rather than improved and she began to feel chest discomfort, shortness of breathing, severe weakness. She was having episodic acute chest pain and two syncopal episodes for the last two days and was hospitalized after the second one. She had no significant medical or surgical history, no hereditary cardiac disease, history of hypertension or diabetes mellitus. The patient had never smoked cigarettes or abused alcohol.

Emergency coronary angiography revealed no any obstruction of arteries, which was contrary to the diagnosis of myocardial infarction.

Laboratory data on admission showed white blood cells count of $7.9 \times 10^9/l$ and 13.0, 14.1, $10.7 \times 10^9/l$ in the following days, serum C-reactive protein of 47 mg/L, creatinine kinase of 592 IU/L (200 IU/L), lactate dehydrogenase of 242 IU/L, procalcitonin level 0.012ng/ml, troponin I of 3.38 ng/ml (reference value 0.0–0.3 ng/ml) followed by 5.83 ng/ml on day 3 and 4.34 ng/ml on day 5, D-dimer of 0,44 mcg FEU/ml (reference value 0.0–0.5 mcg FEU/ml) and total cholesterol of 5.53 mmol/l. All other laboratory tests were negative. A chest X-ray revealed slightly enlarged size of the heart and mild markings in the lungs, with no clear indications of substantive lesion. The ultrasound examination of the abdominal organs showed no changes.

Patient condition was stabilized by dopamine/dobutamine and furosemide. Simultaneously, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, beta blocker carvedilol and torasemide were prescribed. On day 4, echocardiogram showed end diastolic volume 105 ml, ejection fraction (EF) 35 % with moderately reduced systolic function, an apical floating thrombus was suspected with the size of 1.3–1.4 × 0.5–0.8 cm and a mild pericardial effusion. Rivaroxaban 20 mg per day was prescribed. After 2 weeks of supportive treatment, echocardiogram showed EF 50 %, mild to moderate amount of pericardial effusion and magnetic resonance imaging (MRI) confirmed diffuse myocarditis with pericardial effusion of 0.5–0.7 cm (*Fig. 2*). Signs of acute myocarditis such as patchy areas of subepicardial and mesocardial layers with increased T2 signal intensity indicating regional edema of the left ventricular myocardium, myocardial MR signal intensity ratio of 2.8 (>2.3) compared to that of skeletal muscle were found. Homogeneous, circularly distributed and septated pericardial effusion up to 5–7 mm was revealed.

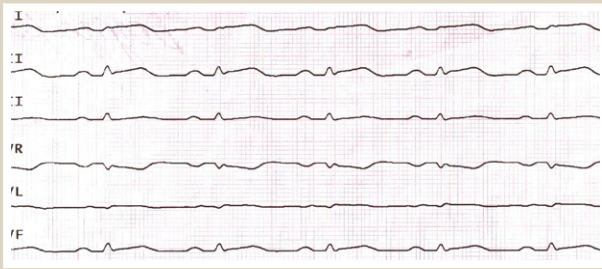


Fig. 1. ECG at admission.

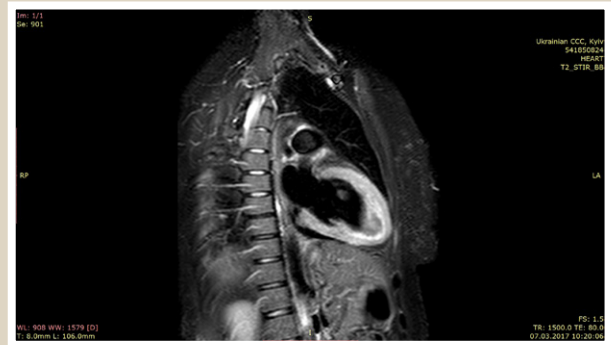
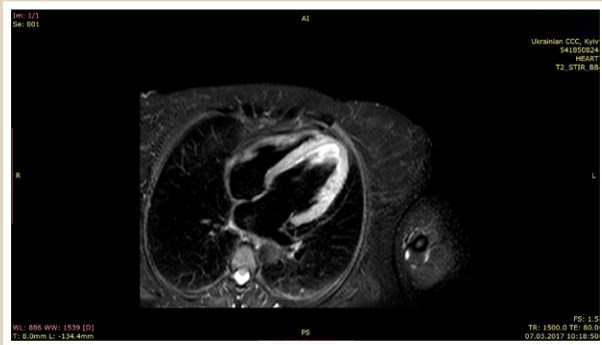
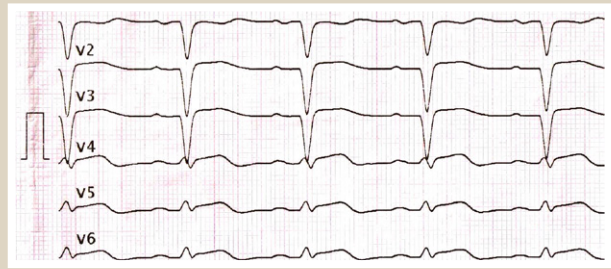


Fig. 2. MRI 2 weeks after the onset of symptoms.

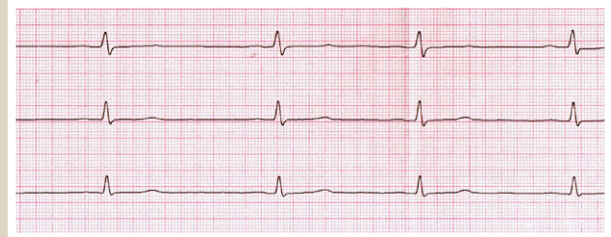
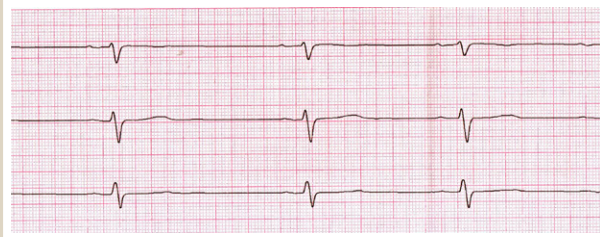
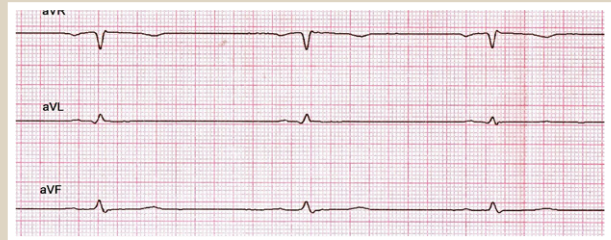
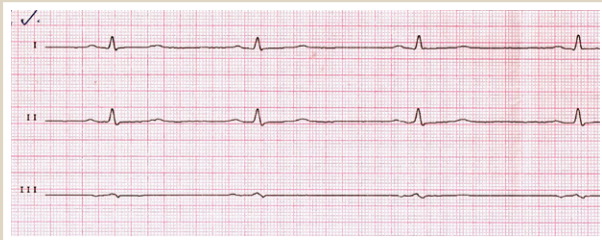


Fig. 3. ECG after 7 months.



Fig. 4. MRI after 7 months.

In a subsequent period, methylprednisolone 12 mg daily for one month was prescribed followed by a lower dose until complete withdrawal. The patient's condition was improved and she was discharged after 2 weeks with beta blockers, ACE inhibitors, spironolactone and furosemide. The patient was examined 10 days after discharge and she felt much better with improved condition. She was recommended to continue her therapy over the next 6 months.

The patient was followed for 7 months after the onset of disease. She had no complaints. Her state of health was satisfactory. We noted a slightly lowered QRS voltage and flat T-waves on the ECG (Fig. 3). Echocardiogram showed EF 61 %. Repeated MRI 7 months after the diagnosis confirmed that myocardial inflammation and effusion was resolved (Fig. 4). MR signs of the inflammatory process activity were not determined. Myocardiofibrosis was

supported by MR data such as patchy areas of delayed contrast enhancement in subepi-/mesocardial layers indicating regional injury. The systolic function of the left ventricle was preserved, the cavity was not dilated. Mild systolic dysfunction of the right ventricle was present.

Discussion

A number of different cardiac and non-cardiac conditions that may simulate ACS have been described in the modern literature. Some groups of diseases and conditions which manifest as acute chest pain, electrocardiographic pattern as STE-ACS or non-STE-ACS but without coronary arteries stenosis on angiography can be identified. This pattern can be present in patients with cardiac inflammatory diseases, such as pericarditis and myocarditis [3,5,12]. A group of patients with vascular pathology, such as pulmonary embolism, aortic dissection, coronary aneurysm and others can have STE-ACS – like presentation. Non-cardiac conditions, such as neurological pathology, noncardiovascular thoracic diseases and especially involving gastrointestinal tract may also manifest in an infarction-like manner [8,10]. A number of other cardiac pathologies, such as cardiomyopathies, including Takotsubo cardiomyopathy, congenital and acquired heart diseases, Prinzmetal angina, and inherited diseases can lead to myocardial infarction-like ECG changes. Brugada syndrome, Osborn syndrome, drug induced conditions, electrolyte disturbances as hyperkalemia and other states with certain symptoms may be misdiagnosed as STE-ACS [4,6,11,12].

According to the literature data, the acute myocarditis is diagnosed in 12–33 % of patients with STE-ACS and normal coronary arteries [2,5,6].

Acute myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium with heterogeneous clinical manifestations and progression. It is characterized by myocyte necrosis and inflammatory infiltrate in the myocardium. Most often, myocarditis is caused by common viral infections; less common specific forms of myocarditis may result from other pathogens [3]. The host immune response may play an important role as well as direct cytolysis by viral infection. Myocarditis presents in many different ways, ranging from mild symptoms of chest pain and palpitation to life threatening cardiogenic shock and severe heart failure. Although a viral prodrome with fever, myalgia, and respiratory or gastrointestinal symptoms is usual, reported symptoms are highly variable. This variety of clinical images of myocarditis makes it challenging to diagnose and treat. Among 3055 patients with suspected acute or chronic myocarditis who were screened in the European Study of the Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease, 72 % had dyspnea, 32 % had chest pain, and 18 % had arrhythmias [7].

In our case, patient presented on admission with chest pain, ST-segment elevation and elevated troponin I level similar to the presentation of STE-ACS. Several days before hospitalization, the patient had experienced malaise, fatigue, decreased exercise tolerance, palpitations. She had had episodic precordial chest pain and two syncope episodes over the last two days. She had been prescribed antiviral treatment because she had had sick contact before.

Nevertheless, there were signs that gave rise to suspicion of acute myocardial ischemia and thus STE-ACS could not be excluded.

The injury of myocytes causes disturbance of the electrical activity of the myocardium. Therefore ECG can show different abnormalities, including ST-T wave elevation or depression, atrial and ventricular arrhythmias, SA- and AV-block, intraventricular conduction defects and early repolarization syndrome [12]. T-wave changes are more typical. Concave ST elevation is more common, than convex. ST elevation is usually diffuse and detected in many leads at once without reciprocal changes. However, ECG signs are neither specific nor sensitive. In our case, the patient had sinus tachycardia 118 bpm and ST segment elevation in leads I, II, aVL, V4–V6. She experienced syncope twice, which could have been due to conduction disorders. Unfortunately, there was no evidence of it on the ECG in our patient on admission or in the hospital.

Echocardiography is a necessary tool to exclude non-inflammatory cardiac diseases such as valve disease and to monitor changes in cardiac chamber size, wall thickness, ventricular function and pericardial effusion. Global ventricular dysfunction, regional wall motion abnormalities and diastolic dysfunction with preserved ejection fraction may occur in myocarditis. In this case, the patient had moderately reduced left ventricle function and reduced ejection fraction. The role of newer imaging techniques such as tissue Doppler and strain rate imaging for myocarditis diagnosis remains to be determined.

Cardiovascular MRI provides non-invasive myocardial tissue characterization and can support the diagnosis of myocarditis. Myocardial edema in the acute phase of the lesion is manifested by the myocardium thickening, an increase in the intensity of the magnetic resonance signal from the affected segments, the accumulation of a contrast agent in the lesion sites at the early and delayed phases, volumes of extracellular and intracellular fluid. Pericardial effusion has been reported in 32–57 % of patients with myocarditis. Although it is not specific for myocarditis, its presence is supportive evidence for active inflammation [5]. In our case, MRI revealed signs of acute myocarditis and confirmed our assumptions regarding the diagnosis. Also, dynamic MRI enabled us to verify recovery of the patient from myocarditis.

Despite considerable progress in the diagnosis of myocarditis, it remains a challenge for physicians to conduct differential diagnosis between acute myocarditis and myocardial infarction in certain cases, particularly in the early phase. A differentiated approach to evaluation of data, including medical history, clinical presentation and results of other auxiliary tests are necessary for the accurate diagnosis of myocarditis and proper treatment. According to the current guidelines, percutaneous coronary intervention or immediate thrombolysis are recommended for patients with STE-ACS. The goal of urgent care of patient is to reduce time delay from the onset of ST-segment elevation myocardial infarction symptoms to the first medical contact and the diagnosis up to 10 minutes. And if a patient is triaged for a primary percutaneous coronary intervention strategy, it means that a patient should be transferred directly to the catheterization laboratory. If percutaneous coronary intervention cannot be performed within 120 min from ST-segment elevation

myocardial infarction diagnosis, the decision on thrombolysis should be made by the emergency doctor within 10 minutes after STE-ACS diagnosis [1]. In this case, the patient with viral myocarditis presented with retrosternal pain, elevated cardiac marker levels and ST-T changes on the ECG, similar to the clinical manifestations of acute myocardial infarction. Clinical manifestations, including a fever with temperature fluctuations, severe weakness, syncopal episodes, coronary angiography and the results of auxiliary examinations could aid in the differential diagnosis between acute myocarditis and myocardial infarction. The etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of myocarditis remain controversial. All patients should be followed up with clinical assessment, ECG, echocardiography and cardiovascular MRI, if necessary. In our reported case, patient underwent cardiovascular MRI along with other modalities to confirm recovery from myocarditis.

Conclusions

1. The diagnosis in patient with acute chest pain and persistent ST segment elevation on ECG should be made taking into consideration clinical manifestations, anamnesis, ECG, laboratory tests, results of dynamic patient monitoring with the exclusion of coronary artery disease by angiography.

2. The other additional instrumental methods of examination should be used, if necessary. In the acute period of the disease, imaging methods such as echocardiography are important for the early detection of myocardial contractility. In our case, cardiovascular MRI gave additional and supportive evidence to confirm myocarditis as the correct diagnosis.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 03.07.2018
Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2018

Information about authors:

Verezhnikova H. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Functional Diagnosis, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Hul A. H., MD, Resident Physician, Department of Functional Diagnosis, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Lifantieva N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Functional Diagnosis, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Zharinov O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Functional Diagnosis, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Відомості про авторів:

Вережнікова Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. функціональної діагностики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Інститут серця МОЗ України, м. Київ.
Гуль А. Г., клінічний ординатор, каф. функціональної діагностики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Ліфантьєва Н. А., канд. мед. наук, асистент каф. функціональної діагностики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; Інститут серця МОЗ України, м. Київ.
Жарінов О. Й., д-р мед. наук, професор, зав. каф. функціональної діагностики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; Інститут серця МОЗ України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Вережнікова Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика; Институт сердца МЗ Украины, г. Киев.

Гуль А. Г., клинический ординатор, каф. функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Лифантьева Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика; Институт сердца МЗ Украины, г. Киев.

Жаринов О. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Институт сердца МЗ Украины, г. Киев.

References

- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., et al. (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 39(2), 119–177.
- Andersson, H. B., Pedersen, F., Engstrom, T., Helqvist, S., Jensen, M. K., Jorgensen, E., et al. (2018) Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *European Heart Journal*, 39(2), 102–110. doi: 10.1093/eurheartj/ehx491
- Cooper, L. T. (2009) Myocarditis. *N. Engl. J. Med.*, 360(15), 1526–1538. doi: 10.1056/NEJMra0800028
- Coppola, G., Carità, P., Corrado, E., Borrelli, A., Rotolo, A., Guglielmo, M., et al. (2013) Italian Study Group of Cardiovascular Emergencies of the Italian Society of Cardiology. ST segment elevations: always a marker of acute myocardial infarction? *Indian Heart J.*, 65(4), 412–23. doi: 10.1016/j.ihj.2013.06.013
- Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., et al. (2009) International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(17), 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
- Gu, Y. L., Svilaas, T., van der Horst, I. C. C., & Zijlstra, F. (2008) Conditions mimicking acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Netherlands Heart Journal*, 16(10), 325–331. doi: 10.1007/BF03086173
- Hufnagel, G., Pankuweit, S., Richter, A., Schönian, U., & Maisch, B. (2000) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz*, 25(3), 279–285. doi: 10.1007/s000590050021
- Park, I., Kim, Y., Ahn, S., Sohn, C., Seo, D., & Kim, W. (2015) Subarachnoid hemorrhage mimicking ST-segment elevation myocardial infarction after return of spontaneous circulation. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 2(4), 260–263. doi: 10.15441/ceem.15.012
- Schweitzer, P. (1990) The electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am. Heart J.*, 119, 642–654. doi: 10.1016/S0002-8703(05)80288-1
- Upadhyay, A., Chauhan, S., Jangda, U., Bodar, V., & Al-Chalabi, A. A. (2017) Reversible Inferolateral ST-Segment Elevation Associated with Small Bowel Obstruction. *Case Reports in Medicine*, 2017, 5982910. doi: 10.1155/2017/5982910
- Wang, K., Asinger, R. W., & Marriott, H. J. (2003) ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 349(22), 2128–35. doi: 10.1056/NEJMra022580
- Zhang, T., Miao, W., Wang, S., Wei, M., Su, G., & Li, Z. (2015) Acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: A case report and review of the literature. *Exp. Ther. Med.*, 10(2), 459–464. doi: 10.3892/etm.2015.2576

Клінічний випадок менінгovasкулярного сифілісу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією

С. Я. Кирилук^{1,2,A-E}, Т. І. Негрич^{*2,A,C-F}, Я. Є. Саноцький^{1,A,D,E}

¹КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Мета роботи – вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування менінгovasкулярної форми сифілісу, що поєднана з ВІЛ-інфекцією.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок менінгovasкулярної форми сифілісу на тлі ВІЛ-інфекції в чоловіка віком 55 років, описано діагностику та методи лікування.

Результати. Описали окремий випадок менінгovasкулярної форми сифілісу, що поєднана з ВІЛ-інфекцією, в чоловіка віком 55 років, а також на підставі аналізу фахової літератури висвітлили особливості клінічного перебігу та лікування цієї патології. Наведені дані анамнезу, об'єктивного, лабораторного та інструментального дослідження, результати лікування пацієнта. Визначили, що інфаркт мозку може бути першим проявом нейросифілісу та ВІЛ-інфекції. Зміни спинномозкової рідини супроводжувалися незначним зростанням лімфоцитів. Специфічне імунологічне дослідження крові та ліквору було визначальним для встановлення діагнозу. Лікування цефтріаксоном призвело до поліпшення стану пацієнта, зменшення моторного неврологічного дефіциту.

Висновки. Пацієнти з ВІЛ-інфекцією схильні до цереброваскулярних захворювань внаслідок різноманітних етіологічних факторів. Менінгovasкулярна форма нейросифілісу може бути початковим проявом сифілісу у ВІЛ-позитивних і негативних осіб. Внаслідок зростання захворюваності на сифіліс, а також ко-інфекції з ВІЛ рекомендовано обстежувати на ВІЛ і сифіліс пацієнтів молодого віку з інфарктом мозку нез'ясованої етіології, за наявності незрозумілої неврологічної симптоматики та змін у спинномозковій рідині. Клінічні прояви нейроваскулярного сифілісу мають тенденцію до регресування на тлі специфічної антибіотикотерапії.

Ключові слова:

інфаркт мозку, нейросифіліс, менингіт, ВІЛ-інфекція.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 411–416

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169221

*E-mail: tnehrych@gmail.com

Клинический случай менингovasкулярного сифилиса в сочетании с ВИЧ-инфекцией

С. Я. Кирилук, Т. И. Негрич, Я. Е. Саноцкий

Цель работы – изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения менингovasкулярной формы сифилиса в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Приведен клинический случай менингovasкулярной формы сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции у 55-летнего мужчины, описаны диагностика и методы лечения.

Результаты. Рассмотрен частный случай менингovasкулярной формы сифилиса в сочетании с ВИЧ-инфекцией у мужчины 55 лет, а также на основании анализа данных научной литературы обсуждены особенности клинического течения и лечения этой патологии. Приведены данные анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального исследования, результаты лечения пациента. Отмечено, что инфаркт мозга может быть первым проявлением нейросифилиса и ВИЧ-инфекции. Изменения спинномозговой жидкости сопровождались незначительным ростом лимфоцитов. Специфическое иммунологическое исследование крови и ликвора было ключевым для постановки диагноза. Лечение цефтриаксоном привело к улучшению состояния пациента и регрессу моторного неврологического дефицита.

Выводы. Пациенты с ВИЧ-инфекцией подвержены цереброваскулярным заболеваниям вследствие различных этиологических факторов. Менингovasкулярная форма нейросифилиса может быть начальным проявлением сифилиса у ВИЧ-положительных и отрицательных лиц. Вследствие роста заболеваемости сифилисом, а также ко-инфекции с ВИЧ рекомендуется проводить обследование на ВИЧ и сифилис у пациентов молодого возраста с инфарктом мозга невыясненной этиологии, при наличии непонятной неврологической симптоматики и изменений в спинномозговой жидкости. Клинические проявления нейроваскулярного сифилиса имеют тенденцию к регрессированию на фоне специфической антибиотикотерапии.

Ключевые слова:

инфаркт мозга, нейросифилис, менингит, ВИЧ-инфекция.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 411–416

Clinical case of meningovasascular syphilis in combination with HIV infection

S. Ya. Kyryliuk, T. I. Nehrych, Ya. Ye. Sanotskyi

Purpose. To study the features of clinical course, diagnosis and treatment of meningovasascular syphilis associated with HIV infection.

Materials and methods. Clinical case of meningovasascular syphilis in the context of HIV infection in a 55-year-old man, methods of diagnosis and treatment.

Results. The article deals with a special case of meningovasascular syphilis associated with HIV in the man of 55 years, as well as the features of the clinical course and treatment of this pathology are discussed based on the analysis of the professional literature

Key words:

cerebral infarction, neurosyphilis, meningitis, HIV infection.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 411–416

data. The data of anamnesis, objective, laboratory and instrumental examination, results of patient's treatment are presented. It is noted that a stroke may be the first manifestation of neurosyphilis and HIV infection. Changes in the cerebrospinal fluid were accompanied by a slight increase in lymphocytes. Specific immunological examination of blood and liquor was the key to the diagnosis. Treatment with ceftriaxone has resulted in improvement of the patient's health condition and a regression of motor neurologic deficit.

Conclusions. Patients with HIV infection are vulnerable to cerebrovascular diseases due to various etiological factors. Meningovascular form of neurosyphilis may be the initial manifestation of syphilis in both HIV-positive and HIV-negative individuals. Due to the increased incidence of syphilis, as well as co-infection with HIV, it is recommended to examine young patients with a stroke of unknown etiology with a presence of undetermined neurological symptoms and changes in the cerebrospinal fluid for HIV and syphilis. Clinical manifestations of neurovascular syphilis tend to be regressed in the course of specific antibiotic therapy.

Інфаркт головного мозку (ІМ) посідає чільне місце серед неврологічних захворювань у зв'язку з тяжкою інвалідизацією та високою смертністю, що спричинені цією патологією. Визначення причини розвитку ІМ може бути ключовим моментом для правильної стратегії, тактики ведення хворих, а також вторинної профілактики. Нехтування цим діагностичним підходом призводить до неефективності лікування [1]. ІМ за типом гемореологічної мікрооклюзії становить майже 2 % серед інших підтипів ішемічного ураження головного мозку [1]. Однією з причин розвитку ІМ за типом гемореологічної мікрооклюзії може бути васкуліт різної етіології.

Ураження нервової системи (НС) при сифілісі спостерігають у будь-якому періоді хвороби, вони мають різноманітні клінічні форми та в деяких випадках є першим проявом інфекції [2–4]. Розвиток нейросифілісу спричиняють відсутність або недостатнє лікування ранніх форм сифілісу, травми, важкі психічні переживання, інтоксикації, хронічні супутні інфекції, порушення імунного статусу, зокрема ВІЛ інфекція [5]. Для сифілісу нервової системи характерним є ураження оболонок, судин і паренхіми головного та спинного мозку.

Розрізняють ранні та пізні форми нейросифілісу. Такий поділ ґрунтується на характері патоморфологічних змін НС і хронологічно не завжди збігається зі звичайною періодизацією захворювання. Ранній (мезенхімальний) сифіліс НС виявляють у перші 5 років хвороби (переважно в перші 2–3 роки), пізній (паренхіматозний) – через 5 років після інфікування [6].

До клінічних форм раннього сифілітичного ураження НС належать різні форми менінгітів, іноді з одночасним залученням черепних нервів (гострий генералізований сифілітичний менінгіт, базальний менінгіт, який поєднується з невритом зорових і слухових нервів, прихований сифілітичний менінгіт) та судинні захворювання (ранній менінговаскулярний сифіліс). Пізніми формами нейросифілісу, крім пізнього менінговаскулярного сифілісу, вважають гуми мозку, пізній прихований сифілітичний менінгіт, сухотку спинного мозку, спастичний параліч Ерба та прогресивний параліч [5,7].

Нейроваскулярні порушення виникають у 10–54 % хворих на нейросифіліс [2,5]. Патологічною основою цих форм є ендартеріт, переважно дрібних артерій, що поступово призводить до облітерації просвіту судин або тромбозу з дальшим розвитком некрозу тканини головного мозку [2]. Найчастіше в процес залучаються гілки середньої мозкової артерії. Судинний нейросифіліс виникає зазвичай через 2–3 роки від початку захворювання (частіше на 7 році), хоча може спостерігатися і через кілька місяців після інфікування [2]. Чоловіки страждають утричі частіше, ніж жінки. Розрізняють дифузний менінговаскулярний сифіліс (ранній і пізній,

що поєднується з менінгітом або менінгоенцефалітом) і сифіліс судин головного мозку.

ІМ як клінічний прояв інфекції спостерігають у майже 10 % пацієнтів із нейросифілісом та у 3 % із сифілісом [4,8,9]. Часто гостре порушення мозкового кровообігу є першим проявом нейросифілісу [4]. Ці хворі, як правило, молодшого віку, на відміну від осіб із кардіоемболічним та атеросклеротичним ІМ. За даними досліджень, до 74 % пацієнтів були віком до 50 років [10]. Отже, нейросифіліс варто розглядати як один з етіологічних чинників при ІМ в осіб молодого віку.

Симптоматика ІМ на тлі нейроваскулярного сифілісу розвивається поступово, протягом кількох годин і значно рідше виникає гостро. Характер і тяжкість вогнищевих симптомів різноманітні та залежать від локалізації процесу. Спостерігають головний біль, запаморочення, пошкодження черепних нервів, порушення чутливості, геміпарези, епілептичні напади, психічні розлади. При дифузному ураженні судин мозку виявляють зміни особистості, афективні розлади, синдром Аргайла Робертсона, розлади свідомості (ілюзії, маячні ідеї, галюцинації), розлади інтелекту (зниження пам'яті щодо недавніх подій і здатності до лічби) та мовлення [2,3,5]. Ці початкові симптоми повинні привертати увагу неврологів як провісники тромбозу та клінічного ІМ [2,3,5].

Зміни у спинномозковій рідині при судинних формах сифілісу незначні, вміст білка та кількість клітинних елементів зростають або не перевищують норму. Реакція Вассермана у крові, як правило, позитивна, у спинномозковій рідині нерідко негативна. Реакція іммобілізації трепонем і реакція імунофлуоресценції у крові та спинномозковій рідині позитивні. Критеріями встановлення діагнозу нейросифілісу є позитивні серологічні реакції у крові та зростання білка чи плеоцитоз у лікворі, позитивні серологічні реакції у спинномозковій рідині [3]. Але негативні серологічні реакції в лікворі не виключають нейросифіліс [2,3].

Нейроваскулярний сифіліс як причину ІМ розглядають у край рідко. Наявність нейросифілісу варто брати до уваги при ІМ нез'ясованої етіології, особливо в молодих осіб [3]. При одночасному ураженні мозкових оболонок спостерігають менінгеальний синдром. Нейроваскулярний сифіліс іноді поєднується з іншими формами інфекції [3]. Прогноз при цій патології зазвичай сприятливий, своєчасно почате специфічне лікування може не тільки усунути явища ендартеріїту, але й відновити порушені функції [3].

ВІЛ-інфекція за епідеміологічними ознаками подібна до сифілісу. Подібність стосується особливостей збудників, джерел зараження, умов і шляхів передачі інфекції, а також контингентів людей, що мають ризик зараження. Спільність шляхів передачі ВІЛ і блідої трепонеми

припускає можливість одночасного інфікування особи збудниками цих захворювань. Пацієнти з ВІЛ-інфекцією є групою ризику для зараження білдою трепонемою, і хворі на сифіліс часто інфікуються ВІЛ. Останніми роками в розвинутих країнах зросла захворюваність на сифіліс, особливо серед ВІЛ-інфікованих осіб, із перевагою нейросифілісу. Майже 20–50 % хворих на сифіліс є інфікованими ВІЛ [4,6].

Більшість ВІЛ-інфікованих пацієнтів мають звичайний клініко-серологічний перебіг сифілісу, який піддається адекватній терапії. До такої групи хворих належать особи, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію [3]. У частини випадків, особливо в пацієнтів із помірним або вираженим імунodefіцитом, клінічна картина, перебіг, динаміка серологічних реакцій та ефективність адекватної терапії сифілісу різко змінюється [3,4].

Особливості клінічної картини сифілісу у ВІЛ-інфікованих включають болючість твердого шанкра, що зумовлено суперінфекцією золотистим стафілококом [5]. У клініці вторинного періоду інфекції переважають папульозні елементи, що схильні до злиття і локалізації на обличчі, часто виникає картина злюкисного сифілісу, що характеризується пустульозними сифілідами, вираженими загальними симптомами: гіпертермією, слабкістю, головним болем [5]. На тлі вторинного сифілісу можуть з'являтися висипання третинного періоду (горбки, гуми) [5]. Розвиток третинного сифілісу та нейросифілісу можливий протягом першого року хвороби. Під час лабораторної діагностики сифілісу у ВІЛ-інфікованих результати серологічної діагностики можуть залишатися негативними в терміни, що характерні для їхньої появи при звичайному перебігу сифілісу, або бути різко позитивними, але не показувати тяжкості чи терміни хвороби [5]. Часто серологічні реакції після адекватної специфічної терапії залишаються позитивними протягом усього життя. Лікування сифілісу в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією є складним, оскільки терапевтична ефективність пеніциліну в адекватних дозах різко знижена, а рецидиви захворювання та нейросифіліс можуть виникати після повноцінного лікування, що призводить до повторних курсів терапії [5].

Ураження ЦНС виникають частіше та швидше на ранніх стадіях у ВІЛ-позитивних осіб із сифілісом, ніж у ВІЛ негативних [4,11]. Сифіліс, включаючи нейросифіліс, може бути першим проявом ВІЛ-інфекції. Ризик патології нервової системи корелює з низьким рівнем CD4+ Т-лімфоцитів і відсутністю антиретровірусної терапії [2,3]. При тривалому перебігу ВІЛ-інфекції навіть за відсутності вираженого імунodefіциту зростає розвиток важких і незвичайних проявів сифілісу. Клінічна картина нейросифілісу при ВІЛ має складнощі в діагностиці та є подібною до інших інфекцій ЦНС (спричинені мікобактеріями, грибами, вірусами) та неврологічних розладів при ВІЛ (судинні порушення, СНІД-деменція, лімфома) [3].

Ранній менінгovasкулярний сифіліс є найчастішим та інколи першим проявом інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб на відміну від інших пізніх форм, як-от спинна сухотка чи параліч, що прогресує [2,12–14]. Молодий вік, наявність когнітивних змін і кількох клінічних ІМ, відсутність кардіovasкулярного ризику, множинність ішемічних вогнищ під час нейровізуалізації, нечіткість

змін спинномозкової рідини є факторами, що свідчать про ко-інфекцію [14].

Ураження судин, спричинене ВІЛ-інфекцією, спостерігають у майже 1,9 % ВІЛ-інфікованих [2]. Особи з синдромом набутого імунodefіциту мають підвищений ризик ішемічного та геморагічного інсульту, і в них частіше виявляють ІМ [2]. Патогенез ІМ при ВІЛ-інфекції до кінця не зрозумілий, включає процеси кардіоемболії, коагулопатії, атеросклерозу, опортуністичні інфекції, а також первинний васкуліт ЦНС [2]. Наявність васкуліту у хворих на ВІЛ-інфекцію підтверджується магнітно-резонансною ангіографією головного мозку. У майже 20 % пацієнтів із ВІЛ діагностують васкуліт [2], коли вражаються інтра- та екстракраніальні судини. Інтракраніальний васкуліт уражає основні артерії Вілізівського кола та дрібніші судини [2]. Tipping et al. описують зв'язок інтракраніального васкуліту з низьким рівнем CD4+ Т-лімфоцитів, а екстракраніальний васкуліт частіше спостерігають в осіб зі збереженою кількістю CD4+ Т-лімфоцитів [2].

Зміни у спинномозковій рідині при ІМ, що спричинені ко-інфекцією сифілісу та ВІЛ, включають плеоцитоз, зростання білка та зниження глюкози [2,3]. За даними Małgorzata Inglot et al., у лікворі пацієнта з нейроваскулярним сифілісом на тлі ВІЛ-інфекції визначили 45 клітин/мл, 95 % із них – лімфоцити, а також підвищення білка [3]. В інших публікаціях повідомляється про наявність майже 200 лейкоцитів/мл, із них 90 % – лімфоцити, збільшення білка [2,13,15].

Лікування нейросифілісу однакове у ВІЛ-позитивних і негативних пацієнтів, передбачає курс бензилпеніциліну тривалістю від 10 до 14 днів [2]. За даними різних авторів, клінічні прояви ІМ, когнітивні й емоційні розлади на тлі терапії регресують [2,3]. Останніми роками для лікування нейросифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб рекомендований 10-денний курс цефтріаксону, який добре проходить через гематоенцефалічний бар'єр [15–18]. Повторні спинномозкові пункції роблять кожні 6 місяців до нормалізації ліквору. Антиагрегантна терапія та статини для вторинної профілактики інсульту є недостатньо вивченими при ВІЛ чи нейросифілісі, але можуть бути використані, коли немає протипоказань [2].

Отже, нейросифіліс як етіологічний чинник ІМ належить до патологій ЦНС, що відносно легко діагностується та піддається лікуванню, але не завжди береться до уваги [2].

Мета роботи

Вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування менінгovasкулярної форми сифілісу, що поєднана з ВІЛ-інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок менінгovasкулярної форми сифілісу на тлі ВІЛ-інфекції в чоловіка віком 55 років, описано діагностику та методи лікування.

Результати

Хворий П., 55 років, госпіталізований у неврологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні на по-

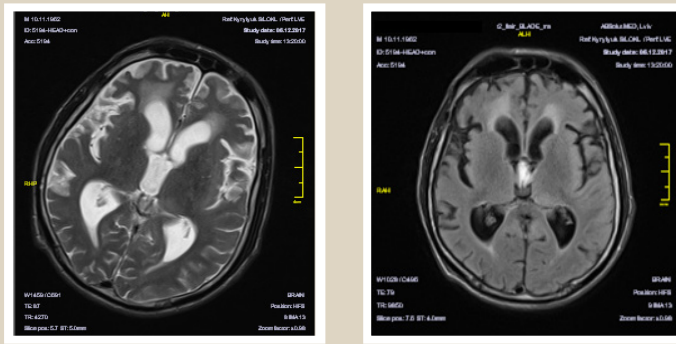


Рис. 1. МРТ головного мозку пацієнта з менінговаскулярною формою сифілісу, що поєднана з ВІЛ-інфекцією.

чатку грудня 2018 р. Скарги при надходженні у зв'язку з тяжкістю стану не висловлював. З анамнезу хвороби відомо, що 27.11.2018 р. мав субфебрильну температуру тіла, з приводу якої не лікувався та не обстежувався. 01.12.2018 р. тричі визначили тоніко-клонічні генералізовані епілептичні напади, виникла слабкість у правих кінцівках, з приводу чого госпіталізований у центральну районну лікарню за місцем проживання з діагнозом гостре порушення мозкового кровообігу. 03.12.2018 р. спостерігали генералізований тоніко-клонічний епілептичний напад, менінгеальні симптоми, субфебрильну температуру тіла, при цьому обсяг рухів у правих кінцівках збільшився. З підозрою на геморагічний інсульт пацієнт бригадою швидкої медичної допомоги переведений на лікування до неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Анамнез життя: матеріально-побутові умови життя задовільні, мешканець села, одружений, двоє дітей, не працює, протягом останніх півроку родичі відзначали порушення пам'яті, мислення та інтелекту.

Об'єктивно: на момент надходження стан тяжкий. Соматично: артеріальний тиск – 135/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 78/хв, частота дихання – 18/хв, дихання при аускультатії жорстке, температура тіла – 36,6 °С. Язик із білим нальотом. Неврологічний статус: свідомість порушена, сопор. За шкалою коми Глазго (ШКГ) – 13 балів, неврологічний дефіцит за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) – 17 балів. Очні щілини та зіниці D = S, реакція на світло збережена, рух очних яблук видимо збережений, лице дещо асиметричне, ковтання не порушене, язик по середній лінії. Афазія. Парез правих кінцівок – 3 бали. Патологічний рефлекс Бабінського справа. Тонус м'язів збережений, сухожилкові рефлекс D ≥ S. Чутливість та координацію визначити складно. Ригідність м'язів потилиці +3 см, симптом Керніга позитивний з обох боків. Сечовипускання порушене.

Лабораторні методи дослідження під час надходження: загальний аналіз крові (ЗАК) – лейкоцити $11,8 \times 10^9$ /л, біохімічний аналіз крові – глюкоза крові 8 ммоль/л, решта показників ЗАК, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі та коагулограми без суттєвих змін.

Під час госпіталізації виконали магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку: ішемія в басейні лівої середньої мозкової артерії (тім'яна ділянка) та лівої задньої мозкової артерії (таламічна зона); атрофічні

зміни півкуль головного мозку; енцефаломаліячне вогнище в білій речовині тім'яної ділянки правої півкулі головного мозку (Рис. 1).

Електрокардіограма – ритм синусовий, ознаки гіпертонічної хвороби. Під час ультразвукового дослідження внутрішніх органів спостерігали збільшення печінки на 3 см. Ультразвукове дослідження гілок дуги аорти показало ознаки атеросклерозу. На ЕХО КГ – зміни серця, характерні для гіпертонічної хвороби. Рентгенографія легень – ознаки пневмофіброзу.

Зважаючи на нетиповість клінічного перебігу ІМ, у перший день перебування в неврологічному відділенні припустили наявність інфекційного захворювання центральної нервової системи. Для уточнення діагнозу виконали люмбальну пункцію: спинномозкова рідина прозора, безколірна, витікала під нормальним тиском, цитоз – 39/мл, лімфоцити – 28/мл, нейтрофіли – 11/мл, глюкоза – 4,1 ммоль/л. На наступний день взяли аналізи крові на виявлення TORCH-інфекцій і борелій (імуноглобуліни G і M), антитіл до вірусу імунодефіциту людини. Кров і ліквор направили в лабораторію для виконання серологічних лабораторних тестів на виявлення антитіл до білої трепонеми. Результати аналізів: реакція зв'язування комплементу, реакція пасивної гемаглютинації, реакція імунофлуоресценції – +++++, антитіла до ВІЛ у крові – позитивні, IgG до борелій – 5,3.

Пацієнта консультував кардіолог, який діагностував гіпертонічну хворобу III ст., ст. 1, ризик 4 (дуже високий), СН I. Терапевт встановив хронічний бронхіт, фаза загострення, ДН 0–1 ст. Окуліст виявив ангіопатію сітківки обох очей.

Лікування почато з першого дня надходження пацієнта до неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна [спеціалізована] медична допомога, медична реабілітація)» № 602 [19], додатково призначили цефтріаксон 2 г на день, карбамазепін ретард 400 мг на день.

На тлі лікування в неврологічному відділенні стан пацієнта поліпшився. Перебував у свідомості (за шкалою коми Глазго 14–15 балів), інструкції виконував, але некритичний, неадекватний, дезорієнтований, періодично агресивний.

Протягом наступних днів перебування хворого консультували стоматолог, який діагностував кандидоз слизової язика (рекомендовано приймання флуконазолу), психолог – нейрокогнітивний розлад важкого ступеня з гностичними, праксичними та мнестичними порушеннями, психіатр – розлади психіки та поведінки внаслідок перенесеного інфаркту мозку з психотичними включеннями, психоорганічний синдром.

Після виявлення в пацієнта даних про сифіліс і ВІЛ-інфекцію венеролог встановив симптомний нейросифіліс (A52.1), а інфекціоніст центру СНІДу – В20.7 (хвороба, викликана ВІЛ із проявами множинних інфекцій), генералізований сифілітичний менінгіт, орофарингеальний кандидоз, CMV перивентрикуліт (рекомендовано антиретровірусну терапію). Фтизіатр виключив туберкульоз органів дихання.

Отже, встановили клінічний діагноз: Симптомний нейросифіліс, менінговаскулярна форма. Інфаркт мозку

в басейні лівих середньомозкової та задньомозкової артерій із правобічним геміпарезом. Хвороба, викликана ВІЛ із проявами множинних інфекцій, орофарингеальний кандидоз, CMV перивентрикуліт. Симптоматична епілепсія, великий нейрокогнітивний розлад і психо-органічний синдром. Гіпертонічна хвороба III ст., ст. 1, ризик 4 (дуже високий). СН I. Хронічний бронхіт, фаза загострення. ДН 0–1 ст.

Зважаючи на призначену раніше терапію цефтріаксоном, антибіотикотерапію продовжено до 10 днів. Хворий із поліпшенням стану виписаний для лікування надалі під спостереженням венеролога та інфекціоніста центру СНІДу.

На момент виписки: у свідомості, за шкалою коми Глазго 14–15 балів, неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS 5 балів, контакту доступний частково, інструкції виконував, некритичний, неадекватний, дезорієнтований, періодично агресивний, сила м'язів правих кінцівок 5 балів, патологічні рефлексивні та менингеальні симптоми відсутні, за шкалою Бартела 6 балів, за шкалою Ренкіна 3 бали.

Висновки

1. Визначення етіології ІМ забезпечує правильні підходи до терапії та вторинної профілактики. Пацієнти з ВІЛ-інфекцією схильні до цереброваскулярних захворювань внаслідок різноманітних етіологічних факторів.

2. Менинговаскулярна форма нейросифілісу може бути початковим проявом сифілісу у ВІЛ-позитивних і негативних осіб. Внаслідок зростання захворюваності на сифіліс, а також ко-інфекції з ВІЛ рекомендовано обстежувати на ВІЛ і сифіліс пацієнтів молодого віку з ІМ нез'ясованої етіології, за наявності незрозумілої неврологічної симптоматики та змін у спинномозковій рідині. Клінічні прояви нейроваскулярного сифілісу мають тенденцію до регресування на тлі специфічної антибіотикотерапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 23.07.2018

Відомості про авторів:

Кирилюк С. Я., канд. мед. наук, асистент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; лікар-невропатолог, КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна.

Негріч Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Саночкий Я. Є., канд. філос. наук, зав. відділу неврології, КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна.

Сведения об авторах:

Кирилюк С. Я., канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; врач-невропатолог, КУ ЛОР «Львовская областная клиническая больница», Украина.

Негріч Т. І., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Саночкий Я. Е., канд. филос. наук, зав. отделом неврологии, КУ ЛОР «Львовская областная клиническая больница», Украина.

Information about authors:

Kyryliuk S. Ya., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi; neuropathologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Nehrych T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine.

Sanotskyi Ya. Ye., MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Lviv Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Список літератури

- [1] Пашковский В. М. Дифференциальная диагностика подтипов ишемичного инсульта. *Практична ангіологія*. 2011. Спец. випуск. URL.: <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-395>
- [2] Kalimullah J., Hoe, Hui, Min R., Yen T.S., Singh, S.R. Ischemic Stroke in an HIV positive patient: an initial presentation of neurosyphilis. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2018. URL.: <https://doi.org/10.1155/2018/2410154>
- [3] Three episodes of brain stroke as a manifestation of neurosyphilis in an HIV-infected man / M. Inglot et al. *Acta Derm Venereol*. 2013. Vol. 93. Issue 2. P. 216–256.
- [4] Ischemic stroke as the initial manifestation of neurosyphilis in a young adult patient positive for human immunodeficiency virus / A. Numao et al. *European journal of case reports in internal medicine*. 2014. №1. doi: 10.12890/2014_000097
- [5] Родионов А.Н. Сифилис. Санкт Петербург : Питер. 2007. 320 с.
- [6] Marra C. M. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)*. 2015. Vol. 21(6 Neuroinfectious Disease). P. 1714–1728.
- [7] Knudsen R. P. Neurosyphilis Overview of Syphilis of the CNS. *Medscape*. 2017. – URL.: <https://emedicine.medscape.com/article/1169231-overview>
- [8] Case of Neurosyphilis Presented as Recurrent Stroke / A. Sudheer et al. *Oman Med J*. 2009. Vol. 24. Issue 2. P. 134–136.
- [9] Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients / L.-L. Liu et al. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012. Vol. 317. Issue 1–2. P. 35–39.
- [10] Abkur T. M., Ahmed G. S., Alfaki N. O., O'Connor M. Neurosyphilis presenting with a stroke-like syndrome. *BMJ Case Rep*. 2015. 2015. doi: 10.1136/bcr-2014-206988
- [11] Chen M.-H., Lin C.-C., Lin, T.-Y., Sung Y.-F. Neuro-syphilis, HIV infection and brainstem infarction. *Qjrm*. 2013. Vol. 106. Issue 11. P. 1039–1040. doi: 10.1093/qjmed/hct125
- [12] Bucher J. B., Golden M. R., Heald A. E., Marra C. M. Stroke in a patient with human immunodeficiency virus and syphilis treated with penicillin and antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2011. Vol. 38. Issue 5. P. 442–444. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ffa5d0
- [13] Masrouf S., Ellington K. Abdennadher M. Stroke as initial manifestation of neurosyphilis in an HIV positive patient. *Practical neurology* 2016. URL.: <http://practicalneurology.com/2016/05/stroke-as-initial-manifestation-of-neurosyphilis-in-an-hiv-positive-patient/>
- [14] Lachaud S., Suissa L., Mahagne M.H. Stroke, HIV and meningovascular syphilis: study of three cases. *Rev Neurol (Paris)*. 2010. Vol. 166. Issue 1. P. 76–82.
- [15] Chen T.-C., Wang J.-H., Tsai T.-C. Repeated episodes of acute stroke as manifestation of neurosyphilis in a well-controlled human immunodeficiency virus-infected patient. Successful treatment with ceftriaxone. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017. Vol. 116. Issue 9. P. 725–726. doi: 10.1016/j.jfma.2017.01.007
- [16] European guideline on the management of syphilis / M. Janier et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. Vol. 28. Issue 12. P. 1581–93. doi: 10.1111/jdv.12734
- [17] Marra C. M. Ceftriaxone as an alternative to penicillin for neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2000. URL.: <https://www.jwatch.org/id20000601000011/2000/06/01/ceftriaxone-alternative-penicillin-neurosyphilis>
- [18] Spornraft-Ragaller P., Abraham S., Lueck C., Meurer M. Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*. 2011. Vol. 16. Issue 2. P. 47–51.
- [19] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемичний інсульт (екстрена, первинна, вторинна [спеціалізована] медична допомога, медична реабілітація)»: затверджено наказом МОЗ України від 03.08.2012 р. №602 URL.: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf

References

- [1] Pashkovskiy, V. M. (2011). Dyferentsiina diahnozyka pidtypiv ishemichnoho insultu. [Differential diagnosis of ischemic stroke subtypes]. *Praktychna anhiolohiia*, Special output. Retrieved from <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-395> [in Ukrainian].
- [2] Kalimullah, J., Hoe, Hui, Min, R., Yen, T. S., & Singh, S. R. (2018). Ischemic Stroke in an HIV Positive Patient: An Initial Presentation of Neurosyphilis. *Case Reports in Neurological Medicine*. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2018/2410154>
- [3] Inglot, M., Szymanek, A., Szymczak, A., Rymer, W., Pawlowski, T., Pacan, P., Szepietowski, J. C. (2013). Three Episodes of Brain Stroke as a Manifestation of Neurosyphilis in an HIV-infected Man. *Acta Derm Venereol*, 93(2), 216–256. doi: 10.2340/00015555-1482
- [4] Numao, A., Suzuki, K., Takekawa, H., Nakamura, T., Iwanami, H., Izawa, N., et al. (2014). Ischemic Stroke as the Initial Manifestation of Neurosyphilis in a Young Adult Patient Positive for Human Immunodeficiency virus. *EJCRIM*, 1. doi: 10.12890/2014_000097
- [5] Rodionov, A. N. (2007). *Syphilis [Syphilis]*. Saint Petersburg : Piter. [in Russian].
- [6] Marra, C. M. (2015). Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)*, 21(6 Neuroinfectious Disease), 1714–28. doi: 10.1212/CON.0000000000000250
- [7] Knudsen, R. P. (2017). Neurosyphilis. Overview of Syphilis of the CNS. *Medscape*. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/1169231-overview>
- [8] Sudheer, A., Mammen, V., Noor, El A., Ganesa, V. S., & Marai, A. (2009). Case of Neurosyphilis Presented as Recurrent Stroke. *Oman Med J*, 24(2), 134–136. doi: 10.5001/omj.2009.29
- [9] Liu, L. -L., Zheng, W. H., Tong, M. L., Liu, G. L., Zhang, H. L., Fu, Z. G., et al. (2012). Ischemic Stroke as a Primary Symptom of Neurosyphilis among HIV-negative Emergency Patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 317(1–2), 35–39. doi: 10.1016/j.jns.2012.03.003
- [10] Abkur, T. M., Ahmed, G. S., Alfaki, N. O., & O'Connor, M. (2015). Neurosyphilis presenting with a stroke-like syndrome. *BMJ Case Rep.*, 2015. doi: 10.1136/bcr-2014-206988
- [11] Chen, M. -H., Lin, C. -C., Lin, T. -Y., & Sung Y.-F. (2013). Neuro-syphilis, HIV Infection and Brainstem Infarction. *Qjm*, 106(11), 1039–040. doi: 10.1093/qjmed/hct125
- [12] Bucher, J. B., Golden, M. R., Heald, A. E., & Marra, C. M. (2011). Stroke in a patient with human immunodeficiency virus and syphilis treated with penicillin and antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*, 38(5), 442–444. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ffa5d0
- [13] Masrouf, S., Ellington, K., & Abdennadher, M. (2016). Stroke as Initial Manifestation of Neurosyphilis in an HIV Positive Patient. Retrieved from <http://practicalneurology.com/2016/05/stroke-as-initial-manifestation-of-neurosyphilis-in-an-hiv-positive-patient/>
- [14] Lachaud, S., Suissa, L., & Mahagne, M. H. (2010). Stroke, HIV and meningovascular syphilis: study of three cases. *Rev Neurol (Paris)*, 166(1), 76–82.
- [15] Chen, T.-C., Wang, J. -H., & Tsai, T. C. (2017). Repeated episodes of acute stroke as manifestation of neurosyphilis in a well-controlled human immunodeficiency virus-infected patient. Successful treatment with ceftriaxone. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(9), 725–726. doi: 10.1016/j.jfma.2017.01.007
- [16] Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., Unemo, M., Tiplica, G. S., Potočník, M., et al. (2014). European Guideline on the Management of Syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(12), 1581–93. doi: 10.1111/jdv.12734
- [17] Marra, C. M. (2000). Ceftriaxone as an Alternative to Penicillin for Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. Retrieved from <https://www.jwatch.org/id200006010000011/2000/06/01/ceftriaxone-alternative-penicillin-neurosyphilis>
- [18] Spornraft-Ragaller, P., Abraham, S., Lueck, C., & Meurer, M. (2011). Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*, 16(2), 47–51. doi: 10.1186/2047-783X-16-2-47
- [19] (2012). Unificovanui klinichnui protocol medychnoi dopomogu «Ishemichnyi insylyt (extrena, pervunna, vtorunna [specializovana] meduchna dopomoga, medychna rehabilitacia) [Unified clinical protocol for medical aid «Ischemic stroke (emergency, primary, secondary [specialized] medical aid, medical rehabilitation)»]. Retrieved from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpm.pdf [in Ukrainian].