

# Запорожский медицинский журнал



Том 21, № 5(116), сентябрь – октябрь 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)  
акад. 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)  
акад. 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, акад. 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)  
акад. 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)  
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)  
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)  
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

## Editorial Board

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

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)  
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)  
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)  
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)  
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)  
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)  
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)  
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)  
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)  
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)  
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)  
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)  
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)  
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)  
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)  
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)  
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)  
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)  
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)  
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)  
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)  
N.H. 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 № 2 от 17.09.2019  
Подписан в печать  
20.09.2019 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. № 9/19.

## Zaporozhye Medical Journal

Volume 21 No. 5 September – October 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

### Сиволап В. Д., Капшитар Н. І.

Короткотривалий і віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

### Чернюк С. В.

Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит

### Сиволап В. В., Новіков Є. В.

Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

### Резніченко Н. Ю.

Порівняльне дослідження ефективності антигістамінних препаратів у лікуванні хворих на atopічний дерматит

### Козьолкін О. А., Мєдведькова С. О., Ляхова І. М., Малахова С. М., Лісова О. О., Черепок О. О.

Комплексне лікування хворих на вертебральні торакалгії з застосуванням мануальної терапії та фізичної реабілітації

### Кутовой А. Б., Жмуренко Э. В., Шкура М. Н., Крячкова Л. В.

Субтотальные адrenaлэктомии в лечении доброкачественных образований надпочечников

### Сірко А. Г., Сук В. М., Сердюк В. М., Скріпник О. Ф.

Вплив декомпресивної кранієктомії на внутрішньочерепний тиск у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою

### Швец А. В., Кіх А. Ю., Лук'ячук І. А.

Особенности восстановления постконтузионной симптоматики після черепно-мозкової травми у військовослужбовців

### Пітько В. А., Щербаків А. Ю., Логінова О. О., Сініло Н. М., Кучков В. М., Черкашина Я. О., Павлов І. В.

Культиування ембріонів в одноступеневих і послідовних середовищах: вплив на морфологію та імплантаційний потенціал бластоцист

### Остафійчук С. О.

Вивчення асоціації Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з ризиком розвитку акушерських ускладнень

### Абатуров О. Є., Бабич В. Л.

Взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК та особливостями клінічного перебігу функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

### Гайструк Н. А., Гайструк А. Н., Мельник А. В., Дубас Л. Г., Льовкіна О. Л.

Патогенетична роль дефіциту вітаміну D та імунозапальних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям

## Original research

### 568 Syvolap V. D., Kapshytar N. I.

Short-term and long-term prognosis in patients with Q-myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia

### 576 Cherniuk S. V.

Dynamic changes of heart structural and functional condition in patients with acute myocarditis

### 582 Syvolap V. V., Novikov Ye. V.

Electrical properties of the myocardium in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism

### 590 Reznichenko N. Yu.

Comparative study of the effectiveness of antihistamine preparations in the treatment of patients with atopic dermatitis

### 595 Koziolkin O. A., Miedvedkova S. O., Liakhova I. M., Malakhova S. M., Lisova O. O., Cherepok O. O.

Complex treatment of patients with vertebral thoracalgia using manual therapy and physical rehabilitation

### 602 Kutovyi O. B., Zhmurenko E. V., Shkura M. M., Kriachkova L. V.

Subtotal adrenalectomy in the treatment of benign adrenal neoplasms

### 610 Sirko A. H., Suk V. M., Serdiuk V. M., Skripnik O. F.

The influence of decompressive craniectomy on intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury

### 618 Shvets A. V., Kikh A. Yu., Lukianchuk I. A.

Features of postconcussion symptoms recovery after traumatic brain injury among military personnel

### 625 Pitko V. A., Shcherbakov A. Yu., Lohinova O. O., Sinilo N. M., Kuchkov V. M., Cherkashyna Ya. O., Pavlov I. V.

Embryo culture in step single and sequential media: influence on morphology and implantation potential of blastocysts

### 631 Ostafiichuk S. O.

Assessment of association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with the risk of obstetric complications

### 638 Abaturov O. Ye., Babych V. L.

Relationship between the expression level of microRNA and the features of clinical course of the gallbladder and Oddi's sphincter functional disorders in children

### 645 Hastruk N. A., Hastruk A. N., Melnyk A. V., Dubas L. H., Lovkina O. L.

Pathogenetic role of vitamin D deficiency and immune-inflammatory disorders in development of fetal distress in pregnant women with chronic hydramnion

## Оригинальные исследования

**Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О., Ахтирський В. В.**

Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

**Хоміцький М. Є.**

Клініко-психопатологічна характеристика ремісій шизоафективного розладу в контексті постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій (клініко-етологічний аспект)

**Дорофєєва О. Є., Яримбаш К. С.**

Особливості функціонального стану спортсменів Masters в умовах тренувальної та змагальної діяльності

## Обзоры

**Михалюк Є. Л., Сиволап В. В.**

Особливості електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Повідомлення II (огляд літератури)

**Лизогуб В. Г., Крамарьова В. Н., Мельничук І. О.**

Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

**Філімонов Р. В., Філімонова І. В., Кобеляцький Ю. Ю.**

Питання анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи

**Романенко О. Г., Григоренко Л. В., Комський М. П., Срібник П. Л., Сіньковська О. О.**

Утворення оксиду азоту при метаболізмі нітратів у порожнині рота

**Разнатовська О. М., Шальмін О. С.**

Особливості перебігу вагітності в жінок, які хворі на хіміорезистентний туберкульоз (огляд літератури)

**Рябоконт Ю. Ю., Білокобила С. О., Рябоконт О. В.**

Сучасний перебіг кору в дорослих (огляд літератури)

**Волошин Ю. О., Марцеляк О. В., Янчук А. О.**

Омбудсмен із питань охорони здоров'я як фактор гарантування прав людини в умовах медичної реформи в Україні

## Original research

**650 Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O., Akhtyrskiy V. V.**

Condition of nasopharynx contamination in children with chronic tonsillitis and gastroesophageal reflux disease

**656 Khomitskyi M. Ye.**

Clinico-psychological characteristics of schizoaffective disorder remission in the context of pathopersonological transformations in the post-manifestation period (a clinical-ethological aspect)

**662 Dorofieieva O. Ye., Yarymbash K. S.**

The features of functional state of masters athletes in training and competitive activities

## Review

**667 Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V.**

Electrocardiographic features in people involved in sports. Report II (A literature review)

**672 Lyzohub V. H., Kramarova V. N., Melnychuk I. O.**

Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis

**679 Filimonov R. V., Filimonova I. V., Kobeliatskiy Yu. Yu.**

Anesthetic management of surgical interventions in patients with diabetic foot syndrome

**685 Romanenko Ye. H., Hryhorenko L. V., Komskiy M. P., Sribnyk P. L., Sinkovska O. O.**

Nitric oxide formation in the metabolism of nitrates in the oral cavity

**691 Raznatovska O. M., Shalmin O. S.**

Features of pregnancy course in women with chemoresistant tuberculosis (a literature review)

**697 Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V.**

Current course of measles in adults (a literature review)

**702 Voloshyn Yu. O., Martseliak O. V., Yanchuk A. O.**

Ombudsman on health protection as a factor of guarantee of human rights in conditions of medical reform in Ukraine

## Короткотривалий і віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

В. Д. Сиволап<sup>A,E,F</sup>, Н. І. Капшитар<sup>\*B,C,D</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

### Ключові слова:

Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, гіперглікемія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568–575

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179403

\*E-mail: stonataliya@gmail.com

**Мета роботи** – вивчити короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ), що ускладнений гострою серцевою недостатністю (ГСН) на тлі гіперглікемії (ГГ).

**Матеріали та методи.** Залучили 108 хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ. Медіана віку – 67 (60; 78) років, чоловіки – 55,5 %. За допомогою методу множинних оцінок Каплана–Мейєра та моделі пропорційних ризиків Кокса оцінили вплив ГГ при шпиталізації, віку хворих і терапії Q-ІМ на відносний ризик (ВР) госпітальної летальності, річної смертності, повторної шпиталізації та сумарної кумулятивної кінцевої точки (ККТ).

**Результати.** Рівень ГГ при шпиталізації >10,3 ммоль/л вірогідно підвищував ВР настання сумарної ККТ у 2,1 раза (ДІ 1,1960–3,6012; p = 0,009); >9,0 ммоль/л збільшував ВР шпитальної летальності у 5,78 раза (ВР 1,109, ДІ 1,322–25,293; p = 0,02) та річної смертності у 4,75 раза (ДІ 1,64–13,74; p = 0,004). Пацієнти старші за 67 років мали вищий ВР смерті впродовж року на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048–1,0810; p = 0,03). СТЛТ зменшувала ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984–0,7590; p = 0,01), β-блокатори на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310–0,7380; p = 0,002), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДІ 0,2749–0,9288; p = 0,03). Призначення еплеренону зменшувало ВР сумарної ККТ порівняно з β-блокатором (ВР 0,26, ДІ 0,1001–0,6706; p = 0,006). Хворі, які отримували АМР у дозі 50 мг, мали у 2,9 раза (ДІ 1,0332–8,3100; p = 0,04) вищий ВР досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг. Призначення інотропів збільшувало ВР сумарної ККТ у 3,1 раза (ДІ 1,7495–5,4981; p < 0,0001), шпитальної летальності у 7,1 раза (ДІ 2,6–19,3; p = 0,0001), смерті протягом року в 4,68 раза (ДІ 2,19–10,01; p = 0,001). Вірогідно знижували ризик шпитальної летальності β-блокатори (ВР 0,15, ДІ 0,05–0,41; p = 0,0003) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,25, ДІ 0,09–0,67; p = 0,006). Крім того, β-блокатори (ВР 0,25, ДІ 0,1172–0,5380; p = 0,0004) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,34, ДІ 0,16–0,73; p = 0,006) знижували ризик річної смертності. СТЛТ і середні підтримувальні дози статинів вірогідно підвищували виживаність на госпітальному етапі та протягом року. Ризик повторної шпиталізації знижував призначення АМР (ВР 0,4, ДІ 0,18–0,91; p = 0,03), особливо еплеренону (ВР 0,17, ДІ 0,04–0,76; p = 0,02).

**Висновки.** Рівень ГГ при шпиталізації >9 ммоль/л вірогідно підвищує ризик шпитальної летальності та смерті протягом року у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН, а більше ніж 10,3 ммоль/л – ризик досягнення сумарної ККТ. Вік хворих старше за 67 років вірогідно підвищує ризик річної смертності. Проведення СТЛТ і включення до фармакотерапії β-блокаторів знижує ризик шпитальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ. Наявність у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН і ГГ клінічних станів, які потребують призначення засобів інотропної підтримки, збільшує відносний ризик летальності, річної смертності та сумарної ККТ. Знижує ризик шпитальної летальності та річної смертності призначення препаратів із груп іАПФ або БРА, а також статинів у середніх підтримувальних дозах. Включення до фармакотерапії Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів знижує ризик досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації. Призначення АМР у дозі 50 мг підвищувало ризик досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг, а еплеренон мав переваги над спіронолактоном.

### Ключевые слова:

Q-инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, гипергликемия, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568–575

## Краткосрочный и отдаленный прогноз у больных Q-инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью на фоне гипергликемии

В. Д. Сиволап, Н. И. Капшитар

**Цель работы** – изучить краткосрочный и отдаленный прогноз у больных Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН) на фоне гипергликемии (ГГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 108 больных Q-ИМ, осложненным ОСН на фоне ГГ. Медиана возраста 67 (60; 78) лет, мужчины – 55,5 %. С помощью метода множественных оценок Каплана–Мейєра и модели пропорциональных рисков Кокса оценено влияние ГГ при госпитализации, возраста больных и терапии Q-ИМ на относительный риск (ОР) госпитальной летальности, годичной смертности, повторной госпитализации и суммарной кумулятивной конечной точки (ККТ).

**Результаты.** Уровень ГГ при госпитализации >10,3 ммоль/л достоверно повышал ОР наступления суммарной ККТ в 2,1 раза (ДИ 1,1960–3,6012; p = 0,009); >9,0 ммоль/л увеличивал ОР госпитальной летальности в 5,78 раза (ВР 1,109, ДИ 1,322–25,293; p = 0,02) и годичной смертности в 4,75 раза (ДИ 1,64–13,74; p = 0,004). Пациенты старше 67 лет имели больший ОР смерти в течение года на 4 % (ВР 1,042, ДИ 1,0048–1,0810; p = 0,03). СТЛТ уменьшала ОР достижения суммарной ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДИ 0,0984–0,7590; p = 0,01), β-блокаторы на 60 % (ВР 0,40, ДИ 0,2310–0,7380; p = 0,002), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДИ 0,2749–0,9288, p = 0,03). Назначение еплеренона уменьшало ОР суммарной ККТ по

сравнению со спиронолактоном (ОР 0,26, ДИ 0,1001–0,6706,  $p = 0,006$ ). Больные, получавшие АМР в дозе 50 мг, имели в 2,9 раза (ДИ 1,0332–8,3100;  $p = 0,04$ ) больший ОР достижения суммарной ККТ по сравнению с дозой 25 мг. Назначение инотропов увеличивало ОР суммарной ККТ в 3,1 раза (ДИ 1,7495–5,4981;  $p < 0,0001$ ), госпитальной летальности в 7,1 раза (ДИ 2,6–19,3;  $p = 0,0001$ ), смерти в течение года в 4,68 раза (ДИ 2,19–10,01;  $p = 0,001$ ). Достоверно снижали риск госпитальной летальности  $\beta$ -блокаторы (ВР 0,15, ДИ 0,05–0,41;  $p = 0,0003$ ) и препараты из групп иАПФ или БРА (ВР 0,25, ДИ 0,09–0,67;  $p = 0,006$ ). Кроме того,  $\beta$ -блокаторы (ВР 0,25, ДИ 0,1172–0,5380;  $p = 0,0004$ ) и препараты из групп иАПФ или БРА (ВР 0,34, ДИ 0,16–0,73;  $p = 0,006$ ) снижали риск годичной смертности. СТЛТ и средние поддерживающие дозы статинов достоверно повышали выживаемость на госпитальном этапе и в течение года. Риск повторной госпитализации уменьшался при назначении АМР (ВР 0,4, ДИ 0,18–0,91;  $p = 0,03$ ), в особенности эплеренона (ВР 0,17, ДИ 0,04–0,76;  $p = 0,02$ ).

**Выводы.** Уровень ГГ при госпитализации  $>9$  ммоль/л достоверно повышает риск госпитальной летальности и смерти в течение года у больных Q-ИМ, осложненным ОСН, а более 10,3 ммоль/л – риск достижения суммарной ККТ. Возраст больных старше 67 лет достоверно повышает риск годичной смертности. Проведение СТЛТ и включение в фармакотерапию  $\beta$ -блокаторов снижает риск госпитальной летальности, годичной смертности, достижения суммарной ККТ. Развитие у больных ОИМ, осложненным ОСН и ГГ, клинических состояний, требующих назначения средств инотропной поддержки, увеличивает относительный риск летальности, годичной смертности, суммарной ККТ. Снижает риск госпитальной летальности и годичной смертности назначение препаратов из групп иАПФ или БРА, а также статинов в средних поддерживающих дозах. Включение в фармакотерапию Q-ИМ, осложненного ОСН на фоне ГГ, АМР снижает риск достижения суммарной ККТ и повторной госпитализации. Назначение АМР в дозе 50 мг повышало риск достижения суммарной ККТ по сравнению с дозой 25 мг, а эплеренон имел преимущества над спиронолактоном.

## Short-term and long-term prognosis in patients with Q-myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia

V. D. Syvolap, N. I. Kapshytar

**The aim** was to study the short-term and long-term prognosis in patients with Q-myocardial infarction (Q-MI) complicated by acute heart failure (AHF) with hyperglycemia (HG).

**Materials and methods.** In total, 108 patients with Q-MI complicated by AHF with HG were examined. The mean age was 67 (60; 78) years, male – 55.5 %. Using the Kaplan-Meier method of multiple assessments and the Cox proportional risk model, the effects of HG on admission, patients' age and Q-MI therapy on the relative risk (RR) of in-hospital mortality, one-year mortality, re-hospitalization and total cumulative endpoint (CE) were estimated.

**Results.** The level of HG on admission  $>10.3$  mmol / l significantly increased the RR of total CE by 2.1 times (CI 1.1960–3.6012,  $P = 0.009$ );  $>9.0$  mmol / l increased the RR of in-hospital mortality by 5.78 times (BP 1.109, CI 1.322–25.293,  $P = 0.02$ ) and one-year mortality by 4.75 times (CI 1.64–13.74,  $P = 0.004$ ). Patients older than 67 years had a higher RR of death within one year by 4 % (1.042 BP, CI 1.0048–1.0810,  $P = 0.03$ ). Systemic thrombolytic therapy (STLT) reduced the RR of achieving total CE by 73 % (BP 0.27, CI 0.0984–0.7590,  $P = 0.01$ ),  $\beta$ -blockers by 60 % (BP 0.40, CI 0.2310–0.7380,  $p = 0.002$ ) and AMR – by 49 % (BP 0.51 CI 0.2749–0.9288,  $P = 0.03$ ). The use of eplerenone reduced the RR of total CE compared with spironolactone (OR 0.26, CI 0.1001–0.6706,  $P = 0.006$ ). Patients who received AMR at a dose of 50 mg had a 2.9-fold (CI 1.0332–8.3100,  $P = 0.04$ ) higher RR to achieve total CE compared with a dose of 25 mg. Using of inotropes increased the RR of total CE by 3.1 times (CI 1.7495–5.4981,  $P < 0.0001$ ), in-hospital mortality by 7.1 times (CI 2.6–19.3,  $P = 0.0001$ ), death within a year by 4.68 times (CI 2.19–10.01,  $P = 0.001$ ).  $\beta$ -blockers and drugs of ACE inhibitors or ARBs groups significantly lowered the risk of in-hospital mortality (BP 0.15, CI 0.05–0.41,  $P = 0.0003$ ) and (BP 0.25, CI 0.09–0.67,  $P = 0.006$ ), respectively. Furthermore,  $\beta$ -blockers (BP 0.25, CI 0.1172–0.5380,  $P = 0.0004$ ) and drugs of ACE inhibitors or ARBs groups (BP 0.34, CI 0.16–0.73,  $P = 0.006$ ) reduced the risk of one-year mortality. STLT and maintaining doses of statins significantly increased survival at the hospital stage and throughout the year. The risk of re-hospitalization was reduced with AMR administration (BP 0.4, CI 0.18–0.91,  $P = 0.03$ ), especially eplerenone (BP 0.17, CI 0.04–0.76,  $P = 0.02$ ).

**Conclusions.** HG levels on admission  $>9$  mmol/l significantly increases the risk of in-hospital mortality and death within one year in patients with Q-MI, complicated by AHF, and over 10.3 mmol / l – the risk of achieving total CE. The age of patients older than 67 years significantly increases the RR of one-year mortality. STLT and pharmacotherapy including  $\beta$ -blockers reduces the risk of in-hospital mortality, one-year mortality and achieve total CE. The development of clinical conditions requiring the use of inotropic support in patients with AMI complicated by AHF and HG increases the relative risk of in-hospital mortality, one-year mortality and total CE. Using the drugs of ACE inhibitors or ARBs groups and statins at average maintaining doses reduces the risk of in-hospital mortality and one-year mortality. The pharmacotherapy of Q-MI complicated by AHF with HG including AMR decreases the risk of achieving total CE and re-hospitalization. The use of AMR at a dose of 50 mg compared with a dose of 25 mg increases the risk of achieving total CE, and eplerenone has advantages over spironolactone.

**Key words:**  
myocardial infarction,  
heart failure,  
hyperglycemia,  
prognosis.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (5), 568–575

В Україні щорічно реєструється майже 40 тисяч випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [1]. Госпітальна летальність у хворих на ГІМ становить майже 7 %, а річна смертність – 12 % [2]. Найбільш поширеним і вагомим чинником ризику смертності у хворих на ГІМ залишається гостра серцева недостатність (ГСН), що ускладнює перебіг ГІМ у 30 % хворих і збільшує шпитальну летальність до 12 % [3]. За наявності ГСН у хворих на ГІМ ризик серцево-судинної смерті впродовж першого

року збільшується на 11,0 %, а у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка – вдвічі [4]. Фактором, що обтяжує перебіг ГІМ, є гіперглікемія (ГГ) при шпиталізації, яка реєструється у 41 % пацієнтів і в 44 % осіб, які хворі на ГСН [5]. ГГ при шпиталізації пов'язана зі збільшенням смертності хворих на ГІМ незалежно від наявності порушень вуглеводного обміну в анамнезі [6]. Підвищення ефективності терапії Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, потребує вивчення.

## Мета роботи

Вивчити короткотривалий і віддалений прогноз у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ у відділенні інтенсивної терапії для лікування пацієнтів із гострою коронарною недостатністю та інфарктному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Дизайн дослідження узгоджений із локальним етичним комітетом (протокол № 9 від 07.12.2016 р.) з висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики.

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучили 108 осіб, які хворі на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації. Медіана віку – 67 (60; 78) років, чоловіки – 55,5 % (60 осіб). Діагноз гострий Q-ІМ і ГСН встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними (ензимологічними) критеріями, згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [7]. Клас ГСН визначали за класифікацією Killip–Kimbal [8] Killip I – 27 % (n = 29), Killip II – 42 % (n = 46), Killip III – 31 % (n = 33). Згідно з консенсусом Американської асоціації ендокринологів (ААЕ) та Американської діабетичної асоціації (АДА), ГГ при шпиталізації вважали будь-яке підвищення рівня глюкози венозної крові понад 7,8 ммоль/л [9]. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу в анамнезі мали 21 % (n = 23) пацієнтів. У 79 % (n = 85) хворих до моменту шпиталізації з приводу ГІМ не було жодних порушень вуглеводного обміну. Після їх дообстеження в 40 % (n = 34) діагностували стресову ГГ, у 31 % (n = 26) – порушення толерантності до глюкози (ПТГ), у 23 % (n = 25) – уперше виявлений (ВВ) ЦД 2 типу. Пацієнти отримували терапію згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний прото-

кол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», що включала нітрати, наркотичні анальгетики, оксигенотерапію за потребою, гепарини (зокрема низькомолекулярні – НМГ), дезагреганти (аспірин, клопідогрель), бета-адреноблокатори (за відсутності протипоказань), інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), статини, петлеві діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) та інотропні засоби (дофамін, левосимендан) за наявності показань. На догоспітальному етапі всі хворі отримали навантажувальні дози аспірину 300 мг, клопідогрелю 300 мг і статинів (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг) із дальшим переходом на підтримувальну дозу. Системну тромболітичну терапію (СТЛТ) здійснили за умови відсутності протипоказань на догоспітальному етапі або при надходженні хворого у стаціонар до 12 годин від початку захворювання.

Як тверді кумулятивні кінцеві точки (ККТ) розглядали госпітальну летальність і річну смертність, а сурогатних ККТ – повторну госпіталізацію протягом року після підписання інформованої згоди через декомпенсацію хронічної серцевої недостатності, повторний нефатальний ГІМ. Сумарна кінцева точка поєднувала всі чотири ККТ.

Загальна характеристика фармакотерапії хворих – у таблиці 1.

Статистичний аналіз виконали з застосуванням пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Розрахували відносний ризик шпитальної летальності, річної смертності, повторної шпиталізації та сумарної кумулятивної кінцевої точки (ККТ). Дані наведені у вигляді відносного ризику та довірчих інтервалів (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності біомаркера) використовували ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейєра та модель пропорційних ризиків Кокса. Для порівняння виживаності у групах застосували Log-rank test. Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1.** Характеристика фармакотерапії Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, у хворих, яких обстежили

| Показник, одиниці вимірювання            | Хворі на Q-ІМ із ГГ при шпиталізації (n = 108) |
|--|--|
| Тромболітична терапія, % (n)             | 19 (21)  |
| Нефракційовані гепарини, % (n)           | 14 (16)  |
| Низькомолекулярні гепарини, % (n)        | 85 (92)  |
| Аспірин, % (n)                           | 94 (102)                                       |
| Клопідогрель, % (n)                      | 98 (106)                                       |
| Нітрати в/в, % (n)                       | 86 (93)  |
| Бета-адреноблокатори, % (n)              | 70 (76)  |
| ІАПФ, % (n)                              | 50 (55)  |
| Блокатори рецепторів АТ II, % (n)        | 15 (17)  |
| Інотропні засоби, % (n)                  | 24 (26)  |
| Статини, % (n)                           | 99 (107)                                       |
| Аторвастатин/розувастатин, % (n)         | 47 (50) / 53 (57)                              |
| Петлеві діуретики в/в, % (n)             | 82 (89)  |
| Петлеві діуретики per os, % (n)          | 85 (92)  |
| Селективний АМР (еплеренон), % (n)       | 30 (33)  |
| Неселективний АМР (спіронолактон), % (n) | 49 (53)  |

## Результати

Аналіз спостереження протягом року показав: сумарної ККТ досяг 51 хворий (47 %), серед них смерть через кардіальні причини впродовж року настала у 28 (26 %) осіб (на госпітальному етапі – 17 (16 %) осіб), повторний нефатальний інфаркт міокарда – 3 (3 %) особи, повторна госпіталізація через декомпенсацію ХСН – 28 осіб (26 %).

### Вплив ГГ на сумарну ККТ

За результатами ROC-аналізу, рівень ГГ при шпиталізації вищий за 10,3 ммоль/л (ДІ 0,521 – 0,711, площа під ROC кривою – 0,620,  $p = 0,027$ , чутливість – 52,9 %, специфічність – 70,2 %), вірогідно збільшував відносний ризик (ВР) настання сумарної ККТ у 2,1 раза (ДІ 1,1960–3,6012;  $p = 0,009$ ). Результати аналізу виживаності Каплана–Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ залежно від отриманої точки розподілу ГГ наведені на рис. 1 (Log-rank test  $p = 0,01$ ).

### Вплив фармакоterapiї на сумарну ККТ

СТЛТ у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, при шпиталізації зменшувала ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984–0,759;  $p = 0,01$ ),  $\beta$ -блокатори на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310–0,7380;  $p = 0,002$ ), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДІ 0,2749–0,9288;  $p = 0,03$ ). Призначення селективних АМР (еплеренон) мало перевагу над неселективними (спіронолактон) – ВР 0,26 (ДІ 0,1001–0,6706;  $p = 0,006$ ). Хворі, які отримували АМР у дозі 50 мг, мали у 2,9 раза (ДІ 1,0332–8,3100;  $p = 0,04$ ) вищий ВР досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг. Частіше досягали сумарної ККТ хворі, які одержували інотропні засоби. ВР у них збільшувався у 3,1 раза (ДІ 1,7495–5,4981;  $p < 0,0001$ ).

Призначення нітратів, іАПФ або БРА, петлевих діуретиків, статинів незалежно від добової дози вірогідно не впливало на ризик досягнення сумарної ККТ.

### Вплив ГГ на шпитальну летальність

Рівень глікемії вірогідно впливав на відносний ризик шпитальної летальності. За результатами ROC-аналізу, пороговий рівень глікемії становив 9,0 ммоль/л (ДІ 0,576–0,760, площа під ROC кривою 0,673;  $p = 0,02$ , чутливість 88,2 %, специфічність 47,3 %). При рівні глікемії  $>9,0$  ммоль/л ВР шпитальної летальності збільшувався в 5,78 раза (ВР 1,109, ДІ 1,322–25,293;  $p = 0,02$ ).

### Вплив фармакоterapiї на шпитальну летальність

Вірогідно знижували ризик шпитальної летальності  $\beta$ -блокатори (ВР 0,15, ДІ 0,05–0,41;  $p = 0,0003$  (рис. 2)) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,25, ДІ 0,09–0,67,  $p = 0,006$ ). За результатами аналізу Каплана-Мейєра, кращу виживаність на госпітальному етапі зареєстрували у хворих після проведення СТЛТ (Log-rank test  $p = 0,03$ ) та в пацієнтів, які отримували середні підтримувальні дози статинів порівняно з низькими (Log-rank test  $p = 0,04$ ). Призначення інотропних засобів підвищувало ВР шпитальної летальності (ВР 7,1, ДІ 2,6–19,3;  $p = 0,0001$ ).

### Вплив фармакоterapiї на смертність протягом року

За допомогою ROC-аналізу визначили точку розподілу для рівня глікемії, що вірогідно впливає на ризик смертності протягом одного року. З чутливістю 85,2 % і специфічністю 50,6 % рівень глікемії  $>9,0$  ммоль/л (ДІ 0,606–0,786, площа під ROC кривою 0,701;  $p = 0,0002$ ) підвищує ВР смерті від кардіальних причин у 4,75 раза (ДІ 1,64–13,74;  $p = 0,004$ ).

Вірогідно впливав на ризик смерті протягом року також і вік хворих. Пацієнти старші за 67 років (ДІ 0,528–0,719, площа під ROC кривою 0,627;  $p = 0,04$ , чутливість 73,1 %, специфічність 59,3 %) мали більший ВР смерті протягом року на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048–1,0810;  $p = 0,03$ ).

Вірогідно знижувало ризик річної смертності включення до фармакоterapiї  $\beta$ -блокаторів (рис. 3) – на 75 % (ВР 0,25, ДІ 0,1172–0,5380;  $p = 0,0004$ ) та препаратів із груп іАПФ або БРА на 66 % (ВР 0,34, ДІ 0,16–0,73;  $p = 0,006$ ). За результатами аналізу Каплана-Мейєра, кращу виживаність мали хворі, які отримували статини в середніх підтримувальних дозах, порівняно з низькими (Log-rank test  $p = 0,03$ ) та пацієнти після СТЛТ (Log-rank test  $p = 0,005$ ). Призначення інотропних засобів підвищувало ризик смерті протягом року (ВР 4,68, ДІ 2,19–10,01;  $p = 0,001$ ).

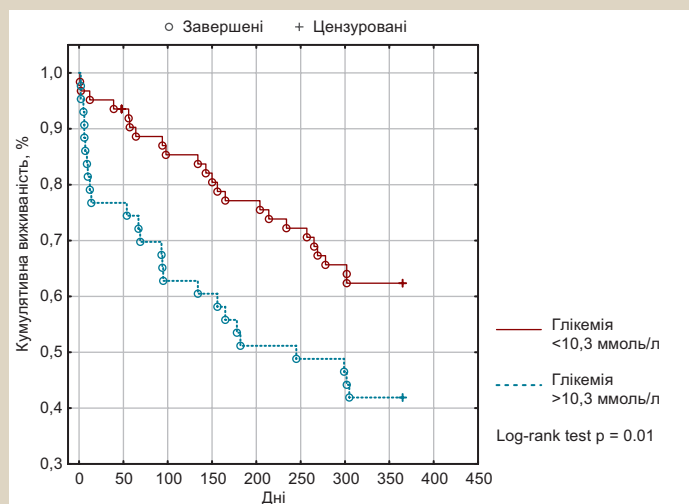


Рис. 1. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від точки розподілу глікемії.

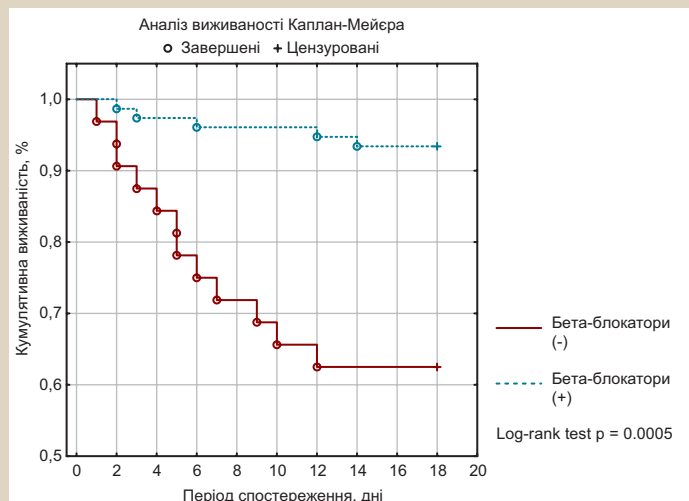


Рис. 2. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо шпитальної летальності у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від терапії  $\beta$ -блокаторами.

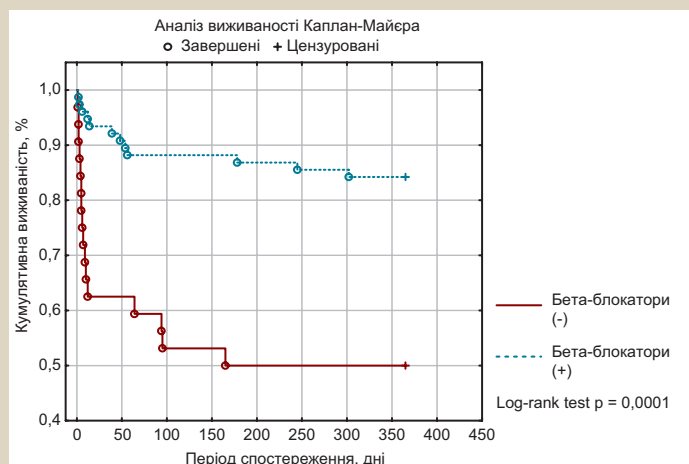


Рис. 3. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо річної смертності у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від терапії  $\beta$ -блокаторами.

Включення до терапії нітратів, петлевих діуретиків, АМР (незалежно від їхньої дози), статинів (аторвастатину або розувастатину) вірогідно не впливали на ризик шпитальної летальності та смертності протягом року у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН на тлі гіперглікемії при шпиталізації.

*Вплив фармакотерапії на ризик повторної шпиталізації*

Рівень глікемії вірогідно не впливав на ризик повторної шпиталізації ( $p = 0,5$ ). Вірогідно знижувало ризик повторної шпиталізації призначення АМР (ВР 0,4, ДІ 0,18–0,91;  $p = 0,03$ ) та еплеренону порівняно зі спіронолактоном (ВР 0,17, ДІ 0,04–0,76;  $p = 0,02$ ). Статини та їхня доза, нітрати, петлеві діуретики,  $\beta$ -блокатори, СТЛТ, іАПФ або БРА, інотропні засоби вірогідно не впливали на ризик повторної шпиталізації у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Обговорення

Негативний вплив ГГ на перебіг захворювання, розвиток ускладнень і прогноз у хворих на Q-ІМ доведено в багатьох дослідженнях [10]. Дані щодо рівня глікемії, який є найбільш прогностично значущим у хворих на Q-ІМ, суттєво розрізняються в дослідженнях. Так, у HORIZONS-AMI пороговим рівнем 30-денної смертності став рівень глікемії  $>9,31$  ммоль/л незалежно від наявності ЦД 2 типу в анамнезі [11]. У німецькому реєстрі гострих коронарних синдромів (ACOS) із підвищеним ризиком ККТ (смерть, повторний інфаркт, інсульт або госпіталізація) пов'язували рівень глікемії  $>8,26$  ммоль/л [12]. У пацієнтів, які рандомізовані за протоколом EPHEBUS, спостерігали U-подібний зв'язок між рівнем ГГ і смертністю з найменшим ризиком серед хворих із рівнем глікемії 4,5–5,5 ммоль/л [13]. У наше дослідження не включали хворих із гіпоглікемією. Порогові рівні ГГ для шпитальної летальності та річної смертності не відрізнялись між собою ( $>9,0$  ммоль/л) і для досягнення сумарної ККТ  $>10,3$  ммоль/л. Результати, які отримали, дещо перевищують порогові значення гіперглікемії в інших дослідженнях, що, ймовірно, зумовлено особливостями стресової відповіді у вигляді більш суттєвих порушень вуглеводного обміну у хворих на ГІМ із ГСН.

У багатьох дослідженнях (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) доведена ефективність АМР у зниженні ризику смертності та повторної шпиталізації у хворих на Q-ІМ, що ускладнений СН. У дослідженні RALES (1999) до стандартної терапії хворих із тяжкою хронічною СН додавали АМР спіронолактон у дозі 25–50 мг/добу або плацебо. Через 3 роки у групі спіронолактону загальна смертність знизилася на 30 %, потреба у стаціонарному лікуванні – на 35 % [14].

У дослідженні EPHEBUS додавання еплеренону до стандартної терапії в ранньому післяінфарктному періоді хворих старшої вікової групи з ознаками ГСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка через 16 місяців лікування призвело до зменшення частоти госпіталізації (на 40 %), серцево-судинної (на 32 %) та загальної (на 15 %) смертності. Встановили, що навіть низька (25 мг/добу) доза еплеренону забезпечувала помітне зниження смертності та захворюваності в ранні

терміни після ІМ [15]. У метааналізі [13] не виявлено істотного взаємозв'язку між клінічними результатами лікування еплереноном і рівнями ГГ, що дає можливість припустити однакову ефективність еплеренону при будь-якому рівні глюкози крові. Захисний ефект еплеренону зберігався і після корекції глікемічного статусу. У нашому дослідженні призначення АМР, як-от еплеренону порівняно зі спіронолактоном призводило до зниження ризику досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації, але не впливало на госпітальну летальність і річну смертність. Такі результати можуть бути пов'язані з коротким періодом спостереження (1 рік), що був меншим, ніж у великих РКД.

Вивчаючи ефективність АМР у хворих на ЦД [16], у групі спіронолактону спостерігали підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), кортизолу та погіршення ендотеліальної функції порівняно з терапією еплереноном, що пояснюють більшим ризиком гіперкаліємії у хворих на ЦД. Завдяки моніторинговій тактиці в усіх великих дослідженнях використання АМР (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) вдалося уникнути фатальних випадків гіперкаліємії. Однак в умовах реальної клінічної практики головними причинами декомпенсації ниркової функції та фатальних випадків електролітних порушень на тлі терапії АМР залишаються тривале застосування високих доз ( $>50$  мг/добу), відсутність регулярного лабораторного контролю з дальшим коригуванням лікування, невиявлення калійвмісних харчових добавок, одночасне призначення декількох препаратів із калійзберігаючою дією та нестероїдних протизапальних засобів [17]. Крім того, нестабільність гемодинаміки та функції нирок при ГСН ускладнює підбір доз АМР і моніторингу безпеки лікування, а цьому присвячене дослідження EARLIER, що досі триває [18]. Відзначені фактори можуть пояснити підвищення ризику досягнення сумарної ККТ під час застосування більших доз АМР у нашому дослідженні.

Згідно з нашими результатами, використання інотропних засобів підвищувало ризик шпитальної летальності, річної смертності, досягнення сумарної ККТ, що зумовлено особливостями клінічної ситуації, яка потребувала призначення засобів інотропної підтримки (нестабільність гемодинаміки, низька скоротлива здатність серця, високий клас ГСН за Killip).

Вплив СТЛТ на зниження ризику смертності у хворих після ГІМ не викликає сумнівів. Доведено [19], що вірогідної різниці в ефективності СТЛТ і частоті побічних ефектів між хворими з супутнім ЦД і без порушень вуглеводного обміну немає. Зниження ризику шпитальної летальності та річної смертності у хворих із ГГ при шпиталізації підтверджено і в нашому дослідженні.

Добре відомі переваги терапії  $\beta$ -блокаторами в гострому та післяінфарктному періоді [20]. Призначення  $\beta$ -блокаторів одразу після ГІМ знижує смертність протягом року до 30 %, а от продовження терапії через рік після ГІМ не підтвердило вірогідну ефективність [21]. Немає однозначної думки щодо призначення  $\beta$ -блокаторів хворим на ГІМ на тлі цукрового діабету. У дослідженні [22]  $\beta$ -блокатори були призначені 48 % хворих після ГІМ на тлі ЦД. У групі  $\beta$ -блокаторів зареєстровано меншу кількість випадків смерті порівняно з контрольною групою (18,5 % проти 38,5 %,  $p < 0,001$ ).



Однак при багатомірному аналізі поліпшення виживаності або зниження ризику повторної шпиталізації в цій групі не отримали. Призначення літнім хворим із цукровим діабетом  $\beta$ -блокаторів з вазодилатувальними властивостями (метаболічно нейтральних – карведілолу, небівалола, лабетололу порівняно з атенололом, бісопрололом та метопрололом) не мало вірогідної різниці за рівнем смертності, призводило до зниження ризику повторних шпиталізацій, що пов'язані з декомпенсацією цукрового діабету, але підвищувало ризик повторних шпиталізацій із будь-яких інших причин [23]. У нашому дослідженні доведена ефективність терапії  $\beta$ -блокаторами щодо зниження ризику госпітальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ у хворих на ГІМ на тлі ГГ.

Відомо, що ІАПФ потрібно призначати пацієнтам із порушеннями фракції викиду лівого шлуночка ( $\leq 40\%$ ) або СН на ранній стадії ГІМ. Проспективний систематичний огляд 5 рандомізованих контрольованих досліджень, що включали понад 12 000 пацієнтів, показав довгострокову користь від ІАПФ. У дослідженнях SAVE, AIRE та TRACE початок терапії ІАПФ припадав на 3 і 16 добу після ІМ. Порівнюючи ІАПФ з плацебо, встановили зниження ВР смерті на 26 %, повторної шпиталізації – на 27 %, повторного ГІМ – на 20 % і ККТ – на 25 %. У дослідженні хворих після ГІМ на тлі цукрового діабету [24] багатфакторний аналіз показав, що три фактори: гостра ревааскуляризація (ВР 0,62), призначення аспірину (ВР 0,27) та ІАПФ (ВР 0,53) – були вірогідно пов'язані з пізніми сприятливими наслідками. У дослідженні VALIANT [25] 14,703 пацієнтам із ГІМ і СН або систолічною дисфункцією лівого шлуночка  $\leq 40\%$  були призначені валсартан, каптоприл або їхня комбінація. Первинна кінцева точка смертності від усіх причин була однаковою у 3 групах (валсартан – 19,9 %, каптоприл – 19,5 % і комбінація – 19,3 %), але припинення лікування частіше відзначали у групі каптоприлу. За результатами іншого дослідження [26] призначення ІАПФ або БРА у хворих на ЦД знижувало ризик раптової серцевої смерті після ГІМ на 28 %. Отже, валсартан не поступається за ефективністю ІАПФ і може бути альтернативою за умови їхньої непереносності. У нашому дослідженні через малий розмір вибірки пацієнтів не поділили на групу ІАПФ або БРА, а об'єднали в одну. Призначення цих препаратів вірогідно знижувало як шпитальну летальність, так і річну смертність хворих.

Терапія статинами у хворих на Q-ІМ знижує ризик загальної смертності, повторного ГІМ, шпиталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН і ККТ [27], однак рекомендовані дози залишаються предметом дискусії. Зазначено, що аторвастатин здатен знижувати ризик смерті та ішемічних подій у хворих на ГІМ у високих дозах [28], а ефективність розувастатину в низьких дозах перевищує високі режими дозування інших статинів [29]. У дослідженні [30] встановили, що при досягненні рекомендованих рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності застосування статинів у низьких і середніх дозах показувало однаковий із високими дозами вплив на серцево-судинні ризики. У нашому дослідженні вид статину не вплинув на ризики смертності, а середні підтримувальні дози вірогідно мали перевагу над низькими.

## Висновки

1. Рівень ГГ при шпиталізації  $>9$  ммоль/л вірогідно підвищує ризик шпитальної летальності та смерті протягом року, а більше ніж 10,3 ммоль/л – ризик досягнення сумарної ККТ у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН. Вік хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, понад 67 років вірогідно підвищує ризик річної смертності.

2. Проведення СТЛТ і включення до фармакотерапії хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації,  $\beta$ -блокаторів знижує ризик шпитальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ. Наявність у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН і ГГ, клінічних станів, які потребують призначення засобів інотропної підтримки, збільшує відносний ризик летальності, річної смертності та сумарної ККТ.

3. Знижує ризик шпитальної летальності та річної смертності призначення хворим на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації, препаратів із груп ІАПФ або БРА, а також статинів у середніх підтримувальних дозах (порівняно з низькими дозами).

4. Включення до фармакотерапії хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів знижує ризик досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації. Призначення АМР у дозі 50 мг підвищує ризик досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг, а еплеренон мав переваги над спіронолактоном.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у з'ясуванні впливу кардіологічних препаратів на вуглеводний обмін у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0114U001392 (2014–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 09.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 12.07.2019

## Відомості про авторів:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7342-9065

Капшитар Н. І., аспірант каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1997-1184

## Сведения об авторах:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Капшитарь Н. И., аспирант каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Kapshyhtar N. I., MD, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Мартишин О. О. Stent for life: сучасна допомога при інфаркті міокарда в Україні. *Український медичний часопис*. 2017. URL.: <https://www.umj.com.ua/article/114479/stent-for-life-suchasna-dopomoga-pri-infarkti-miokarda-v-ukrayini>
- [2] Колесник М. Острый инфаркт миокарда: что нового? *Український медичний часопис*. 2017. URL.: <https://www.umj.com.ua/article/115273/ostryj-infarakt-miokarda-cto-novogo>
- [3] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. Issue 14. P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
- [4] Пархоменко О. М., Кожухов С. М. Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST на ЕКГ. *Медицина неотложных состояний*. 2014. №3(58). С. 28–34.
- [5] Аметов А. С., Пуговкина Я. В., Черникова Н. А. Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решение. *Медицинский совет*. 2016. №3. С. 98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-98-105
- [6] Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Н. Каретникова и др. *Кардиология*. 2012. Т. 52. №1. С. 26–31.
- [7] Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST» від 02.07.2014 р. №455. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17>
- [8] Killip T. 3rd, Kimball J. T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967. Vol. 20. Issue 4. P. 457–464. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9
- [9] American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control / E. S. Moghissi, et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. Issue 6. P. 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029
- [10] Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction / G. Koraüevüi et al. *Vojnosanit Pregl.* 2014. Vol. 71. Issue 9. P. 858–869. doi: 10.2298/VSP121103017K
- [11] Impact of hyperglycemia in patients with STsegment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / D. Planer, et al. *Int J Cardiol.* 2013. Vol. 167. Issue 6. P. 2572–2579. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054
- [12] Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry) / C.K. Naber, et al. *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 103. Issue 5. P. 583–587. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005
- [13] Hypo- and Hyperglycemia Predict Outcome in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Data From EPHEBUS / C. Ukena, et al. *Journal of cardiac failure*. 2012. Vol. 18. Issue 6. P. 439–445. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.002
- [14] The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, et al. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. Issue 10. P. 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
- [15] Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. 2013. Vol. 73. Issue 13. P. 1451–1462. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z
- [16] Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia / J. I. Davies, et al. Diabetologia*. 2004. Vol. 47. Issue 10. P. 1687–1694. doi: 10.1007/s00125-004-1510-8
- [17] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128. Issue 16. P. 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- [18] Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER) / M. Asakura, et al. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. Vol. 29. Issue 2. P. 179–85. doi: 10.1007/s10557-014-6565-2
- [19] Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients / Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994. Vol. 343. Issue 8893. P. 311–22. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91161-4
- [20]  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature / J. J. DiNicolantonio, et al. *Open Heart*. 2015. Vol. 2. Issue 1. e.000230. doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
- [21] Effect of  $\beta$ -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction / Jin Joo Park, et al. *Journal of the American Heart*. 2018. Vol. 7. e007567. doi.org/10.1161/JAHA.117.007567
- [22] The Effectiveness of  $\beta$ -Blockers After Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes / C. G. McDonald, et al. *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. Issue 9. P. 2113–2117. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2113>
- [23] Outcomes of "diabetes-friendly" vs "diabetes-unfriendly"  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction / A.R. Zullo, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20. Issue 12. P. 2724–2732. doi: 10.1111/dom.13451
- [24] Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization / A. Takara, et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2010. Vol. 9. Issue 1. doi: 10.1186/1475-2840-9-1
- [25] Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. Issue 20. P. 1893–1906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
- [26] Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes / M. J. Junttila, et al. *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7. Issue 10. P. 1396–1403. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.07.031
- [27] Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. Cannon, et al. *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350. Issue 15. P. 1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- [28] 013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O'Gara, et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127. Issue 4. P. 362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742c6f
- [29] Сусеков А. В., Горнякова Н. Б., Бойцов С. А. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА. *Болезни сердца и сосудов*. 2010. №2. С. 26–36.
- [30] TCTAP A-093 Effects of Statin Intensity on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients / Doyeon Hwang, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 16. P. 553. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.167

## References

- [1] Martysyn, O. O. (2017) Stent for life: suchasna dopomoha pry infarkti miokarda v Ukraini [Stent for life: current assistance with myocardial infarction in Ukraine]. *Український медичний часопис*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/article/114479/stent-for-life-suchasna-dopomoga-pri-infarkti-miokarda-v-ukrayini> [in Ukrainian].
- [2] Kolesnyk, M. (2017) Ostryj infarkt miokarda: chto novogo? [Acute myocardial infarction: what's new?]. *Український медичний часопис*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/article/115273/ostryj-infarakt-miokarda-cto-novogo> [in Russian].
- [3] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*, 33(14), 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
- [4] Parkhomenko, O. M., & Kozhukhov, S. M. (2014) Hostra sertseva nedostatnist u khvorykh na hostryi infarkt miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST na EKG [Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction with ST elevations on ECG]. *Медицина неотложных состояний*, 3(58), 28–34. [in Ukrainian].
- [5] Ametov, A. S., Pugovkina, Y. V., & Chernikova, N. A. (2016) Upravlenie giperqlikemiej pry ostrom koronarom syndrome. Problemy i reshenie [Management of hyperglycemia in acute coronary syndrome. Issues and solutions]. *Медицинский совет*, 3, 98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-98-105 [in Russian].
- [6] Karetnikova, V. N., Belenkova, Yu. A., Zykov, M. V., Kashtalov, V. V., Gruzdeva, O. V., & Barbarash, O. L. (2012) Uroven' glikemii kak marker prognoza u bol'nykh infarktom miokarda s pod'yemom segmenta ST [Level of Glycemia as a Marker of Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With ST Segment Elevation]. *Kardiologiya*, 52(1), 26–31. [in Russian].

- [7] Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovany klinichnyy protokol ekstreynoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospezializovanoi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST» vid 02.07.2014 r. №455 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care for patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation» from July 02, 2014 №455] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17> [in Ukrainian].
- [8] Killip, T. 3rd, & Kimball, J. T. (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardio*, 20(4), 457–464. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9
- [9] Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., et al. (2009) American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029
- [10] Korachević, G., Vasiljević, S., Velicković-Radovanović, R., Sakac, D., Obradović, S., Damjanović, M., et al. (2014) Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*, 71(9), 858–869. doi: 10.2298/VSP121103017K
- [11] Planer, D., Witzembichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Xu, K., et al. (2013) Impact of hyperglycemia in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial. *Int J Cardiol*, 167(6), 2572–2579. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054
- [12] Naber, C. K., Mehta, R. H., Jünger, C., Zeymer, U., Wienbergen, H., Sabina, G. V., et al. (2009) Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol*, 103(5), 583–587. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005
- [13] Ukena, C., Dobre, D., Mahfoud, F., Kindermann, I., Lamiral, Z., Tala, S., et al. (2012) Hypo- and hyperglycemia Predict Outcome in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Data From EPHEsus. *Journal of cardiac failure*, 18(6), 439–445. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.002
- [14] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 341(10), 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
- [15] Dhillon, S. (2013) Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*, 73(13), 1451–1462. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z
- [16] Davies, J. I., Band, M., Morris, A., & Struthers, A. D. (2004) Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47(10), 1687–1694. doi: 10.1007/s00125-004-1510-8
- [17] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E. Jr., Drazner, M. H., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- [18] Asakura, M., Yamamoto, H., Asai, K., Hanatani, A., Hirata, K., Hirayakma, A., et al. (2015) Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER). *Cardiovasc. Drugs Ther*, 29(2), 179–85. doi: 10.1007/s10557-014-6565-2
- [19] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 343(8893), 311–22. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91161-4
- [20] DiNicolantonio, J. J., Fares, H., Niazi, A. K., Chatterjee, S., D'Ascenzo, F., Cerrato, E., et al. (2015)  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2(1), e.000230. doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
- [21] Jin Joo Park, Sun-Hwa Kim, Si-Hyuck Kang, Chang-Hwan Yoon, Young-Seok Cho, Tae-Jin Youn, et al. (2018) Effect of  $\beta$ -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart*, 7, e007567. doi.org/10.1161/JAHA.117.007567
- [22] McDonald, C. G., Majumdar, S. R., Mahon, J. L., & Johnson, J. A. (2005) The Effectiveness of  $\beta$ -Blockers After Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 28(9), 2113–2117. doi: 10.2337/diacare.28.9.2113
- [23] Zullo, A. R., Hersey, M., Lee, Y., Sharmin, S., Bosco, E., Daiello, L. A., et al. (2018) Outcomes of "diabetes-friendly" vs "diabetes-unfriendly"  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction. *Diabetes Obes Metab*, 20(12), 2724–2732. doi: 10.1111/dom.13451
- [24] Takara, A., Ogawa, H., Endoh, Y., Mori, F., Yamaguchi, J., Takagi, A., et al. (2010) Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1). doi: 10.1186/1475-2840-9-1
- [25] Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Køber, L., Maggioni, A. P., et al. (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J.* 349(20), 1893–1906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
- [26] Juntila, M. J., Barthel, P., Myerburg, R. J., Mäkkilä, T. H., Bauer, A., Ulm, K., et al. (2010) Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*, 7(10), 1396–1403. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.07.031
- [27] Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., Rouleau, J. L., Belder, R., et al. (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 350(15), 1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- [28] O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E. Jr., Chung, M. K., de Lemos, J. A., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127(4), 362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
- [29] Susekov, A. V., Gornyakova, N. B., & Bojcov, S. A. (2010) Zavershennye klinicheskie issledovaniya s rozuvastatinom iz proyekta GALAKTIKA [Completed clinical studies with rosuvastatin from the GALAXY project]. *Bolezni serdca i sosudov*, 2, 26–36.
- [30] Doyeon Hwang, Hyun Kuk Kim, Joo Myung Lee, Ki Hong Choi, Jihoon Kim, Tae-Min Rhee, et al. (2018) TCTAP A-093 Effects of Statin Intensity on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 553. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.167

## Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит

С. В. Чернюк\*

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

**Ключові слова:**  
міокардит,  
магнітно-  
резонансна  
томографія.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 576–581**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179404

**\*E-mail:**  
vertebrata@bigmir.net

Проблема діагностики і прогнозування перебігу міокардиту, який являє собою запальне ураження серцевого м'язу, залишається однією з найбільш актуальних, складних і невирішених у сучасній кардіології.

**Мета роботи** – дослідження динамічних змін структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

**Матеріали та методи.** Обстежили 74 пацієнти з клінічно підозрюваним гострим міокардитом (ГМ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), яка становила  $\leq 40\%$ , та функціональним класом серцевої недостатності (СН) II або вище. Обстеження здійснювали тричі: в перший місяць від дебюту міокардиту, через 6 і 12 місяців спостереження. Усім хворим виконали ехокардіографію (ЕхоКГ) і спекл-трекінг ЕхоКГ, холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця.

**Результати.** У дебюті захворювання ГМ характеризується наявністю активного запального процесу за даними МРТ серця (набряк і гіперемію міокарда визначали в 54,0 % і 70,2 % випадків відповідно), дилатацією та систолічною дисфункцією та значущим зниженням показників поздовжньої та циркулярної систолічної деформації ЛШ. Через 12 місяців спостереження відбувалося вірогідне збільшення ФВ ЛШ, зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, поліпшення показників поздовжньої та циркулярної деформації міокарда ЛШ на 30,8 % і 36,8 % відповідно ( $p < 0,01$ ), а частота виявлення активних запальних змін міокарда істотно зменшувалася, натомість у 41,8 % випадків на МРТ виявляли відстрочене контрастування, що свідчить про фібротичні зміни міокарда. Наявність відстроченого контрастування під час МРТ серця через 12 місяців від початку міокардиту корелювала і з наявністю епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,02$ ), і з частотою шлуночкової екстрасистолії ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Значущий вплив фібротичних змін міокарда на наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії через 12 місяців від початку захворювання підтверджено шляхом визначення точного критерію Фішера, значення якого становило 0,016 ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У дебюті захворювання міокардит характеризується чималим порушенням структурно-функціонального стану серця: активний запальний процес у міокарді зумовлює дилатацію та порушення скоротливої функції ЛШ. Через 12 місяців відбувається зменшення частоти виявлення активних запальних змін міокарда, регрес дилатації ЛШ і поліпшення його скоротливої здатності. Доведено, що наявність фібротичних змін міокарда у хворих із міокардитом асоціюється з персистенцією шлуночкових порушень ритму.

**Ключевые слова:**  
миокардит,  
магнитно-  
резонансная  
томография.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 576–581**

## Динамические изменения структурно-функционального состояния сердца у пациентов с острым миокардитом

С. В. Чернюк

Проблема диагностики и прогнозирования течения миокардита, который представляет собой воспалительное поражение сердечной мышцы, остается одной из актуальных, сложных и нерешенных в современной кардиологии.

**Цель работы** – исследование динамических изменений структурно-функционального состояния сердца у больных острым миокардитом со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Материалы и методы.** Обследовали 74 пациента с клинически подозреваемым острым миокардитом (ОМ) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которая составляла  $\leq 40\%$ , и функциональным классом сердечной недостаточности (СН) II или выше. Исследования проводили трижды: в первый месяц от дебюта миокардита, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Всем больным проведены эхокардиография (ЭхоКГ) и спекл-трекинг ЭхоКГ, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

**Результаты.** В дебюте заболевания ОМ характеризуется наличием активного воспалительного процесса по данным МРТ сердца (отек и гиперемия миокарда установлены в 54,0 % и 70,2 % случаев соответственно), дилатацией и систолической дисфункцией, а также значительным снижением показателей продольной и циркулярной систолической деформации ЛЖ. Через 12 месяцев наблюдения происходило достоверное увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ и улучшение показателей продольной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ на 30,8 % и 36,8 % соответственно ( $p < 0,01$ ), а частота установления активных воспалительных изменений миокарда значительно уменьшалась, при этом в 41,8 % случаев на МРТ отмечали отсроченное контрастирование, что свидетельствует о фибротических изменениях миокарда. Отсроченное контрастирование при МРТ сердца через 12 месяцев от начала миокардита коррелировало как с наличием эпизодов нестойкой желудочковой тахикардии ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,02$ ), так и с частотой желудочковой экстрасистолы ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Значимое влияние фибротических изменений миокарда на наличие эпизодов нестойкой желудочковой тахикардии через 12 месяцев от начала заболевания подтверждено путем определения точного критерия Фишера, значение которого составило 0,016 ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Установлено, что в дебюте заболевания миокардит характеризуется значительным нарушением структурно-функционального состояния сердца: активный воспалительный процесс в миокарде обуславливает дилатацию и нарушение

сократительной функции ЛЖ. Через 12 месяцев происходит уменьшение частоты установления активных воспалительных изменений миокарда, регресс дилатации ЛЖ и улучшение его сократительной способности. Доказано, что наличие фибротических изменений миокарда у больных с миокардитом ассоциируется с персистенцией желудочковых нарушений ритма.

## Dynamic changes of heart structural and functional condition in patients with acute myocarditis

S. V. Cherniuk

Diagnosis and prognosis of myocarditis course, which is an inflammatory heart muscle disease, has been and remains one of the most urgent, complex and unresolved problem in modern cardiology.

**The purpose of the study** – to investigate the dynamic changes in the structural and functional heart state in patients with acute myocarditis and reduced left ventricular ejection fraction.

**Materials and methods.** In total, 74 patients with clinically suspected acute myocarditis (AM) with reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF)  $\leq 40\%$  and NYHA heart failure (HF) functional class II or higher were examined three times: in the first month of myocarditis debut, after 6 and 12 months of observation. All the patients underwent echocardiography and speckle-tracking echocardiography, Holter electrocardiogram monitoring and cardiac magnetic resonance imaging (MRI).

**Results.** It was found that the debut of AM was characterized by the presence of active inflammatory process according to the cardiac MRI – edema and hyperemia of the myocardium were detected in 54.0 % and 70.2 % of cases, respectively, followed by LV dilation and systolic dysfunction as well as by a significant decrease in longitudinal and circumferential LV global systolic strain. After 12 months of observation, there was a significant increase in LV EF, decrease in end-diastolic volume index and an improvement in the parameters of longitudinal and circumferential LV systolic strain by 30.8 and 36.8 %, respectively, ( $P < 0.01$ ), the frequency of active inflammatory changes in the myocardium was significantly reduced, herewith in 41.8 % of cases, delayed enhancement was noted, indicating fibrotic changes in the myocardium. The presence of delayed enhancement in cardiac MRI after 12 months since myocarditis onset was correlated with the presence of unstable ventricular tachycardia episodes ( $r = 0.62$ ;  $P < 0.02$ ) and with the frequency of ventricular extrasystoles ( $r = 0.53$ ;  $P < 0.05$ ). A significant influence of fibrotic changes in the myocardium on the presence of unstable ventricular tachycardia episodes in 12 months after the disease onset was confirmed by determining Fisher's exact test, its value was:  $P = 0.016$  ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** It was established that the debut of myocarditis was characterized by a significant violation of the structural and functional heart state: an active inflammatory process in the myocardium caused LV dilatation and contractile dysfunction. After 12 months, a decrease in detection of active inflammatory myocardial changes followed by regression of LV dilation and its contractile function improvement was observed. It was proved that the presence of fibrotic changes in the myocardium in patients with myocarditis was associated with the persistence of ventricular rhythm disorders.

### Key words:

myocarditis, magnetic-resonance imaging.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 576–581

Проблема діагностики міокардиту – запального ураження серцевого м'яза – залишається однією з найбільш актуальних, складних і невирішених у сучасній кардіології. Це зумовлено одразу кількома важливими аспектами: по-перше, захворювання може виникати в будь-якому віці, а тяжкий перебіг міокардиту нерідко призводить до інвалідизації та смерті дітей, підлітків, осіб молодого працездатного віку; по-друге, клінічні прояви міокардиту є неспецифічними, захворювання відзначається непередбачуваним перебігом, трапляються випадки клінічного дебюту захворювання з кардіогенного шоку, тяжких життєвонебезпечних порушень ритму та провідності, тромбоемболій, серцевої недостатності, яка швидко прогресує, нерідко міокардит може маскуватися під гострий коронарний синдром; по-третє, немає алгоритмів для прогнозування перебігу захворювання та навіть при стабільній клінічній ситуації на підбраній терапії в пацієнта може бути швидке прогресування міокардиту з необхідністю вжиття реанімаційних заходів, застосування засобів гемодинамічної підтримки, встановлення кардіовертера-дефібрилятора, проведення ресинхронізувальної терапії, трансплантації серця [1–6].

Міокардит – одна з небагатьох кардіологічних нозологій, для яких і нині немає сучасних рекомендацій із діагностики, лікування Європейського товариства кардіологів. Не розроблені також відповідні рекомендації в інших розвинутих країнах світу, зокрема США, Японії, Канаді тощо. У 2013 р. експерти робочої групи із захворювань міокарда та

перикарда Європейського товариства кардіологів на чолі з А. L. Safoгіо опублікували положення, що стосуються сучасних уявлень про етіологію, діагностику та лікування хворих на міокардит [2]. Одним із ключових пунктів у цих положеннях є необхідність здійснення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) для верифікації діагнозу, що є не завжди можливим і доцільним у реальній клінічній практиці.

Останніми десятиліттями здійснюють масштабні дослідження, що спрямовані на пошук нових додаткових критеріїв діагностики міокардиту на основі застосування сучасних неінвазивних методик візуалізації серця, однією з них є магнітно-резонансна томографія (МРТ) [7–9]. МРТ є одним із найбільш інформативних і безпечних методів виявлення запальних, некротичних і фібротичних змін серцевого м'яза при некоронарних хворобах серця, як-от міокардиті [8,10]. Протягом останніх років більшу увагу науковців і практичних лікарів привертає застосування спекл-трекінг ехокардіографії для характеристики скоротливої функції серцевого м'яза у хворих на міокардит, але бракує даних щодо динамічних спостережень із застосуванням цього методу дослідження в зіставленні з даними МРТ серця [11,12].

### Мета роботи

Дослідження динамічних змін структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 74 пацієнти з клінічно підозрюваним гострим міокардитом (ГМ) – 45 (60,8 %) чоловіків і 29 (39,2 %) жінок, середній вік –  $35,3 \pm 2,4$  року. Обстеження виконували трічі: в перший місяць від дебюту міокардиту, через 6 і 12 місяців спостереження. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. Усі пацієнти мали функціональний клас серцевої недостатності (СН) II або вище за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) та знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), яка становила  $\leq 40\%$  [13].

Діагноз міокардит встановлювали на підставі положень Робочої групи з захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів, 2013 р. [2].

У дослідження не залучали пацієнтів з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, клапанною патологією та іншими захворюваннями, що можуть супроводжуватися дилатацією та систолічною дисфункцією серця. Дослідження було добровільним, усі пацієнти проінформовані про характер обстежень, що здійснювали, й отримували стандартну терапію СН, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори в зівставних дозах, сечогінні препарати, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [13].

Для оцінювання функціонального класу СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Холтеровське моніторування ЕКГ виконали на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали відсоткову кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) і надшлуночкових екстрасистол (НШЕ), наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам виконали трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, за таблицями обчислювали площу поверхні (S) тіла. У 2D-режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінецьво-діастолічний об'єм (КДО) та кінецьво-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [14]. Показники КДО та КСО ЛШ зівставляли з площею поверхні тіла, отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг (СТ) ЕхоКГ усім пацієнтам без ФП вимірювали величини поздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД). Для визначення ПГСД здійснювали запис відеопетель із трьох стандартних апікальних доступів: чотирикамерної, трикамерної та двокамерної позиції, використовуючи 16-сегментарну модель будови ЛШ за R. Lang et al. [14]. Для визначення ЦГСД і РГСД виконували запис відеопетель по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів, під час підрахунку брали середні показники деформації 6 сегментів – по одному сегменту кожної стінки ЛШ у середньому відділі. Показники деформації аналізували за допомогою пакета програмного забез-

печення Wall Motion Tracking. Результати СТ ЕхоКГ наводили як абсолютні показники.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця виконали у відділенні променевої діагностики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», в дослідженні використовували апарат Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі у 3 режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (T1 раннє контрастування) та режимі T1 відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрастного розчину. Як контрастну речовину використовували томовіст.

Для статистичного опрацювання даних створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, USA). Обраховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій (t) та значення (p) вірогідності. Для визначення вірогідності відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При  $p < 0,05$  відмінності вважали вірогідними. Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу, вплив факторів ризику на наявність певної клінічної характеристики оцінювали за допомогою точного критерію Фішера.

## Результати

Дослідження функціонального стану серця за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою показало, що толерантність до фізичного навантаження в перший місяць від початку захворювання була найнижчою та становила  $228,3 \pm 17,2$  м, через 6 і 12 місяців спостереження ці показники вірогідно збільшилися та становили в середньому  $309,8 \pm 18,1$  м і  $331,4 \pm 16,1$  м відповідно ( $p < 0,01$ ). Поділ пацієнтів за функціональним класом СН свідчить про вираженіші прояви СН у дебюті ГДМ, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (табл. 1).

Найбільшу кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол виявили в перший місяць від дебюту ГМ, однак уже через 6 місяців спостерігали зменшення їхньої кількості (табл. 2).

Щодо частоти виявлення такого потенційно небезпечного порушення ритму, як НШТ, то в дебюті захворювання його спостерігали у 36,4 % хворих (табл. 2). Через 6 місяців лікування частота виявлення НШТ зменшилася до 16,2 %, а через 12 місяців – до 12,1 %. Імовірно, це можна пов'язати зі зменшенням активності запального процесу в міокарді, а також з одужанням частини хворих.

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ, яку виконували в динаміці, показав: середня величина ІКДО вірогідно зменшилася порівняно з вихідною в 1 місяць тільки через 12 місяців спостереження –  $109,3 \pm 6,8$  мл/м<sup>2</sup> і  $92,2 \pm 6,1$  мл/м<sup>2</sup> відповідно ( $p < 0,05$ ). Величина ФВ ЛШ також вірогідно змінилася тільки через 12 місяців від дебюту захворювання – показник у 1 місяць становив у середньому  $35,2 \pm 2,7$  %, а через рік спостереження –  $48,7 \pm 2,8$  ( $p < 0,02$ ). Через 6 місяців спостереження

не виявили вірогідні зміни цих ехокардіографічних показників.

За результатами спекл-трекінг ехокардіографії, в 1 місяць від початку захворювання показники повздовжньої і циркулярної деформації міокарда ЛШ були найнижчими (рис. 1) Збільшення ПГСД на 22,4 % від вихідного значення спостерігали вже через 6 місяців від початку захворювання ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців вірогідно збільшився показник ЦГСД – на 36,8 % ( $p < 0,01$ ) від вихідного значення. Показник радіальної деформації міокарда ЛШ протягом 12 місяців спостереження вірогідно не змінився.

Під час МРТ серця з контрастуванням у пацієнтів із ГМ у 1 місяць від початку захворювання раннє контрастування на T1-зважених зображеннях виявляли в 70,2 % випадках, посилення інтенсивності сигналу на T2 зображеннях, що характеризує набряк стінок серцевого м'яза, – в 54,0 % випадках, відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про некротичні і/або фібротичні зміни міокарда, спостерігали в 17,5 % випадків (табл. 3). Через 12 місяців гіперемію і набряк спостерігали значно рідше – 18,9 % і 16,2 % випадків відповідно, а частота виявлення фібротичних змін дорівнювала 41,8 %. Слід відзначити, що у 27,0 % пацієнтів через 12 місяців спостереження поряд із фібротичними змінами наявні ознаки активного запалення, як-от набряк і гіперемія, проте в понад половини хворих (54,0 %) патологічні зміни не виявили.

Для дослідження взаємозв'язку дилатації ЛШ і його систолічної дисфункції з наявністю запальних і фібротичних змін міокарда виконали кореляційний аналіз між даними ЕхоКГ і МРТ серця. У 1 місяць від дебюту захворювання встановлено обернені кореляційні зв'язки ФВ ЛШ із наявністю набряку та гіперемії міокарда –  $r = -0,72$ ,  $p < 0,02$  та  $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$  відповідно, а через 12 місяців спостереження визначили прямий кореляційний зв'язок ІКДО ЛШ із наявністю фібротичних змін серцевого м'яза –  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

Під час дослідження кореляційних зв'язків встановили: наявність фібротичних змін міокарда і в дебюті міокардиту, і через 12 місяців спостереження корелює з виявленням під час ХМЕКГ шлуночкових порушень ритму. Так, наявність відстроченого контрастування під час МРТ серця в 1 місяць від початку міокардиту корелювала з наявністю епізодів НШТ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,02$ ), а через 12 місяців із наявністю епізодів НШТ ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,02$ ) і ШЕ ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Статистично значущий вплив фібротичних змін міокарда на наявність епізодів НШТ через 12 місяців від початку захворювання підтверджено шляхом створення чотириполюсної таблиці спряженості та визначення точного критерію Фішера, значення якого дорівнювало 0,016 ( $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Дані, що отримали під час ЕхоКГ, підтверджують результати тесту із 6-хвилинною ходьбою та поділ пацієнтів за ФК СН, що разом свідчить про вираженіші прояви серцевої недостатності в пацієнтів із ГМ у перший місяць від початку захворювання. Привертає увагу вірогідне збільшення показника ПГСД, який багато закордонних дослідників нині вважають високоінформативним мар-

**Таблиця 1.** Функціональний клас серцевої недостатності у хворих на міокардит

| Показник ФК, одиниці вимірювання | Відсоток ФК СН у групі |           |            |
|----------------------------------|------------------------|-----------|------------|
|                                  | 1 місяць               | 6 місяців | 12 місяців |
| 0 ФК, %                          | 0                      | 13,5      | 18,9       |
| I ФК, %                          | 0                      | 32,4      | 40,5       |
| II ФК, %                         | 60,8                   | 27,0      | 20,2       |
| III ФК, %                        | 27,0                   | 17,6      | 13,5       |
| IV ФК, %                         | 12,2                   | 9,5       | 6,8        |

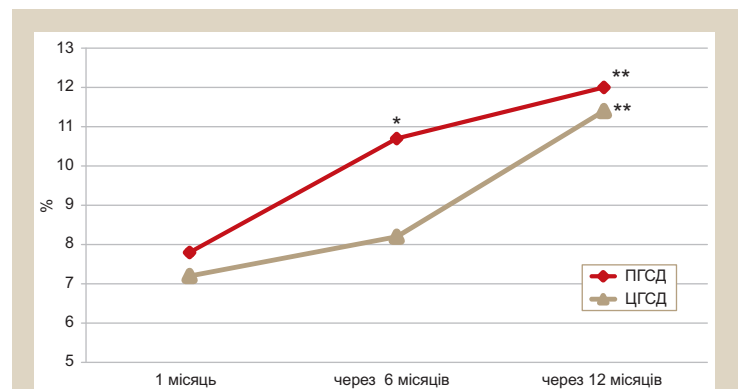
**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз динамічних змін даних холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів із міокардитом

| Показники, одиниці вимірювання | Величина показника ( $M \pm m$ ) у групі з ГМ |                   |                   |
|--------------------------------|---|-------------------|-------------------|
|                                | 1 місяць                                      | 6 місяців         | 12 місяців        |
| ШЕ, %                          | 3,54 $\pm$ 0,27                               | 1,03 $\pm$ 0,12** | 0,86 $\pm$ 0,11** |
| НШЕ, %                         | 2,03 $\pm$ 0,18                               | 1,49 $\pm$ 0,15*  | 1,06 $\pm$ 0,09** |
| Наявність НШТ, %               | 36,4  | 16,2              | 12,1              |

Різниця показників вірогідна порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

**Таблиця 3.** Результати МРТ серця у хворих на міокардит при динамічному спостереженні

| Зміни, виявлені під час МРТ серця                               | 1 місяць | 12 місяців |
|---|----------|------------|
| Раннє контрастування на T1 зображеннях (гіперемія), %           | 70,2     | 18,9       |
| Посилення інтенсивності сигналу на T2 зображеннях (набряк), %   | 54,0     | 16,2       |
| Відстрочене контрастування на T1 зображеннях (некроз/фіброз), % | 17,5     | 41,8       |



**Рис. 1.** Динамічні зміни показників повздовжньої та циркулярної систолічної деформації ЛШ у хворих на дифузний міокардит.

Різниця показників вірогідна порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

кером для характеристики скоротливої здатності ЛШ саме при міокардиті вже через 6 місяців від дебюту захворювання, а величина ФВ ЛШ вірогідно збільшилася тільки через 12 місяців [3, 11, 12, 15].

Набряк і гіперемія, які виявляли в пацієнтів із ГМ у перший місяць від початку захворювання, є діагностичним критерієм активного запального процесу в серцевому м'язі, що в дебюті захворювання супроводжувався дилатацією, систолічною дисфункцією та зниженням повздовжньої та циркулярної деформації ЛШ. Через 12 місяців під час МРТ серця ознаки активного запалення серцевого м'яза виявляли значно рідше, однак у 41,8 % пацієнтів встановили наявність відстроченого контрастування, що свідчить про фібро-

тичні зміни міокарда. Ймовірно, ці фібротичні зміни зумовлювали збереження дилатації ЛШ через 12 місяців та були субстратом для персистенції шлуночкових порушень ритму, зокрема й потенційно небезпечних епізодів НШТ, що підтверджено за допомогою кореляційного аналізу та визначення точного критерію Фішера.

## Висновки

1. У результаті проспективного спостереження за хворими на гострий міокардит зі зниженою фракцією викиду ЛШ протягом 12 місяців встановили, що в дебюті захворювання характеризується значним порушенням структурно-функціонального стану серця: активний запальний процес в міокарді, який виявляли за допомогою МРТ серця, зумовлював дилатацію, порушення систолічної функції та зниження поздовжньої і циркулярної деформації ЛШ. Через 12 місяців на тлі зменшення частоти виявлення активних запальних змін міокарда відбувався регрес дилатації ЛШ і покращення його скоротливої здатності.

2. За результатами кореляційного аналізу та шляхом визначення точного критерію Фішера доведено, що наявність фібротичних змін міокарда і в дебюті міокардиту, і через 12 місяців асоціюється зі шлуночковими порушеннями ритму, як-от шлуночковою екстрасистолею з потенційно небезпечним ускладненням – епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у здійсненні широкомасштабних багатоцентрових досліджень, спрямованих на вивчення структурно-функціонального стану серця у хворих із верифікованим міокардитом і встановлення надійних предикторів несприятливого перебігу захворювання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 12.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

## Відомості про автора:

Чернюк С. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділення некоронарних хвороб серця та ревматології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0002-7151-5437

## Сведения об авторе:

Чернюк С. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

## Information about author:

Cherniuk S. V., MD, PhD, Researcher, Department of Non-Coronary Heart Diseases and Rheumatology, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named by M. D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives / P. S. Biestroek et al. *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 191. P. 211–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008
- [2] Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases / A. L. P. Caforio et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. Issue 33. P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210
- [3] Knowlton K. U. Myocarditis. An intersection between genetic and acquired causes of human cardiomyopathy. *JACC.* 2017. Vol. 69. Issue 13. P. 1666–1668. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.008
- [4] Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications / J. Lewek et al. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014. Vol. 12. Issue 9. P. 1077–1085. doi: 10.1586/14779072.2014.942286
- [5] Myocarditis / G. Fung et al. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573
- [6] Mahrholdt H., Greulich S. Prognosis in myocarditis. *JACC.* 2017. Vol. 70. Issue 6. P. 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062
- [7] Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper / M. G. Friedrich et al. *JACC.* 2009. Vol. 53. Issue 17. P. 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
- [8] Myocarditis in clinical practice / G. F. Sinagra et al. *Mayo Clin. Proc.* 2016. Vol. 91. Issue 9. P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013
- [9] Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis / C. Grani et al. *JACC.* 2017. Vol. 70. Issue 16. P. 1964–1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050
- [10] Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoRacer-Trial / P. Lurz et al. *JACC.* 2016. Vol. 67. Issue 15. P. 1800–1811. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013
- [11] Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis / J. F. Hsiao et al. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 29. Issue 2. P. 275–284. doi: 10.1007/s10554-012-0085-6
- [12] Acute myocarditis with normal wall motion detected with 2D speckle tracking echocardiography / T. Sturmberger et al. *Echo Res. Pract.* 2016. Vol. 3. P. 15–19. doi: 10.1530/ERP-16-0013
- [13] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- [14] Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging / R. Lang et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- [15] Speckle tracking imaging in inflammatory heart diseases / M. Leitman et al. *Int. J. of Cardiovasc. Imaging.* 2018. Vol. 34. Issue 5. P. 787–792. doi: 10.1007/s10554-017-1284-y

## References

- [1] Biestroek, P. S., Beek, A. M., Germans, T., Niessen, H., & Van Rossum, A. (2015). Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives. *Int. J. Cardiol.*, 191, 211–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008
- [2] Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., et al. (2013) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, 34(33), 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210
- [3] Knowlton, K. U. (2017). Myocarditis. An intersection between genetic and acquired causes of human cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*, 69(13), 1666–1668. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.008
- [4] Lewek, J., Kaczmarek, K., Cygankiewicz, I., Wranicz, J. K., & Plaszyński, P. (2014) Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 12(9), 1077–85. doi: 10.1586/14779072.2014.942286
- [5] Fung, G., Luo, H., Qiu, Y., Yang, D., & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circ. Res.*, 118(3), 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573
- [6] Mahrholdt, H., & Greulich, S. (2017). Prognosis in myocarditis. *JACC*, 70(16), 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062
- [7] Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schultz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., et al. (2009). Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 53(17), 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
- [8] Sinagra, G. F., Anzini, M., Pereira, N. L., Bussani, R., Finochiarro, G., Bartunek, J., & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 91(9), 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013



- [9] Grani, C., Eichhorn, L., Biere, L., Murthy, V. L., Agarwal, V., Kaneko, K., et al. (2017). Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 70(16), 1964–1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050
- [10] Lurz, P., Leucke, C., Eitel, I., Föhrenbach, F., Frank, C., Grothoff, M., et al. (2016). Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*, 67(15), 1800–1811. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013
- [11] Hsiao, J. F., Koshino, Y., Bonnicksen, C. R., Yu, Y., Miller, F. A. Jr, Pellikka, P. A., et al. (2013). Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 29(2), 275–284. doi: 10.1007/s10554-012-0085-6
- [12] Sturmberger, T., Niel, J., Aichinger, J., & Ebner, C. (2016). Acute myocarditis with normal wall motion detected with 2D speckle tracking echocardiography. *Echo Res. Pract.*, 3(1), K15–19. doi: 10.1530/ERP-16-0013
- [13] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J. S., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 37(27), 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- [14] Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28(1), 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- [15] Leitman, M., Verd, Z., Toymkin, V., Macogon, B., Moravsky, G., Peleg, E., Copel, L. (2018). Speckle tracking imaging in inflammatory heart diseases. *Int. J. of Cardiovasc. Imaging*, 34(5), 787–792. doi: 10.1007/s10554-017-1284-y

## Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

В. В. Сиволап<sup>\*A,C,F</sup>, Є. В. Новіков<sup>B,D,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

### Ключові слова:

субклінічний гіпотиреоз, гіпертонічна хвороба, добове моніторування ЕКГ, передсердя, шлуночки серця.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 582–589

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179405

\*E-mail: s1966v@gmail.com

Пізнi потенціали передсердь (ППП) і шлуночків (ППШ) – неінвазивні електрокардіографічні критерії наявності високої аритмічної готовності та ризику появи небезпечних для життя аритмій. Електричні властивості міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом, раніше не вивчали.

**Мета роботи** – дослідити зміни електричних властивостей міокарда передсердь і шлуночків у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом (СГ).

**Матеріали та методи.** Після підписання інформованої згоди у дослідження залучили 122 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, та 16 практично здорових осіб. Критерії залучення в дослідження: наявність АГ II стадії без тиропатій і поєднаної з СГ (для хворих основної групи). Залежно від рівня тиреотропного гормона (ТТГ) пацієнтів із ГХ поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) і помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл, за умови нормального рівня тиреоїдних гормонів). У групи хворих на гіпертонічну хворобу без СГ увійшли 92 пацієнти (75 жінок – 81,52 %, 17 чоловіків – 18,48 %), у групи хворих на ГХ із супутнім СГ залучили 30 пацієнтів (26 жінок – 86,7 %, 4 чоловіки – 13,3 %). Усім хворим виконали добове моніторування АТ та ЕКГ (комбінований монітор ЕКГ та АТ «Кардіотехніка-04-АД-3», Санкт-Петербург, РФ). Використовували фільтр зі зрізом 40 Гц, запис – в ортогональних відведеннях Х, Y, Z за Сімпсоном. Опрацювання даних здійснили за допомогою програми Statistica 6.0. Дані наведено як медіана і міжквартильний розмах Ме (25 %; 75 %).

**Результати.** У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу (на відміну від практично здорових осіб) визначили переважання пізніх передсердних потенціалів (63 % проти 84 %;  $p = 0,0419$ ) зі зростанням в 16,4 раза ( $p = 0,018$ ) кількості надшлуночкових екстрасистол. Також у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу пізні потенціали шлуночків (ППШ) виявляли в 5,7 раза частіше (6 % проти 34 %,  $p = 0,0302$ ), вони асоціюються з вірогідним ( $p = 0,004$ ) збільшенням кількості шлуночкових екстрасистол за добу.

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, на відміну від практично здорових осіб, переважала передсердна ектопічна активність (ППП виявили у 87 % проти 63 %,  $p = 0,0498$ ), що супроводжувалось закономірним зростанням у 27,2 раза ( $p = 0,038$ ) кількості надшлуночкових екстрасистол, та ектопічна активність шлуночків. Зміни електричних властивостей шлуночків супроводжувались збільшенням питомої ваги виявлених ППШ (77 % проти 6 %,  $p = 0,0001$ ), котре асоціювалося з вірогідним ( $p = 0,001$ ) збільшенням кількості шлуночкових екстрасистол за добу в цієї категорії хворих ( $441,53 \pm 1414,97$  проти  $0,00 \pm 0,00$  у практично здорових осіб,  $p = 0,001$ ).

Хворі на ГХ із/без супутнього субклінічного гіпотиреозу не розрізнялися за показниками, що характеризують пізні потенціали передсердь. Не виявили також статистично вірогідної різниці показників кількості надшлуночкових екстрасистол ( $p = 0,527$ ), парних надшлуночкових екстрасистол ( $p = 0,449$ ), групових надшлуночкових екстрасистол ( $p = 0,314$ ). Однак у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом спостерігали вірогідне зростання ектопічної активності шлуночків – ППШ виявили у 77 % проти 33 % в осіб без субклінічного гіпотиреозу ( $p = 0,0001$ ), зміни електричних властивостей шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом також асоціювалися зі зростанням кількості шлуночкових екстрасистол у 6,69 раза (з  $42,56 \pm 36,96$  до  $441,53 \pm 1414,97$ ,  $p = 0,026$ ) порівняно з аналогічним показником у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, що свідчить про негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на електричні властивості шлуночків.

**Висновки.** У хворих на АГ II стадії порівняно зі здоровими особами вірогідно змінені показники, що характеризують пізні потенціали передсердь і шлуночків, які супроводжуються збільшенням кількості надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму. Субклінічний гіпотиреоз має додатковий проаритмічний вплив на міокард шлуночків при АГ.

### Ключевые слова:

субклинический гипотиреоз, гипертоническая болезнь, суточное мониторирование ЭКГ, предсердия, сердца желудочки.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 582–589

## Електрические свойства миокарда у больных артериальной гипертензией, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

В. В. Сиволап, Е. В. Новиков

Поздние потенциалы предсердий (ППП) и желудочков (ППЖ) – неинвазивные электрокардиографические критерии наличия высокой аритмической готовности и риска появления опасных для жизни аритмий. Электрические свойства миокарда у больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с субклиническим гипотиреозом, ранее не изучали.

**Цель работы** – исследовать изменения электрических свойств миокарда предсердий и желудочков у больных с артериальной гипертензией, сочетанной с субклиническим гипотиреозом (СГ).

**Материалы и методы.** После подписания информированного согласия в исследование включены 122 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и 16 практически здоровых лиц. Критерии включения в исследование: наличие АГ II стадии без тиропатий и сочетанной с СГ (для больных основной группы). В зависимости от уровня тиреотропного

гормона (ТТГ) пациенты с ГБ разделены на 2 группы: с нормальным (0,4–4,0 мкЕД/мл) и умеренно повышенным уровнем ТТГ (4,0–15,6 мкЕД/мл, при нормальном уровне тиреоидных гормонов). В группу больных гипертонической болезнью без СГ вошли 92 пациента (75 женщин – 81,52 %, 17 мужчин – 18,48 %), в группу больных ГБ с сопутствующим СГ включены 30 пациентов (26 женщин – 86,7 %, 4 мужчины – 13,3 %). Всем больным выполнено суточное мониторирование АД и ЭКГ (комбинированный монитор ЭКГ и АД «Кардиотехника-04-АД-3», Санкт-Петербург, РФ). Использовали фильтр со срезом 40 Гц, запись – в ортогональных отведениях X, Y, Z по Симпсону. Обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (25 %; 75 %).

**Результаты.** У больных ГБ без сопутствующего СГ, в отличие от практически здоровых лиц, отмечено преобладание поздних предсердных потенциалов (63 % против 84 %;  $p = 0,0419$ ) с ростом в 16,4 раза ( $p = 0,018$ ) количества наджелудочковых экстрасистол. Также у больных ГБ без сопутствующего СГ поздние потенциалы желудочков отмечают в 5,7 раза чаще (6 % против 34 %,  $p = 0,0302$ ), они ассоциируются с достоверным ( $p = 0,004$ ) увеличением количества желудочковых экстрасистол.

У больных ГБ с сопутствующим субклиническим гипотиреозом, в отличие от практически здоровых лиц, значительно преобладала предсердная эктопическая активность (ППП обнаружены у 87 %, против 63 %,  $p = 0,0498$ ), что сопровождалось закономерным ростом в 27,2 раза ( $p = 0,038$ ) количества наджелудочковых экстрасистол, и эктопическая активность желудочков. Изменения электрических свойств желудочков сопровождалось увеличением удельного веса установленных ППЖ (77 % против 6 %,  $p = 0,0001$ ), которое ассоциировалось с достоверным ( $p = 0,001$ ) увеличением количества желудочковых экстрасистол в сутки у этой категории больных ( $441,53 \pm 1414,97$  против  $0,00 \pm 0,00$  у практически здоровых лиц,  $p = 0,001$ ).

Больные ГБ с и без сопутствующего СГ не различались по показателям, которые характеризуют поздние потенциалы предсердий. Не установлена также статистически достоверная разница показателей количества наджелудочковых экстрасистол ( $p = 0,527$ ), парных наджелудочковых экстрасистол ( $p = 0,449$ ), групповых наджелудочковых экстрасистол ( $p = 0,314$ ). Однако у больных ГБ с сопутствующим субклиническим гипотиреозом наблюдали достоверное повышение эктопической активности желудочков: ППЖ отмечены у 77 % против 33 % у лиц без СГ ( $p = 0,0001$ ), изменения электрических свойств желудочков у больных ГБ с сопутствующим субклиническим гипотиреозом также ассоциировались с ростом количества желудочковых экстрасистол в 6,69 раза (с  $42,56 \pm 36,96$  до  $441,53 \pm 1414,97$ ,  $p = 0,026$ ) по сравнению с аналогичным показателем у больных ГБ без сопутствующего СГ, что свидетельствует об отрицательном влиянии СГ на электрические свойства миокарда желудочков.

## Electrical properties of the myocardium in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism

V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov

Late atrial and ventricular potentials are non-invasive electrocardiographic criteria for presence of high arrhythmic readiness and risk of life-threatening arrhythmias. The electrical properties of the myocardium in patients with stage II arterial hypertension (AH) combined with subclinical hypothyroidism have not been studied previously.

**Aim.** To study the changes of electrical properties of the atrial and ventricular myocardium in patients with AH combined with subclinical hypothyroidism.

**Materials and methods.** The criteria for inclusion in the study were the presence of stage II AH without thyroid gland pathology and combined with subclinical hypothyroidism (SH) (for patients of the main group). Depending on the level of thyroid-stimulating hormone (TSH), the AH patients were divided into 2 groups – with normal (0.4–4.0 mU/ml) and moderately elevated level of TSH (4.0–15.6 mU/l, with normal levels of thyroid hormones). The group of patients with AH without SH included 92 patients (women – 81.52 % (75), men – 18.48 % (17)); the group of patients with AH with concomitant SH included 30 patients (women – 86.7 % (26), men – 13.3 % (4)). All patients underwent 24-h BP monitoring and ECG (combined ECG and BP monitor “Kardiotekhnika-04-AD-3”, St. Petersburg, Russia). A 40 Hz cutoff filter was used recording in the X, Y, Z orthogonal leads. Data were processed with the help of a program Statistica 6.0. Data were presented as the median and inter-quartile range of Me (25 %; 75 %).

**Results.** In AH patients without concomitant subclinical hypothyroidism, unlike in relatively healthy patients, late atrial potential predominance was seen (63 % vs. 84 %;  $P = 0.0419$ ) with a 16.4 times ( $P = 0.018$ ) increase in the number of premature atrial contractions. Also, in patients with AH without concomitant subclinical hypothyroidism late ventricular potentials (LVPs) occurred 5.7 times more often (6 % vs. 34 %,  $P = 0.0302$ ) and were associated with a significant ( $P = 0.004$ ) increase in the number of premature ventricular contractions per day in this category of patients.

In SH patients with a concomitant subclinical hypothyroidism, unlike in relatively healthy individuals, atrial ectopic activity was significantly more predominant (LAP was found in 87 %; versus 63 %,  $P = 0.0498$ ), which was accompanied by a logical 27.2 times ( $P = 0.038$ ) increase in the number of premature atrial contractions and ventricular ectopic activity. Changes in the electrical properties of the ventricles were accompanied by an increase in the percentage of detected LVPs (77 % versus 6 %,  $P = 0.0001$ ), which was associated with a significant ( $P = 0.001$ ) increase in the number of premature ventricular contractions per day in this category of patients ( $441.53 \pm 1414.97$  versus  $0.00 \pm 0.00$  in almost healthy subjects,  $P = 0.001$ ).

AH patients with and without concomitant SH did not differ from each other in terms of indexes characterizing late atrial potentials. There was also no statistically significant difference in the number of premature atrial contractions ( $P = 0.527$ ), paired premature atrial contractions ( $P = 0.449$ ), salvos of atrial premature contractions ( $P = 0.314$ ). However, in AH patients with concomitant SH there was a significant increase in the ectopic activity of the ventricles – LVPs were found in 77 % vs. 33 % in individuals without SH ( $P = 0.0001$ ), changes in the electrical properties of ventricles in AH patients with concomitant SH were also associated with an increase in the number of premature ventricular contractions by 6.69 times (from  $42.56 \pm 36.96$  to  $441.53 \pm 1414.97$ ,  $P = 0.026$ ) compared with the same index in patients with AH without concomitant SH, indicating the negative effect of SH on the electrical properties of the ventricles.

### Key words:

hypothyroidism, arterial hypertension, 24-h ECG monitoring, heart atria, heart ventricles.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 582–589

**Conclusions.** In patients with stage II arterial hypertension in comparison to relatively healthy subjects, indicators that characterize the late potentials of the atria and ventricles are significantly changed, which is accompanied by an increase in the number of supraventricular and ventricular rhythm disorders. Subclinical hypothyroidism causes an additional pro-arrhythmic effect on the ventricular myocardium in arterial hypertension.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з основних проблем охорони здоров'я в Україні та світі. Зазвичай патогенетичні зміни, що розвиваються при АГ, є безсимптомними, а такі хворі часто не отримують необхідне лікування до появи життєво небезпечних ускладнень захворювання [1,2]. Передсердна та шлуночкова аритмія – поширена супутня патологія у хворих на АГ [3]. Основними патофізіологічними чинниками аритмій є систолічне та діастолічне перервантження тиском, вторинна нейрогормональна активація, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), що призводять до міокардіального фіброзу, який викликає суттєві електрофізіологічні зміни, що зумовлюють затримку швидкості провідності, формування ектопічних вогнищ і субстрату для появи механізму «повторного входу» [4–8]. Також причиною або факторами, що потенціюють аритмії, можуть бути метаболічні та електролітні порушення, інша соматична патологія, зокрема захворювання ендокринної системи. Основними надшлуночковими порушеннями ритму слід вважати передсердну екстрасистолю та фібриляцію передсердь (ФП). Остання – найпоширеніша форма аритмії, що пов'язана з АГ. Відносний ризик розвитку ФП при АГ невеликий порівняно з такими станами, як серцева недостатність і патологія клапанів, але АГ є найпоширенішим, незалежним і потенційно змінюваним фактором ризику ФП [9]. Зміни електричних властивостей передсердь відбуваються на ранній стадії АГ, передують появі гіпертрофії ЛШ і розширенню передсердь [10]. У дослідженні AFFIRM нормальні розміри лівого передсердя (поперечний діаметр <40 мм) мали тільки 33 % хворих [9], і ці зміни значущо передували появі ГЛШ. Остання викликає діастолічну дисфункцію і врешті підвищує тиск у лівому передсерді. У Фремінгемському дослідженні хворі з електрокардіографічно діагностованою ГЛШ мали майже вчетверо вищий рівень ризику ФП [11]. Verdecchia et al. встановили, що в осіб з АГ і синусовим ритмом ризик ФП збільшується з віком і масою лівого шлуночка, а збільшений розмір лівого передсердя асоціюється з хронізацією ФП [12].

Шлуночкові порушення ритму представлені шлуночковими екстрасистолами, тахікардією та фібриляцією шлуночків, що є рідшими. Доведено їхню асоціацію з ГЛШ. Відзначимо, що асиметрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія ЛШ тісніше пов'язані зі шлуночковими аритміями, ніж концентрична гіпертрофія [13].

Пізні потенціали передсердь і шлуночків – неінвазивні електрокардіографічні параметри, які можна використовувати для підтвердження проаритмічної готовності у хворих на АГ [14–16]. Вони представлені електричними коливаннями в кінці зубця «Р» або шлуночкового комплексу ЕКГ, мають низьку амплітуду (5–20 мкВ), високу частоту (понад 20–50 Гц), не фіксуються на звичайній ЕКГ. Враховуючи ці особливості, ці сигнали можуть бути проаналізовані тільки якщо вони посилені, відфільтровані й усереднені [17–19]. Особливий інтерес

становить аналіз впливу субклінічного зниження функції щитоподібної залози на електричні властивості міокарда передсердь та шлуночків у хворих на АГ.

### Мета роботи

Дослідити зміни електричних властивостей міокарда передсердь і шлуночків у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом.

### Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучили 122 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та 16 практично здорових осіб. Критерії залучення в дослідження: наявність АГ II стадії без тиропатій і поєднаної з СГ (для хворих основної групи). Критерії виключення: маніфестний гіпотиреоз, гіпертиреоз, наявність будь-яких захворювань серця та судин (крім АГ II стадії) хронічна серцева недостатність II та вище функціонального класу (NYHA), інша важка соматична патологія. Залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) пацієнтів із ГХ поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) і помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл, за умови нормального рівня тиреоїдних гормонів). У групу хворих на гіпертонічну хворобу без СГ увійшли 92 пацієнти (75 жінок – 81,52 %, 17 чоловіків – 18,48 %), у групу хворих на ГХ із супутнім СГ – 30 пацієнтів (26 жінок – 86,7 %, 4 чоловіки – 13,3 %). Групи хворих зіставні за віком ( $54,16 \pm 10,16$  року проти  $57,69 \pm 9,76$  року;  $p = 0,093$ ), статтю ( $p = 0,4319$ ), зростом ( $p = 0,993$ ), вагою ( $p = 0,719$ ), площею поверхні тіла ( $p = 0,901$ ), індексом маси тіла ( $p = 0,669$ ). Усім хворим виконали добуве моніторування АТ та ЕКГ (комбінований монітор ЕКГ та АТ «Кардіотехніка-04-АД-3» Санкт-Петербург, РФ). Використовували фільтр зі зрізом 40 Гц, запис – в ортогональних відведеннях X, Y, Z за Сімпсоном. Аналізуючи ППП, вивчали показники тривалості фільтрованого зубця Р (PTotal, мс) і середньоквадратичної амплітуди за останні 20 мс зубця Р (RMS 20, мкВ). ППШ оцінювали за тривалістю фільтрованого QRS комплексу (TotQRSF, мс), середньоквадратичною амплітудою останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS (RMS 40, мкВ) і тривалістю фільтрованого QRS комплексу на рівні 40 мкВ (LAS 40, мс). Критерії наявності ППП: PTotal >120 мс і RMS20 <3,5 мкВ (за Simpson). ППШ реєстрували при комбінації двох із трьох значень: TotQRSF >120 мс, RMS40 <16 мкВ і LAS 40 >38 мс (NYHA, 1991). Дані опрацювали за допомогою програми Statistica 6.0, вони наведені як медіана та міжквартильний розмах Me (25 %; 75 %).

### Результати

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, на відміну від практично здорових осіб, спостерігали збільшення показника максимального значення тривалості фільтрованого зубця Р (P total макс.) на 14,3 %

( $p = 0,008$ ) зі  $129,88 \pm 23,80$  до  $148,47 \pm 37,40$  мкВ, його середнього значення (P total sep.) на 6,8 % ( $p = 0,009$ ) зі  $106,81 \pm 9,50$  до  $114,08 \pm 10,30$ , також у хворих на ГХ у 3,52 раза переважав відсоток виявлених ППП за показником Ptotal (P total %) у проаналізованих кардіоциклах ( $8,31 \pm 13,46$  проти  $29,26 \pm 28,12$ ,  $p = 0,01$ ) та відсоток виявлених ППП за двома критеріями (ППП%) в 3,5 раза ( $p = 0,002$ ,  $4,31 \pm 6,57$  проти  $14,98 \pm 16,74$ ), що свідчить про переважання пізніх передсердних потенціалів у цієї категорії хворих, незважаючи на відсутність вірогідної різниці між групами за показниками середньоквадратичної амплітуди за останні 20 мс зубця Р (RMS 20).

ППП виявили в 10 з 16 практично здорових осіб, що становить 63 %. У хворих на ГХ ППП спостерігали в 77 із 92 пацієнтів, яких обстежили, тобто у 84 % випадків. Різниця між групами досягла межі статистичної вірогідності (63 % проти 84 %;  $p = 0,0419$ , McNemar Chi-square) (рис. 1).

Збільшення пізніх потенціалів передсердь супроводжувалося вірогідним зростанням у 16,4 раза ( $16,00 \pm 18,86$  проти  $262,63 \pm 1169,36$ ,  $p = 0,018$ ) кількості надшлуночкових екстрасистол у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Більшість показників, що характеризують пізні потенціали шлуночків у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, не продемонструвала вірогідної різниці з аналогічними показниками у практично здорових осіб. У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу все ж переважав відсоток виявлених ППШ за значенням середньоквадратичної амплітуди останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS (RMS 40%) у 3,1 раза ( $5,69 \pm 12,45$  проти  $17,43 \pm 30,33$ ) та у 3,3 раза відсоток виявлених ППШ зі значенням тривалості фільтрованого QRS комплексу на рівні 40 мкВ (LAS 40 %) з  $3,88 \pm 8,02$  до  $12,68 \pm 25,23$ , однак ці різниці не досягли меж статистичної вірогідності ( $p = 0,07$  та  $0,296$ ). Відсоток виявлених ППШ серед проаналізованих кардіоциклів за двома показниками у хворих на ГХ переважав в 11 разів ( $1,13 \pm 4,24$  проти  $12,22 \pm 24,88$ ), але ця різниця також не досягла меж статистичної вірогідності ( $p = 0,074$ ). Однак комплекс змін електричних показників у хворих на ГХ дав змогу виявити ППШ у 34 % (30/92) випадків, а у практично здорових осіб – в 1 із 16 (6 %). Різниця між групами статистично вірогідна ( $p = 0,0302$ ). Зміни асоціювалися з вірогідним ( $p = 0,004$ ) збільшенням кількості шлуночкових екстрасистол за добу в цих хворих ( $66,03 \pm 410,24$  проти  $0,00 \pm 0,00$  у практично здорових осіб) (рис. 2).

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, на відміну від практично здорових осіб, виявили збільшення максимальних значень тривалості фільтрованого зубця Р на 8,2 % ( $129,88 \pm 23,80$  проти  $140,59 \pm 20,73$ ,  $p = 0,059$ ), середніх значень на 5,8 % ( $106,81 \pm 9,50$  проти  $113,00 \pm 9,99$ ,  $p = 0,045$ ), відсотка виявлених ППП за показником P total у 3,19 раза ( $8,31 \pm 13,46$  проти  $26,55 \pm 26,87$ ,  $p = 0,004$ ). Хворі на ГХ із СГ вірогідно відрізнялися від практично здорових осіб за показником питомої ваги осіб із наявністю ППП (63 % проти 87 %,  $p = 0,0498$  McNemar Chi-square та частотою їх виявлення в 3,56 раза ( $4,31 \pm 6,57$  проти  $15,35 \pm 13,63$ ,  $p = 0,004$ ), що також свідчить про переважання пізніх передсердних потенціалів у цих хворих.



Рис. 1. Питомі ваги осіб із виявленими ППП серед хворих груп дослідження.



Рис. 2. Питомі ваги осіб із виявленими ППШ серед хворих груп дослідження.

Залишилися на рівні значень практично здорових осіб показники середньоквадратичної амплітуди за останні 20 мс зубця Р (RMS 20, мкВ) у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Збільшення пізніх потенціалів передсердь супроводжувалося закономірним зростанням у 27,2 раза ( $16,00 \pm 18,86$  проти  $435,41 \pm 1666,37$ ,  $p = 0,038$ ) кількості надшлуночкових екстрасистол у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом. Як і хворі на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, за показниками середньоквадратичної амплітуди за останні 20 мс зубця Р (RMS 20, мкВ), особи, які хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, і практично здорові особи, вірогідно не розрізнялись.

Електрична активність шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом характеризувалась змінами показників щодо практично здорових осіб. Так, тільки показники тривалості фільтрованого QRS комплексу (TotQRSF, мс) не мали вірогідної різниці з аналогічними показниками у практично здорових осіб. У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом відсоток виявлених ППШ за значеннями середньоквадратичної амплітуди останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS (RMS 40, мкВ) переважав у 8,9 раза ( $5,69 \pm 12,45$  проти  $50,69 \pm 40,57$ ,  $p = 0,0002$ ) показник, тривалості фільтрованого QRS комплексу – на рівні 40 мкВ (LAS 40, мс) у 11,3 раза ( $3,88 \pm 8,02$  проти  $43,94 \pm 36,95$ ,  $p = 0,00004$ ). Закономірно зростали максимальні (на 45,1 % – з  $36,13 \pm 7,05$  до  $52,41 \pm 14,65$ ,  $p = 0,00001$ ), середні (на 26,8 % – з  $30,44 \pm 7,94$  до  $38,59 \pm 14,67$ ,

$p = 0,029$ ) і мінімальні (в 11,3 раза – з  $3,88 \pm 8,02$  до  $43,94 \pm 36,95$ ,  $p = 0,00004$ ) значення показника Las40 щодо аналогічних параметрів у практично здорових осіб. Також зафіксували зниження на 36,9 % (з  $26,44 \pm 13,75$  до  $16,69 \pm 14,77$ ,  $p = 0,002$ ) мінімального та на 31,7 % (з  $39,75 \pm 24,27$  до  $27,16 \pm 20,98$ ,  $p = 0,009$ ) середнього значення середньоквадратичної амплітуди останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS (RMS 40, мкВ). Зафіксували також збільшення частоти виявлення ППШ у проаналізованих кардіоциклах у 37,7 раза ( $1,13 \pm 4,24$  проти  $42,56 \pm 36,96$ ,  $p = 0,0001$ ), яке асоціювалося з вірогідним ( $p = 0,001$ ) збільшенням кількості шлуночкових екстрасистол за добу в цієї категорії хворих:  $441,53 \pm 1414,97$  проти  $0,00 \pm 0,00$  у практично здорових осіб ( $p = 0,001$ ).

Виявлені зміни електричної активності шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом супроводжувалися збільшенням питомої ваги хворих на ГХ із СГ із наявністю ППШ до 77 % (23/30, рис. 2). Різниця між показниками у групах хворих на ГХ із СГ і практично здоровими особами високо вірогідна (6 % проти 77 %,  $p = 0,0001$ ).

Хворі на ГХ із/без супутнього субклінічного гіпотиреозу не розрізнялися за показниками, що характеризують пізні потенціали передсердь P total макс. ( $148,47 \pm 37,40$  та  $140,59 \pm 20,73$ ,  $p = 0,262$ ), P total мін. ( $88,64 \pm 16,07$  та  $86,00 \pm 17,91$ ,  $p = 0,443$ ), P total сер. ( $114,08 \pm 10,30$  та  $113,00 \pm 9,99$ ,  $p = 0,610$ ) та відсотком виявлених ППП за цим показником ( $29,26 \pm 28,12$  та  $26,55 \pm 26,87$ ,  $p = 0,641$ ), RMS20 макс. ( $6,04 \pm 1,33$  та  $5,87 \pm 1,08$ ,  $p = 0,506$ ), RMS20 мін. ( $39,49 \pm 25,19$  та  $2,11 \pm 0,97$ ,  $p = 0,641$ ), RMS20 сер. ( $2,03 \pm 0,80$  та  $13,09 \pm 51,63$ ,  $p = 0,094$ ) та відсотком виявлених ППП за показником RMS20 ( $39,49 \pm 25,19$  та  $44,90 \pm 25,73$ ,  $p = 0,309$ ), частотою виявлення ППП у проаналізованих кардіоциклах ( $14,98 \pm 16,74$  та  $15,35 \pm 13,63$ ,  $p = 0,901$ ). Не виявили також статистично вірогідну різницю показників кількості надшлуночкових екстрасистол ( $262,63 \pm 1169,36$  та  $435,41 \pm 1666,37$ ,  $p = 0,527$ ), парних надшлуночкових екстрасистол ( $31,96 \pm 151,61$  та  $4,56 \pm 8,09$ ,  $p = 0,449$ ), групових надшлуночкових екстрасистол ( $1,46 \pm 2,79$  та  $0,71 \pm 1,53$ ,  $p = 0,314$ ).

Особливу увагу привертають зміни показників пізніх потенціалів шлуночків. У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом спостерігали вірогідне зниження максимальних на 21,3 % ( $62,22 \pm 28,50$  проти  $48,97 \pm 38,70$ ,  $p = 0,043$ ), мінімальних на 27,1 % ( $22,91 \pm 14,11$  проти  $16,69 \pm 14,77$ ,  $p = 0,037$ ) та середніх на 27,2 % ( $37,33 \pm 19,54$  проти  $27,16 \pm 20,98$ ,  $p = 0,015$ ) значень показника RMS40; підвищення максимальних на 7,1 % ( $93,40 \pm 9,43$  проти  $100,00 \pm 16,47$ ,  $p = 0,007$ ) мінімальних на 7 % ( $80,28 \pm 7,19$  проти  $85,09 \pm 14,57$ ,  $p = 0,017$ ) та середніх на 7 % ( $86,33 \pm 7,36$  проти  $92,34 \pm 14,52$ ,  $p = 0,003$ ) значень показника Tot QRSF; також зростання максимальних в 1,34 раза ( $39,20 \pm 8,38$  проти  $52,41 \pm 14,65$ ,  $p = 0,0001$ ), мінімальних на 20,1 % (з  $24,38 \pm 6,59$  до  $29,28 \pm 14,67$ ,  $p = 0,013$ ) та середніх на 22 % (з  $31,63 \pm 6,79$  до  $38,59 \pm 14,67$ ,  $p = 0,001$ ) значень показника Las40. Закономірно зростає і відсоток виявлених ППШ за названими показниками: RMS40 у 2,9 раза (з  $17,43 \pm 30,33$  до  $50,69 \pm 40,57$ ,  $p = 0,0001$ ); Las 40 у 3,47 раза (з  $12,68 \pm 25,23$  до  $43,94 \pm 36,95$ ,  $p = 0,0001$ ); Tot QRSF з  $0,00 \pm 0,00$  до  $5,75 \pm 22,25$  %

( $p = 0,016$ ). За питомою вагою осіб із ППШ групи хворих на ГХ і ГХ із СГ вірогідно розрізнялися (32,61 % проти 76,67 %;  $p = 0,0001$ , рис. 2), а також за відсотком виявлених ППШ у проаналізованих кардіоциклах у 3,48 раза ( $12,22 \pm 24,88$  проти  $42,56 \pm 36,96$ ,  $p = 0,005$ ). Отже, пізні шлуночкові потенціали вірогідно частіше виявляли у групі хворих на ГХ із СГ. Зміни електричних властивостей шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом асоціювалися зі зростанням кількості шлуночкових екстрасистол в 6,69 раза (з  $42,56 \pm 36,96$  до  $441,53 \pm 1414,97$ ,  $p = 0,026$ ) порівняно з аналогічним показником у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Слід відзначити, що вірогідної різниці за кількістю проаналізованих кардіоциклів між групами обстежених хворих не було, що створює рівні умови та робить аналіз точнішим.

## Обговорення

Дані фахової літератури свідчать про вплив АГ і пов'язаної з нею ГЛШ на посилення проаритмічної активності міокарда передсердь і шлуночків [14–16,20,21]. Palatini et al виявили пізні потенціали шлуночків у 27 пацієнтів (25 %) зі 107 осіб із ГЛШ. У роботах R. Bushra et al. і Palmiero et al. при обстеженні таких хворих ППШ виявляли у 31,3 % [22] і 20 % [23] випадків; в останній роботі зв'язок між ППШ і ГЛШ був доволі міцним ( $p$ -значення  $<0,001$ ). У роботі Riaz зі співавт. ППШ виявили в 17 % серед обстежених 64 хворих на АГ [24]. Доведеним є вплив ендокринної патології на зміни параметрів ПППШ: при акромегалії [25–27], гіпер- і гіпотиреозі з регресом показників, що характеризують ППШ, при замісній терапії гіпотиреозу [25,28]. Ми знайшли дані щодо негативного впливу навіть субклінічних форм порушення функції щитоподібної залози на параметри ППШ. Автори відзначають, що проаритмогенний вплив СГ може бути усунений пропранололом, навіть у низьких дозах [29]. На особливу увагу заслуговують нові дані щодо доклінічного пошкодження міокарда при субклінічному гіпотиреозі за даними T1 картування методом МРТ [30].

Аналіз пізніх потенціалів передсердь допомагає виявити пацієнтів із ризиком надшлуночкових аритмій, зокрема фібриляція передсердь у різних категорій пацієнтів, як-от у хворих на гіпотиреоз [31,32].

Деяких труднощів для аналізу отриманих та порівняння з іншими результатами додає факт, що нині немає єдиного уявлення про те, яка саме методика – часового, просторового або спектрального аналізу – для визначення ППШ є точнішою, які параметри порогових значень tot QRS, RMS40, LAS40 мають більшу діагностичну точність [33,34]. Проводиться дальший пошук амплітудно-часових параметрів для методу Сімпсона [35]. Аналогічні особливості характерні для аналізу ППП [31,32].

Однак, за даними аналізу ППП і ППШ, виявили вірогідний проаритмогенний вплив АГ на функцію передсердь і шлуночків, додатковий вплив СГ на електричні властивості міокарда шлуночків у хворих на АГ II стадії. Отже, можна стверджувати: АГ є сильним незалежним фактором ризику розвитку надшлуночкової та шлуночкової аритмії, а наявність пізніх потенціалів передсердь і шлуночків у пацієнтів із гіпертонічною хворобою на

усередненій ЕКГ є свідченням основних анатомічних та електрофізіологічних змін, які можуть спричинити фібриляцію передсердь і загрозиливі для життя шлуночкові аритмії. Результати підтверджують дані проаналізованої фахової літератури, зокрема поодиноких джерел, що стосуються електричних властивостей міокарда шлуночків при СГ. Результати щодо таких змін у хворих на АГ II стадії та щодо електричних властивостей передсердь при СГ описано вперше.

Необхідне далі наукове обґрунтування виявлених змін. Дані, що отримали, свідчать про вплив СГ на структуру лівого передсердя у хворих на АГ (вірогідне збільшення поперечного розміру на 3,5 %,  $p < 0,05$ ), котрий не супроводжується змінами електричної активності передсердь при СГ. Водночас зафіксовані морфологічні та функціональні особливості міокарда ЛШ при АГ, що поєднана з СГ (вірогідне збільшення індексу маси міокарда на 11,1 % ( $p < 0,05$ ), розподіл типів геометрії тощо) мають функціональні підтвердження – реакція показників ППШ, кількості шлуночкових аритмій. Слід нагадати про певний вплив СГ на параметри ДМАТ у хворих на АГ. На нашу думку, такі особливості можуть бути зумовлені множинними метаболічними змінами при СГ, більшою експресією генів до тиреоїдних гормонів та активнішим енергетичним обміном у міокарді шлуночків.

## Висновки

1. У хворих на АГ II стадії порівняно зі здоровими особами вірогідно змінені показники, що характеризують пізні потенціали передсердь і шлуночків, що свідчить про проаритмічні властивості АГ і пов'язаної з нею ГЛШ. Ці зміни супроводжувалися збільшенням кількості надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму.

2. У хворих на АГ II стадії з СГ та без СГ не виявили вірогідну різницю показників ППП ( $p = 0,837$ ) та надшлуночкових аритмій (кількості надшлуночкових екстрасистол,  $p = 0,527$ ; парних надшлуночкових екстрасистол,  $p = 0,449$ ; групових надшлуночкових екстрасистол;  $p = 0,314$ ).

3. У хворих на АГ II стадії з СГ порівняно з групою без СГ спостерігали зміни показників, що характеризують ППШ (зниження максимальних – на 21,3 % ( $p = 0,043$ ), мінімальних – на 27,1 % ( $p = 0,037$ ), середніх – на 27,2 % ( $p = 0,015$ ) значень показника RMS 40, підвищення показників TotQRSF макс. на 7,1 % ( $p = 0,007$ ), Tot QRSF мін. на 7 % ( $p = 0,017$ ), Tot QRSFсер. на 7 % ( $p = 0,003$ ), LAS 40 макс. в 1,34 раза ( $p = 0,0001$ ), LAS 40 мін. на 20,1 % ( $p = 0,013$ ), LAS 40 сер. на 22 % ( $p = 0,001$ ), питомої ваги ППШ, що виявлені за параметрами: Tot QRSF ( $p = 0,016$ ), RMS 40 у 2,9 раза ( $p = 0,0001$ ), Las 40 в 3,47 раза ( $p = 0,0001$ ), відсотка виявлених ППШ у проаналізованих кардіоциклах у 3,48 раза ( $p = 0,005$ ). Це свідчило про додатковий проаритмогенний вплив супутнього субклінічного гіпотиреозу. Зміни електричних властивостей шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом асоціювалися зі зростанням кількості шлуночкових екстрасистол в 6,69 раза ( $p = 0,026$ ) порівняно з аналогічним показником у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи збільшення кількості даних щодо впливу СГ на струк-

туру та функцію серцево-судинної системи, перспективи досліджень полягають у продовженні вивчення факторів, що впливають на перебіг ГХ.

## Фінансування

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 27.06.2019

## Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету, Україна. Новіков Є. В., аспірант 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. Новиков Е. В., аспирант 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. Novikov Ye. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, et al. *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. Issue 28. P. 2159–2190.
- [2] Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies / A. C. Montezano, et al. *Can J Cardiol*. 2015. Vol. 31. Issue 5. P. 631–41. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.008
- [3] Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension / D. Radulescu, et al. *Revista medica de Chile*. 2013. Vol. 141. Issue 12. P. 1520–7. doi: 10.4067/S0034-98872013001200004
- [4] Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension / R. Sultana, et al. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010. Vol. 22. Issue 4. P. 155–8.
- [5] Shenasa M., Shenasa H., El-Sherif N. Left Ventricular Hypertrophy and Arrhythmogenesis. *Card electrophysiol clin*. 2015. Vol. 7. Issue 2. P. 207–209. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.017
- [6] Kahan T., Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*. 2005. Vol. 91. Issue 2. P. 250–6. doi: 10.1136/hrt.2004.042473
- [7] Yiu K., Tse H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens*. 2008. Vol. 22. Issue 6. P. 380–8. doi: 10.1038/jhh.2008.10
- [8] Ventricular late potentials: a critical overview and current applications / P. Santangeli, et al. *J Electrocardiol*. 2008. Vol. 41. Issue 4. P. 318–24. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.03.001

- [9] The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study. *Am Heart J*. 2002. Vol. 143. Issue 6. P. 991–1001. doi: 10.1067/mhj.2002.122875
- [10] Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution Pwave signal averaging / E. C. Madu, et al. *Clin Cardiol*. 2001. Vol. 24. Issue 9. P. 597–602. doi: 10.1002/clc.4960240906
- [11] Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates / W. B. Kannel, et al. *Am J Cardiol*. 1998. Vol. 82(suppl). P. 2N–9N. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9
- [12] Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome / P. Verdecchia, et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41. Issue 2. P. 218–223. doi: 10.1161/01.hyp.0000052830.02773.e4
- [13] Bague J., Erdine S., Mallion J. Hypertension and arrhythmia. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. 2005. Vol. 24. P. 1–2.
- [14] Late ventricular potentials in cardiac and extracardiac diseases, in Cardiac arrhythmias / I. Mozos, et al. Brejio-Marquez FR. Intech. Rijeka, 2012. P. 227–256.
- [15] Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation / P.R.B. Barbosa, et al. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 107. P. 307–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.073
- [16] Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension / M. Galinier, et al. *Eur Heart J*, 1997. Vol. 18. P. 1484–1491. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015476
- [17] Clinical assessment of the effect of digital filtering on the detection of ventricular late potentials / P. R. B. Barbosa, et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002. Vol. 35. Issue 11. P. 1285–1292. doi: 10.1590/S0100-879X2002001100005
- [18] Ramos J. A., Lopes dos Santos P. J. Parametric modeling in estimating abnormal intra-QRS potentials in signal-averaged electrocardiograms: A subspace identification approach Interpreting Cardiac Electrograms – From Skin to Endocardium: 16th IFAC Symposium on System Identification, the International Federation of Automatic Control; 11–13 July 2012. Brussels, Belgium, published by Elsevier Ltd.
- [19] Abdelghani S. A., Rosenthal T. M., Morin D. P. Surface electrocardiogram predictors of sudden cardiac arrest. *Ochsner Journal*. 2016. Vol. 16. Issue 3. P. 280–289.
- [20] Gadaleta M., Giorgio A. A method for ventricular late potentials detection using time-frequency representation and wavelet denoising. *ISRN cardiology*. 2012. 258769. doi: 10.5402/2012/258769
- [21] Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects / A. Barison, et al. *Curr Pharm Des*. 2011. Vol. 17. Issue 28. P. 3062–73. doi: 10.2174/138161211798157748
- [22] Bushra R., Syed M., Khan M. Association of ventricular late potentials with left ventricular hypertrophy in patients with systemic arterial hypertension. *Pak Armed Forces Med J*. 2016. Vol. 66. P. 841–844.
- [23] Palmiero P., Maiello M. Arrhythmic risk in essential hypertension: late potentials. *Minerva Cardioangiol*. 2004. Vol. 52. Issue 1. P. 1–8.
- [24] Correlation of signal averaged ECG parameters with arterial blood pressure in hypertensive patients / B. Riaz, et al. *Pak J Physiol*. 2015. Vol. 11. P. 6–9.
- [25] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) / D. Zipes, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48. Issue 5. P. e247–e346. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.010
- [26] Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly / P. Maffei, et al. *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 104. Issue 2. P. 197–203. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.010
- [27] Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal / S. Mosca, et al. *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167. P. 1712–1718. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.109
- [28] Ker J. Thyroxine and cardiac electrophysiology – a forgotten physiological duo? *Thyroid Research*. 2012. Vol. 5. Issue 1. P. 8. doi: 10.1186/1756-6614-5-8
- [29] Late potentials in high resolution ECG in thyroid gland dysfunction / W. Schippering, et al. *Acta Medica Austriaca*. 1995. Vol. 22. Issue 4. P. 73–74.
- [30] Diffuse Myocardial Injuries are Present in Subclinical Hypothyroidism: A Clinical Study Using Myocardial T1-mapping Quantification / Z. Yao, et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 4999. doi: 10.1038/s41598-018-22970-x
- [31] P wave signal-averaged electrocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. A. Buzea, et al. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2015. Vol. 53. Issue 4. P. 315–320. doi: 10.1515/rjim-2015-0040
- [32] Prediction of atrial fibrillation after ischemic stroke using P-wave signal averaged electrocardiography / K. Yagodawa, et al. *Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 61. Issue 1. P. 49–52. doi: 10.1016/j.jcc.2012.08.013
- [33] Галимзянов Э. П. Оптимизация метода обработки электрокардиосигналов для выявления низкоамплитудных потенциалов сердца. *Методы и устройства передачи и обработки информации*. 2011. Вып. 13. С. 26–29.
- [34] Usefulness of Continuous 24-hour Ventricular Late Potential to Predict Prognosis in Patients with Heart Failure / A. Matsuzaki, et al. *Tokai J Exp Clin Med*. 2014. Vol. 39. Issue 3. P. 128–36.
- [35] Седов С. С., Щербакова Т. Ф., Галимзянов Э. П. Анализ поздних потенциалов желудочков сердца с использованием портативных кардиоанализаторов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018. №12-5(66). С. 127–129.

## References

- [1] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., & Bohm, M. (2013). ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 34(28), 2159–2190.
- [2] Montezano, A. C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A. M., & Touyz, R. M. (2015). Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol*. 31(5), 631–641. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.008
- [3] Radulescu, D., Stoicescu, M., Buzdugan, E., & Donca, V. (2013) Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. *Revista medica de Chile*. 141(12), 1520–1527. doi: 10.4067/S0034-98872013001200004
- [4] Sultana, R., Sultana, N., Rashid, A., Rasheed, S. Z., Ahmed, M., Ishaq, M., & Samad, A. (2010) Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 22(4), 155–158.
- [5] Shenasa, M., Shenasa, H., & El-Sherif, N. (2015) Left Ventricular Hypertrophy and Arrhythmogenesis. *Card electrophysiol clini*, 7(2), 207–209. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.017
- [6] Kahan, T., & Bergfeldt, L. (2005). Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*, 91(2), 250–256. doi: 10.1136/hrt.2004.042473
- [7] Yiu, K., & Tse, H. (2008). Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens*, 22(6), 380–388. doi: 10.1038/jhh.2008.10
- [8] Santangeli, P., Infusino, F., Sgueglia, G. A., Sestito, A., & Lanza, G. A. (2008) Ventricular late potentials: a critical overview and current applications. *J Electrocardiol*, 41(4), 318–324. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.03.001
- [9] The AFFIRM Investigators. (2002). Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study. *Am Heart J*. 143(6), 991–1001. doi: 10.1067/mhj.2002.122875
- [10] Madu, E. C., Baugh, D. S., Gbadebo, T. D., Dhala, A., & Cardoso, S. (2001). Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P wave signal averaging. *Clin Cardiol*, 24(9), 597–602. doi: 10.1002/clc.4960240906
- [11] Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1998). Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82(suppl), 2N–9N. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9
- [12] Verdecchia, P., Reboldi, G., Gattobigio, R., Bentivoglio, M., Borgioni, C., Angeli, F., et al. (2003). Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 41(2), 218–223. doi: 10.1161/01.hyp.0000052830.02773.e4
- [13] Bague J., Erdine S., & Mallion J. (2005). Hypertension and arrhythmia. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*, 24, 1–2.
- [14] Mozos, I., et al. (2012). *Late ventricular potentials in cardiac and extracardiac diseases, in Cardiac arrhythmias*. Brejio-Marquez FR. Intech, Rijeka, Croatia. 227–256.
- [15] Benchimol Barbosa, P. R., de Souza Bomfim, A., Barbosa, E. C., Ginefra, P., Helena Cardoso Boghossian, S., Destro, C., & Nadal, J. (2005). Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 107(3), 307–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.073
- [16] Galinier, M., Balanescu, S., Fourcade, J., Dorobantu, M., Albenque, J. P., Massabuau, P., et al. (1997). Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J*, 18(9), 1484–1491. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015476
- [17] Benchimol-Barbosa, P. R., Barbosa, E. C., Bomfim, A. S., Ginefra, P., & Nadal, J. (2002) Clinical assessment of the effect of digital filtering on the detection of ventricular late potentials. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35(11), 1285–1292. doi: 10.1590/S0100-879X2002001100005



- [18] Ramos, J. A., & Lopes dos Santos, P. J. (2012). Parametric modeling in estimating abnormal intra-QRS potentials in signal-averaged electrocardiograms: A subspace identification approach. *Interpreting Cardiac Electrograms – From Skin to Endocardium*: 16th IFAC Symposium on System Identification, the International Federation of Automatic Control. Brussels, Belgium, published by Elsevier Ltd.
- [19] Abdelghani, S. A., Rosenthal, T. M., & Morin, D. P. (2016). Surface electrocardiogram predictors of sudden cardiac arrest. *Ochsner Journal*, 16(3), 280–289.
- [20] Gadaleta, M., & Giorgio, A. (2012). A method for ventricular late potentials detection using time-frequency representation and wavelet denoising. *ISRN cardiology*, 2012, 258769. doi: 10.5402/2012/258769
- [21] Barison, A., Vergaro, G., Pastormerlo, L. E., Ghiadoni, L., Emdin, M., & Passino, C. (2011). Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects. *Curr Pharm Des*, 17(28), 3062–3073. doi: 10.2174/138161211798157748
- [22] Bushra, R., Syed, M., Khan, M., et al. (2016). Association of ventricular late potentials with left ventricular hypertrophy in patients with systemic arterial hypertension. *Pak Armed Forces Med J.*, 66, 841–844.
- [23] Palmiero, P., & Maiello, M. (2004). Arrhythmic risk in essential hypertension: late potentials. *Minerva Cardioangiol.*, 52(1), 1–8.
- [24] Riaz, B., Khan, M., Mubarak, S., & Sarwar, M. (2015). Correlation of signal averaged ECG parameters with arterial blood pressure in hypertensive patients. *Pak J Physiol.*, 11(4), 6–9.
- [25] Zipes, D., Camm, J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., et al. (2006) ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *Journal of the American College of Cardiology*, 48(5), 247–346. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.010
- [26] Maffei, P., Martini, C., Milanese, A., Corfini, A., Mioni, R., de Carlo, E., et al. (2005). Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *International Journal of Cardiology*, 104(2), 197–203. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.010
- [27] Mosca, S., Paolillo, S., Colao, A., Bossone, E., Cittadini, A., Iudice, F. L., et al. (2013). Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *International Journal of Cardiology*, 167(5), 1712–1718. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.109
- [28] Ker, J. (2015). Thyroxine and cardiac electrophysiology – a forgotten physiological duo? *Thyroid Research.*, 5(1), 8. doi: 10.1186/1756-6614-5-8
- [29] Schipping, W., Buchinger, W., Schubert, B., et al. (1995). Late potentials in high resolution ECG in thyroid gland dysfunction. *Acta Medica Austriaca.*, 22(4), 73–74.
- [30] Yao, Z., Gao, X., Liu, M., Chen, Z., Yang, N., Jia, Y. M., et al. (2018). Diffuse Myocardial Injuries are Present in Subclinical Hypothyroidism: A Clinical Study Using Myocardial T1-mapping Quantification. *Scientific Reports.*, 8(1), 4999. doi: 10.1038/s41598-018-22970-x
- [31] Buzea, C. A., Dan, A. R., Delcea, C., Balea, M. I., Gologanu, D., Dobranici, M., et al. (2015). P wave signal-averaged electrocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 53(4), 315–320. doi: 10.1515/rjim-2015-0040
- [32] Yogodawa, K., Seino, Y., Ohara, T., Hayashi, M., Miyauchi, Y., Katoh, T., & Mizuno, K. (2013). Prediction of atrial fibrillation after ischemic stroke using P-wave signal averaged electrocardiography. *Journal of Cardiology*, 61(1), 49–52. doi: 10.1016/j.jcc.2012.08.013
- [33] Galimzyanov, E. R. (2011). Optimizaciya metoda obrabotki e'lektrokardiosignalov dlya vyyavleniya nizkoamplitudnykh potencialov serdca [Optimization of the processing method of electrocardiosignals to identify low-amplitude potentials of the heart]. *Metody i ustrojstva peredachi i obrabotki informacii*, 13, 26–29. [in Russian].
- [34] Matsuzaki, A., Yoshioka, K., Amino, M., Shima, M., Hashida, T., Fujibayashi, D., et al. (2014). Usefulness of Continuous 24-hour Ventricular Late Potential to Predict Prognosis in Patients with Heart Failure. *Tokai J Exp Clin Med.*, 39(3), 128–136.
- [35] Sedov, S. S., Shcherbakova, T. F., & Galimzyanov, E. R. (2018). Analiz pozdnykh potencialov zheludochkov serdca s ispolzovaniem portativnykh kardioanalizatorov [Analysis of late potentials of heart ventricles with use of portable cardio analyzers]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*, 12-5(66), 127–129. [in Russian].

# Comparative study of the effectiveness of antihistamine preparations in the treatment of patients with atopic dermatitis

N. Yu. Reznichenko\*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

## Key words:

antihistamines, atopic dermatitis, treatment.

Zaporizhzhie medical journal 2019; 21 (5), 590–594

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179406

\*E-mail: reznichenkog@gmail.com

**The objective** of the study – to determine the comparative effectiveness of I-generation antihistamines and active metabolites of II-generation in treatment of patients with atopic dermatitis.

**Materials and methods.** The study included 40 patients with atopic dermatitis. SCORAD scale was used for the assessment of the disease severity and Ukrainian translation of the Dermatology Life Quality Index – for the quality of life assessment. Patients were randomized into two groups that received I generation antihistamines and active metabolites of the II generation. Student's criterion or Wilcoxon criterion was used for statistical analyses. Normality of data distribution was verified using Shapiro–Wilk criterion.

**Results.** A high  $\Delta$ SCORAD (%) was observed in patients, who used I generation antihistamines. The significantly higher DLQI was in the group which used active metabolites of the II generation.  $\Delta$ DLQI (%) was significantly lower in patients from the comparison group compared with individuals from the main group. Significant differences in neuroticism and state anxiety were obtained in patients from main and comparative groups with lower values in patients taking I generation antihistamines. In the group of patients before the start of treatment, the state of subdepression was noted, and in those of the main group there were no depressive symptoms at the end of the course of therapy.

**Conclusions.** First-generation antihistamines are more effective in the treatment of atopic dermatitis compared to the active metabolites of second-generation, as evidenced by significant differences in SCORAD,  $\Delta$ SCORAD (%), the severity of pruritus between groups of patients after completion of treatment. I-generation antihistamines indirectly have a positive effect on the quality of life, anxiety, depression and neuroticism, which explains the need for their priority choice in the treatment of atopic dermatitis.

## Ключові слова:

антигістаміни, atopічний дерматит, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 590–594

## Порівняльне дослідження ефективності антигістамінних препаратів у лікуванні хворих на atopічний дерматит

Н. Ю. Резніченко

**Мета роботи** – визначення порівняльної ефективності антигістамінних препаратів I покоління та активних метаболітів препаратів II покоління в лікуванні хворих на atopічний дерматит.

**Матеріали та методи.** У дослідження включили 40 осіб, які хворі на atopічний дерматит. Шкалу SCORAD використовували для оцінювання тяжкості захворювання. Якість життя оцінювали відповідно до українського перекладу Dermatology Life Quality Index. Хворі на atopічний дерматит рандомізовані у 2 терапевтичні групи, які отримували антигістамінні препарати I покоління або активні метаболіти препаратів II покоління. Критерій Стьюдента або критерій Вілкокса використовували для статистичного аналізу залежно від нормальності розподілу. Нормальність розподілу даних визначали за критерієм Шапіро–Уїлка.

**Результати.** Високий показник  $\Delta$  SCORAD (%) визначили у хворих, які отримували антигістамінні препарати I покоління. Вірогідно вищим індекс DLQI був у групі осіб після застосування активних метаболітів антигістамінних препаратів II покоління. Встановили, що показник  $\Delta$ DLQI (%) був вірогідно нижчим у пацієнтів із групи порівняння щодо осіб з основної групи. Між основною та порівняльною групами пацієнтів встановили вірогідну різницю за рівнями невротизації та ситуативної тривожності з меншими значеннями в осіб, які отримували антигістамінні препарати I покоління. У групі пацієнтів до початку лікування відзначали стан субдепресії згідно з інтегральним показником за шкалою Бека, а в осіб основної групи після завершення курсу терапії не спостерігали депресивні симптоми.

**Висновки.** Антигістамінні препарати I покоління є ефективнішими в лікуванні atopічного дерматиту порівняно з активними метаболітами препаратів II покоління, що підтверджується статистично вірогідною різницею в бальній оцінці за шкалою SCORAD,  $\Delta$ SCORAD (%), у вираженості свербіжів та його об'єктивної ознаки – екскоріацій – між групами пацієнтів після завершення курсу лікування. Антигістамінні препарати I покоління опосередковано чинять позитивний ефект щодо якості життя, рівнів тривожності, депресії та невротизації пацієнтів, що пояснює необхідність їх пріоритетного вибору під час лікування atopічного дерматиту.

## Ключевые слова:

антигистаминны, atopический дерматит, лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 590–594

## Сравнительное исследование эффективности антигистаминных препаратов в лечении больных atopическим дерматитом

Н. Ю. Резніченко

**Цель работы** – определение сравнительной эффективности антигистаминных препаратов I поколения и активных метаболитов препаратов II поколения в лечении больных atopическим дерматитом.

**Материалы и методы.** В исследование включили 40 больных atopическим дерматитом. Шкалу SCORAD использовали для оценки тяжести заболевания. Качество жизни оценивали соответственно украинскому переводу Dermatology Life Quality Index. Больные atopическим дерматитом рандомизированы в 2 терапевтические группы, которые получали антигиста-

минные препараты I поколения либо активные метаболиты препаратов II поколения. Критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона использовали для статистического анализа в зависимости от нормальности распределения. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро–Уилка.

**Результаты.** Высокий показатель  $\Delta$ SCORAD (%) отмечен у больных, принимавших антигистаминные препараты I поколения. Достоверно более высоким индекс DLQI был в группе лиц после применения активных метаболитов препаратов II поколения. Установлено, что показатель  $\Delta$ DLQI (%) достоверно ниже у пациентов из группы сравнения по сравнению с лицами из основной группы. Между основной и сравнительной группами пациентов получены достоверные различия по уровням невротизации и ситуативной тревожности с меньшими значениями у лиц, принимавших антигистаминные препараты I поколения. В группе пациентов до начала лечения отмечено состояние субдепрессии согласно интегрального показателя по шкале Бека, а у лиц основной группы по завершению курса терапии не установлены депрессивные симптомы.

**Выводы.** Антигистаминные препараты I поколения более эффективны в лечении atopического дерматита по сравнению с активными метаболитами препаратов II поколения, что подтверждается статистически достоверными различиями в балльной оценке по шкале SCORAD,  $\Delta$ SCORAD (%), выраженности зуда и его объективного признака – экскориаций – между группами пациентов после завершения курса лечения. Антигистаминные препараты I поколения опосредовано оказывают положительный эффект относительно качества жизни, уровней тревожности, депрессии и невротизации пациентов, что объясняет необходимость их приоритетного выбора в лечении atopического дерматита.

## Introduction

Atopic dermatitis is considered to be one of the main dermatoses, in the occurrence and development of which allergic component is the leading one [1–3]. The study of the etiology, pathogenesis and clinical features of atopic dermatitis, as well as the grounded choice of its optimal treatment, are extremely urgent problems of modern medicine [4–6]. The problem is associated with a high incidence of the disease, a constantly recurrent course, an increase in the number of trigger factors, an insufficient effectiveness of standard therapy, and the need for complex treatment with the recommendations of doctors of various specialties [1,5,7].

The main tasks of therapeutic and preventive measures for atopic dermatitis are: elimination or reduction of itching and inflammatory changes in the skin; prevention of the development of severe forms of the disease, which lead to a decrease in the quality of life [8,9].

Treatment for atopic dermatitis includes the mandatory use of antihistamines, which block the H1-histamine receptors, prevent the development of the main effects of histamine and thus eliminate the main clinical manifestations of atopic dermatitis. Modern medicine has a wide range of antihistamines, represented by three generations. Each of the generations of antihistamines has certain advantages and disadvantages. For example, first-generation antihistamines can penetrate the blood-brain barrier and bind to the brain's H1 receptors, have sedative and hypnotic effects. In addition, first-generation antihistamine drugs have an M-anticholinergic effect. Antihistamines of II generation practically do not possess anticholinergic properties and almost no adverse effects on the central nervous system. However, their use in medical practice is limited due to the possibility of extending the QT interval. Active metabolites of II-generation antihistamines have no cardiotoxic and sedative effect. In spite of the safety of their use in clinical efficacy, active metabolites of II-generation antihistamines are often inferior to the preceding ones. First of all it concerns antipruritic action.

Recently, there have been discussions in medicine about the most effective antihistamines for the treatment of atopic dermatitis. This is due to the fact that in adulthood, exacerbations of atopic dermatitis are potentiated by stress and constant emotional violations, which suggests the need for the introduction of a sedative effect into a therapeutic course [10–12]. The availability of debatable data in the literature on the effectiveness of certain antihistamines use

in the treatment of allergic diseases [12–14], indicates the need for additional clinical studies.

## Objective

The objective of the study was to determine the comparative efficacy of I-generation antihistamine preparations and active metabolites of II-generation antihistamines in the treatment of patients with atopic dermatitis.

## Materials and methods

The study was conducted at the clinical base of the Community Institution “Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary” of Zaporizhzhia Regional Council. Under our supervision, there were 40 patients with atopic dermatitis aged 18 years and older, including 21 female patients and 19 male patients. All patients signed informed consent form for participation in clinical study.

The study did not include patients with the presence of other skin diseases, severe diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, diabetes mellitus, liver and kidney failure, mental disorders, as well as other serious diseases. In addition, the study did not include patients whose work required a quick physical or mental reaction (driving vehicles, etc.).

Patients were monitored for 20 days.

Patients with atopic dermatitis were randomized (1:1) into two therapeutic groups, identical in age, sex, stage and prevalence of the pathological process: 1) the main group (20 people), who received oral treatment with an antihistamine drug of I generation; 2) the comparison group (20 people), who received active metabolites of II-generation antihistamines.

As an accompanying treatment, only emollients were allowed if they were used in a stable dose for at least 1 month prior to the start of the study.

The effectiveness of the treatment of patients with atopic dermatitis was assessed according to the following criteria: the severity of atopic dermatitis, the severity of itching and the assessment of its objective signs, the assessment of the quality of life of patients and changes in their psychological state.

The severity of the disease was determined by the Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD). To determine the effec-

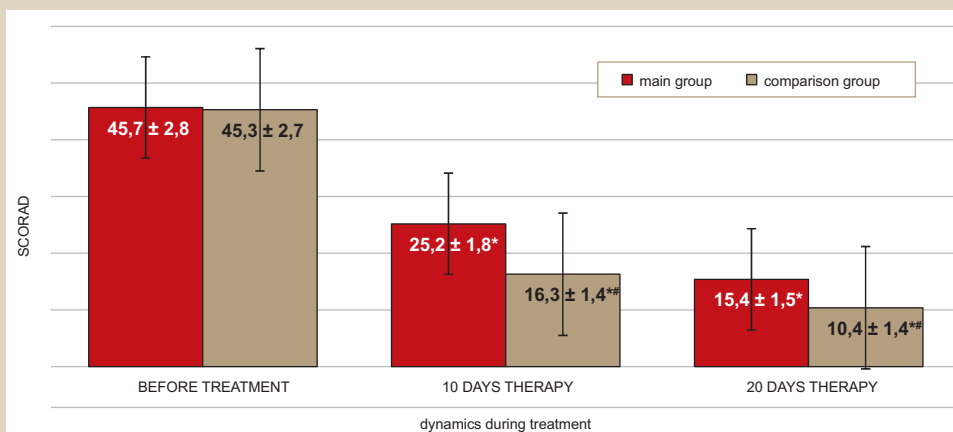


Fig. 1. The dynamics of the point score on the SCORAD scale in patients with atopic dermatitis during treatment

\*: significant differences ( $P < 0.05$ ) when compared with the corresponding indicators in the group of patients before treatment;  
#: significant differences ( $P < 0.05$ ) when compared with the corresponding indicators in the group of patients taking active metabolites of II-generation antihistamines.

tiveness in the treatment process, the percentage change in the SCORAD index ( $\Delta$ SCORAD, %) was calculated.

The severity of itching was studied separately on a ten-point numerical rating scale, in which 0 points was the complete absence of itching, and 10 points was its maximum intensity. The assessment of objective signs of itching, such as changes in the nail plates and excoriations, was carried out according to the method of I. A. Babiuk et al. (2009). Each of the objective signs of itching was assessed on a point scale, in which 0 points was the absence of a sign, 1 point was its weak degree, 2 points was moderate degree, 3 points was significant degree.

The quality of life of patients was assessed according to an authorized Ukrainian translation of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) [15]. To assess the effectiveness of treatment, the percentage change in the DLQI index ( $\Delta$  DLQI, %) and the percentage of patients whose DLQI index at the end of the treatment was less than 5 points (DLQI  $< 5,0$  %) were determined.

Changes in the psychological state of patients were assessed using a card questionnaire: 1) the level of anxiety – according to the Spielberger–Hanin self-assessment scale; 2) the level of neuroticism – according to the methods of diagnostics by L. I. Wasserman; 3) the level of depression – according to the questionnaire “Beck scale for self-assessment of the severity of depression”.

Clinical assessment of the skin condition, evaluation using the SCORAD system, severity of pruritus on a 10-point scale, as well as physical examination of patients were performed prior to treatment, 10 and 20 days from the start of therapy. Objective signs of itching were evaluated before and after treatment. Questionnaires for quality of life, anxiety, neuroticism and depression were filled with patients before and after treatment.

Statistical processing of the results was carried out using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). In order to compare the indicators in different groups, the double criterion of the Student with the calculation of the arithmetic mean (M) and the standard error of the arithmetic mean (m) or the Wilcoxon sign criterion, depending on the normality of distribution, was applied. Normality of data distribution was verified using the Shapiro–Wilk criterion at the significance level of 0.01. In applying all statistical methods, besides the criterion of Shapiro–Wilk, the significance level was

taken to be 0.05 – the difference between the data was considered reliable at  $P < 0.05$ . Determination of the required volume of the sample population (n) was carried out according to the formulas of P. F. Rokitsky (1973):  $n = t^2\sigma^2/\Delta^2$  – with quantitative variation;  $n = t^2 [P(1-P)/\Delta^2]$  – with an alternative variation, where  $\Delta$  – accuracy, P – the proportion of individuals with a certain quantitative sign.

## Results

In both therapeutic groups, an improvement in the clinical picture of the disease was observed in the treatment course, which was manifested by a significant decrease in the SCORAD score compared to the group of individuals before treatment (Fig. 1). On the 10th and 20th day of treatment, SCORAD scores were significantly lower in patients with atopic dermatitis who received I-generation antihistamines as compared to the group of people taking active metabolites of II-generation antihistamines.

Significant differences were obtained in  $\Delta$  SCORAD (%) on the 10th ( $46.1 \pm 3.2$  in the main group and  $66.1 \pm 4.1\%$  in the comparison group) and on the 20th day of treatment ( $63.2 \pm 2.6$  in the main group and  $76.8 \pm 3.7\%$  in the comparison group) between the main and comparative groups of patients. Significantly higher  $\Delta$  SCORAD (%) was established in patients from the main group, which indicated a higher efficiency of I-generation antihistamine drugs regarding the regression of the clinical manifestations of atopic dermatitis (erythema, edema, papules, weeping, crusts, excoriations, lichenification and dryness). In addition, a low score on the SCORAD scale in patients from the main group indicated a reduction in the area of lesions as a result of the use of I-generation antihistamine preparations, as well as their greater efficacy regarding pruritus and sleep disorders, compared to active metabolites of II-generation antihistamines. Regardless of the therapeutic group, in patients with atopic dermatitis, a decrease in pruritus and its objective signs (primarily excoriation) was observed in the dynamics of treatment (Table 1). Significant differences were obtained in the point assessment of itching and the severity of excoriation between the group of patients before the start of treatment and after its completion in both therapeutic groups. However, after 10 days of antihistamines use, the score for itching in patients from the main group was 1.6 times lower than in the comparison group.

**Table 1.** Itching of the skin and its objective signs severity during the treatment of patients with atopic dermatitis

| Indicators, units  | Groups of patients with atopic dermatitis: |                          |                                       |                          |                                       |                          |
|--|--|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|  | Before treatment                           |                          | 10 days from the start of the therapy |                          | 20 days from the start of the therapy |                          |
|  | Main group, n = 20                         | Comparison group, n = 20 | Main group, n = 20                    | Comparison group, n = 20 | Main group, n = 20                    | Comparison group, n = 20 |
| Score itching on a 10-point scale, points (M ± m)                        | 6.60 ± 0.52                                | 6.40 ± 0.46              | 2.90 ± 0.31*                          | 4.50 ± 0.41*#            | 1.30 ± 0.28*                          | 2.20 ± 0.31*#            |
| Evaluation of excoriation, scores (M ± m)                                | 1.80 ± 0.11                                | 1.70 ± 0.09              | –                                     | –                        | 0.40 ± 0.06*                          | 0.70 ± 0.07*#            |
| Evaluation of the severity of changes in the nail plates, points (M ± m) | 0.60 ± 0.08                                | 0.60 ± 0.09              | –                                     | –                        | 0.60 ± 0.07                           | 0.50 ± 0.08              |

\*: significant differences (P < 0.05) when compared with the corresponding indicators in the group of patients before treatment; #: significant differences (P < 0.05) when compared with the corresponding indicators in the group of patients taking active metabolites of II-generation antihistamines.

**Table 2.** Dynamics of the DLQI index, levels of anxiety, neuroticism and depression in patients with atopic dermatitis during treatment

| Indicators, units                  | Groups of patients with atopic dermatitis: |                          |   |   |
|------------------------------------|--|--------------------------|---|---|
|                                    | Before treatment                           |                          | 20 days from the start of the therapy, main group, n = 20 | 20 days from the start of the therapy, comparison group, n = 20 |
|                                    | Main group, n = 20                         | Comparison group, n = 20 |   |   |
| Index DLQI, points (M ± m)         | 14.20 ± 1.71                               | 13.80 ± 1.68             | 4.00 ± 0.48*  | 6.50 ± 0.79*#   |
| Δ DLQI, % (M ± m)                  |  |                          | 72.4 ± 5.5  | 51.5 ± 4.9#   |
| DLQI <5, %                         |  |                          | 67.0  | 50.3  |
| The level of state anxiety, points | 47.60 ± 0.41                               | 47.40 ± 0.38             | 43.40 ± 0.33*   | 45.10 ± 0.29*#  |
| The level of neuroticism, points   | 13.60 ± 0.53                               | 13.70 ± 0.44             | 9.80 ± 0.38*  | 11.50 ± 0.49*#  |
| Depression scores, points          | 11.40 ± 0.65                               | 11.30 ± 0.71             | 9.10 ± 0.61   | 10.10 ± 0.69*   |

\*: significant differences (P < 0.05) when compared with the corresponding indicators in the group of patients before treatment; #: significant differences (P < 0.05) when compared with the corresponding indicators in the group of patients taking active metabolites of II-generation antihistamines.

On the 20th day of treatment, the intensity of itching in the main group of patients was 1.9 times less than in patients from the comparison group. And although we did not receive statistically reliable data in assessing the severity of all objective signs of itching in patients before and after the treatment, there were significant differences in the point score of excoriation severity. Upon completion of the course of antihistamines, in patients from the main group, the score for the severity of excoriations was 1.8 times lower than in the comparison group.

In patients from both therapeutic groups, upon completion of the course of treatment, a significant decrease in the DLQI index was observed compared to its values before the start of the treatment, which indicated improvement in the quality of life of patients while reducing the clinical manifestations of dermatosis (Table 2). The significantly higher DLQI index was in the group of individuals after the use of active metabolites of II-generation antihistamines. It was also found that the ΔDLQI indicator (%) was significantly lower in patients from the comparison group compared with individuals from the main group. The percentage of patients whose DLQI index was below 5 points was higher in patients after taking I-generation antihistamine drugs, compared with the group of patients who were treated with an active metabolites of II-generation antihistamines. The findings suggest that I-generation antihistamines have higher clinical efficacy, quickly eliminate the symptoms of atopic dermatitis, lead to a significant improvement in the quality of life of patients, which is reflected in a statistically significant decrease in the DLQI index.

The use of I-generation antihistamine drugs eliminated the clinical manifestations of atopic dermatitis and led to a decrease in the levels of depression, neuroticism and state anxiety (Table 2). Between the main and comparative groups of patients, significant differences were obtained in the levels of neuroticism and state anxiety with lower values

in patients, who used I-generation antihistamines. It was indicative that in the group of patients before the start of the treatment, a state of subdepression was noted according to the integral indicator on the Beck's scale, and in those of the main group there were no depressive symptoms at the end of the therapy.

The results of the study show the benefits of I-generation antihistamine drugs in the treatment of patients with atopic dermatitis, which consist both in a rapid clinical effect (elimination of rashes and itching) and indirectly in improving the quality of life of patients, reducing their depression, anxiety and neuroticism.

## Discussion

The high rate of Δ SCORAD (%) in patients who took I-generation antihistamines for 10 days proved their rapid clinical effect, which was reliably inferior to active metabolites of II-generation antihistamines. The data obtained are evidence of a higher antipruritic effect of I-generation antihistamines. The same results were obtained by Y. F. Kutasevych [1] in the conducted clinical trial, which included patients with atopic dermatitis, allergic dermatitis and more rare allergic diseases. According to the study, I-generation antihistamines showed better clinical results in cases of chronic allergic skin diseases, which manifested in rapid rash regression. The antipruritic effect was also better in cases of I-generation antihistamines intake [1].

At the same time, clinical study which was performed by B. G. Kogan [10] showed clinical remission after the use of II-generation antihistamines. On the other hand, the psychological status of patients with allergic skin diseases was not examined in the study and the age group of patients was younger.

Our findings as well as findings of Y. F. Kutasevych [1] suggest that I-generation antihistamines have higher

clinical efficacy, quickly eliminate the symptoms of atopic dermatitis, lead to a significant improvement in the quality of life of patients, which is reflected in a statistically significant decrease in the DLQI index.

Between the main and comparative groups of patients, significant differences were obtained in the levels of neuroticism and state anxiety with lower values in patients, who used I-generation antihistamines. It was indicative that in the group of patients before the start of treatment, a state of subdepression was noted according to the integral indicator on the Becks' scale, and in those of the main group there were no depressive symptoms at the end of the therapy.

The results of the study show the benefits of I-generation antihistamine drugs in the treatment of patients with atopic dermatitis, which consist both in a rapid clinical effect (elimination of rashes and itching) and indirectly in improving the quality of life of patients, reducing their depression, anxiety and neuroticism. The same results according to the changes in the quality of life were obtained by Y. F. Kutasevych [1] in the conducted clinical trial.

According to the obtained data, the main criteria for prescription of I-generation antihistamines are atopic dermatitis combined with increased anxiety, increased neuroticism or depression as well as the presence of moderate-to-severe itching.

## Conclusions

1. I-generation antihistamines are more effective in the treatment of atopic dermatitis compared to III-generation preparations, which is confirmed by statistically significant differences in the SCORAD score and  $\Delta$ SCORAD (%), severity of pruritus and its objective symptom – excoriations between groups of patients after completion of the treatment course.

2. I-generation antihistamines indirectly have a positive effect on the quality of life, levels of anxiety, depression and neuroticism of patients, which explains the need for their priority choice in the treatment of atopic dermatitis.

3. Criteria for prescription of I-generation antihistamines are atopic dermatitis combined with increased anxiety, increased neuroticism or depression as well as the presence of moderate-to-severe itching.

**Prospects for further research.** The obtained results of the conducted study allow further research of different generation antihistamines effect on the course of other dermatological diseases.

## Funding

The work is a fragment of the comprehensive research work of Zaporizhzhia State Medical University "Development of methods of therapy and prevention of relapses of chronic dermatoses and sexually transmitted diseases, taking into account the peculiarities of homeostasis of patients and concomitant pathology" (№ of State registration 0113U000800), 2014–2019.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 05.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.04.2019

## Information about the author:

Reznichenko N. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology with a Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про автора:

Резніченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, професор каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторе:

Резниченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Kutasevych, Y. F., & Stuliy, O. N. (2014). Terapevtycheskaya effektivnost' proizvodnogo khinuklidinov pri allergodermatozakh i nekotorykh drugikh dermatozakh, soprovozhdautsichsya zudom [Medical effectiveness of chinucidine derivative during allergic dermatoses and other allergic dermatoses with itching]. *Dermatologiya ta venerologiya*, 1, 42–51. [in Russian].
- [2] Reznichenko, N. Yu. (2013) Zminy metabolizmu u cholovikiv zriloho viku, khvorykh na khronichni alerhichni zakhvoriuvannya shkiry [Changes in metabolism in males of mature age, who suffer from chronic allergic skin diseases]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 3, 16–20. [in Ukrainian].
- [3] Reznichenko, N. Yu. (2013) Stan sympato-adrenalovoi ta vahoinsularnoi systemy u cholovikiv zriloho viku, khvorykh na alerhodermatozy [The state of the sympathoadrenal and vagoinsular systems in men of mature age, who suffer from allergic dermatoses]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*, 16(1), 233–236. [in Ukrainian].
- [4] Reznichenko, N. Yu. (2013) Znachennia vitaminoprofilaktyky dlia poperedzhennia vynykennia dermatologichnoi patolohii ta zbrezhennia zdorovia naselennia [The value of vitamin prophylaxis to prevent the emergence of dermatological pathology and to preserve the health of the population]. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M. O. Torsuieva*, 1–2, 75–80. [in Ukrainian].
- [5] Reznichenko, N. Yu. (2017) Chronic allergic skin diseases in men: the influence of age-related dishormonal status. *Zaporozhye medical journal*, 19(1), 46–49. doi: 10.14739/2310-1210.2017.1.91635
- [6] Fujita, H., Nagashima, M., Takeshita, Y., & Aihara, M. (2014) Correlation between nocturnal scratch behavior assessed by actigraphy and subjective/objective parameters in patients with atopic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.*, 24(1), 120–122. doi: 10.1684/ejd.2013.2242
- [7] Garmhausen, D., Hagemann, T., Bieber, T., Dimitriou, I., Fimmers, R., Diepgen, T., & Novak, N. (2013) Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*, 68(4), 498–506. doi: 10.1111/all.12112
- [8] Reznichenko, N. Yu. (2013). Alerhichni kontaktyni dermaty: sychasni uviavlennia pro likuvannia na osnovi ohliadu naukovoi literatury [Allergic contact dermatitis: modern concepts of treatment based on the review of literature]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(13), 69–72. [in Ukrainian].
- [9] Danby, S. G. (2104) A new perspective on histamine in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 171(4), 688. doi: 10.1111/bjd.13315
- [10] Kogan, B. G., & Verba, Ye. A. (2013). Novye evropeyskie podkhody v terapii rezistentnykh form allergodermatozov [New European approaches in treatment of resistant forms of allergic dermatoses]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 1(48), 137–143. [in Russian].
- [11] Carlsten, C., Dimich-Ward, H., Ferguson, A., Watson, W., Rouseau, R., Dybuncio, A., et al. (2013) Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 110(1), 24–28. doi: 10.1016/j.anai.2012.10.005
- [12] Tsakok, T., McKeever, T. M., Yeo, L., & Flohr, C. (2013) Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br. J. Dermatol.*, 169(5), 983–991. doi: 10.1111/bjd.12476
- [13] Bolotnaya, L. A., & Osipenko, T. S. (2014). Korrekciya disbioza u bol'nykh atopicheskimi dermatitom [Correction of dysbiosis in patients with atopic dermatitis]. *Dermatologiya ta venerologiya*, 3, 67–68. [in Russian].
- [14] Reznichenko, Yu. G., Pantyushenko, L. I., & Reznichenko, N. Yu. (2013). Khronichni alerhichni zakhvoriuvannya shkiry: uviavlennia pro etiopatohenez ta pidkhody do vyboru optymalnoi terapii [Chronic allergic skin diseases: modern approaches to etiopathogenesis and optimal treatment]. *Dermatovenerologiya, kosmetologiya, seksopatologiya*, 1–4, 247–454. [in Ukrainian].
- [15] Kaliuzhna, L. D., Litus, O. I., Oshyvalova, O. O., & Bardova, K. O. (2013). Osoblyvosti klinichnoho peregibhu ta udoskonalennia diahnostyky i likuvannia psoriazu [Peculiarities of clinical course and improvement of diagnostics and treatment for psoriasis: methodical recommendations]. Kyiv. [in Ukrainian].

## Complex treatment of patients with vertebral thoracalgia using manual therapy and physical rehabilitation

O. A. Koziolkin<sup>A,C,E,F</sup>, S. O. Miedviedkova<sup>B,C,D</sup>, I. M. Liakhova<sup>A,B,C</sup>, S. M. Malakhova<sup>B,C</sup>,  
O. O. Lisova<sup>B,C</sup>, O. O. Cherepok<sup>B,C</sup>

Zaporizhzhia State Medical University

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 aim** is to increase the effectiveness of complex treatment for patients with vertebral thoracalgia (VT) and muscular-tonic signs using manual therapy and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy.

**Materials and methods.** A complex vertebro-neurological examination and treatment of 237 patients with VT with muscular-tonic signs was done. The main group included 165 men (69.6 %), and 72 patients (30.4 %) were in the comparison group. All patients were given a complex therapy in a specialized vertebro-neurological department including drug treatment (according to indications) as well as physical and balneological treatment, acupuncture, mud treatment, hardware underwater stretching of the thoracic spine, various types of massage, etc. Manual therapy (MT) and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy were included in the complex of therapeutic measures among the patients of the main group.

**Results.** In patients with VT of the main group, 149 patients (90.4 %) with significant improvement were discharged, and in the comparison group – 45 (62.5 %) patients. Improvement was observed among 9 (5.4 %) patients with VT of the main group, and in 13 patients (18.1 %) of the comparison group. A slight improvement was in 7 (4.2 %) and 9 (12.5 %) patients, respectively. In the main group of patients with VT, there were no individuals without improvement, while in the comparison group there was no improvement in 5 (6.9 %) patients. The average treatment duration of patients in the main group was  $13.6 \pm 1.5$  days, and in the comparison group it was  $18.1 \pm 1.6$  ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Rehabilitation treatment of patients with VT with muscular-tonic signs should be complex and gradual with the differential use of various methods and ways of rehabilitation therapy. Integrating manual therapy and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy in the complex rehabilitation for VT patients with muscular-tonic signs contributes to the effectiveness of treatment and more rapid recovery of patients.

### Key words:

vertebral thoracalgia, manual therapy, physical and rehabilitation medicine.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 595–601

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179421

\*E-mail:  
s.medvedkova@gmail.com

### Комплексне лікування хворих на вертебральні торакалгії з застосуванням мануальної терапії та фізичної реабілітації

O. A. Козьолкін, С. О. Медведкова, І. М. Ляхова, С. М. Малахова, О. О. Лісова, О. О. Черепок

**Мета роботи** – підвищити ефективність комплексного лікування хворих на вертебральні торакалгії (ВТ) з м'язово-тонічними проявами шляхом застосування мануальної терапії та фізичної реабілітації у вигляді активної та пасивної кінезотерапії.

**Матеріали та методи.** Виконали комплексне вертебро-неврологічне обстеження та лікування 237 осіб, які хворі на ВТ із м'язово-тонічними проявами. З них 165 осіб (69,6 %) становили основну групу, а 72 пацієнти (30,4 %) увійшли у групу зіставлення. Всім хворим здійснили комплексну терапію у спеціалізованому вертебро-неврологічному відділенні з включенням медикаментозного (за показаннями) та фізіобальнеологічного лікування, голкорексфлексотерапії, грязелікування, апаратного підводного витягування грудного відділу хребта, різні види масажу тощо. Хворим основної групи в комплекс лікувальних заходів включали мануальну терапію (МТ), фізичну реабілітацію у вигляді активної та пасивної кінезотерапії.

**Результати.** У хворих на ВТ основної групи з суттєвим поліпшенням виписали 149 хворих (90,4 %), а у групі зіставлення – 45 (62,5 %) пацієнтів. Поліпшення спостерігали в 9 (5,4 %) хворих на ВТ основної групи та у 13 (18,1 %) групи зіставлення. Незначне поліпшення було у 7 (4,2 %) і 9 (12,5 %) хворих відповідно. В основній групі осіб, які хворі на ВТ, не було пацієнтів без поліпшення, а у групі зіставлення поліпшення не спостерігали у 5 (6,9 %) хворих. Середні терміни лікування хворих в основній групі становили  $13,6 \pm 1,5$  доби, а у групі зіставлення –  $18,1 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Реабілітаційне лікування хворих на ВТ із м'язово-тонічними проявами повинно бути комплексним, етапним із диференційованим використанням різних методів і способів відновної терапії. Включення в комплексну реабілітацію хворих на ВТ із м'язово-тонічними проявами мануальної терапії та фізичної реабілітації у вигляді активної та пасивної кінезотерапії сприяє підвищенню ефективності лікування та швидшому відновленню пацієнтів.

### Ключові слова:

вертебральна торакалгія, мануальна терапія, фізикальна та реабілітаційна медицина.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 595–601

### Комплексное лечение больных вертебральными торакалгиями с применением мануальной терапии и физической реабилитации

A. A. Козелкин, С. А. Медведкова, И. Н. Ляхова, С. Н. Малахова, О. А. Лисова, А. А. Черепок

**Цель работы** – повысить эффективность комплексного лечения больных вертебральными торакалгиями (ВТ) с мышечно-тоническими проявлениями путем применения мануальной терапии и физической реабилитации в виде активной и пассивной кинезотерапии.

### Ключевые слова:

вертебральная  
торакалгия,  
мануальная  
терапия,  
физикальная и  
реабилитационная  
медицина.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 595–601

**Материалы и методы.** Проведено комплексное вертебро-неврологическое обследование и лечение 237 больных ВТ с мышечно-тоническими проявлениями. Из них 165 человек (69,6 %) составили основную группу, а 72 пациента (30,4 %) вошли в группу сравнения. Всем больным проведена комплексная терапия в специализированном вертебро-неврологическом отделении с включением медикаментозного (по показаниям) и физиобальнеологического лечения, иглорефлексотерапии, грязелечения, аппаратного подводного вытяжения грудного отдела позвоночника, различные виды массажа и т.д. Больным основной группы в комплекс лечебных мероприятий включена мануальная терапия (МТ) и физическая реабилитация в виде активной и пассивной кинезотерапии.

**Результаты.** У больных ВТ основной группы со значительным улучшением выписаны 149 больных (90,4 %), а в группе сравнения – 45 (62,5 %) пациентов. Улучшение наблюдалось у 9 (5,4 %) больных ВТ основной группы и у 13 (18,1 %) группы сопоставления. Незначительное улучшение было, соответственно, у 7 (4,2 %) и 9 (12,5 %) больных. В основной группе больных ВТ не было пациентов без улучшения, в то время как в группе сравнения улучшения не отмечены у 5 (6,9 %) больных. Средние сроки лечения больных в основной группе составили  $13,6 \pm 1,5$  дня, а в группе сравнения –  $18,1 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Реабилитационное лечение больных ВТ с мышечно-тоническими проявлениями должно быть комплексным, этапным с дифференцированным использованием различных методов и способов восстановительной терапии. Включение в комплексную реабилитацию больных ВТ с мышечно-тоническими проявлениями мануальной терапии и физической реабилитации в виде активной и пассивной кинезотерапии способствует повышению эффективности лечения и более быстрому восстановлению пациентов.

## Introduction

Vertebrogenic diseases of the peripheral nervous system are of great concern in clinical medicine [2,3,9]. These diseases mostly affect people of working age, have a chronic relapsing course and lead to a long-term disability, and sometimes to disability of patients [4,5,6,7]. This problem has not only medical, but also a great socio-economic importance [10,11]. That is why, the development of effective treatment, rehabilitation and preventive measures aimed at reducing vertebrogenic diseases of the peripheral nervous system, is one of the main tasks of modern neurology [4,9,14,15].

In this regard, in recent years there have been quite a lot of works devoted to the gradual rehabilitation treatment for patients with neurological signs of degenerative-dystrophic pathology (DDP) of the spine [4,10,12,13]. However, most of them were dedicated to the treatment of patients with lumbar osteochondrosis.

The literature analysis and results of scientific researches showed that, up to now, many issues of care for patients with vertebral thoracalgia have been studied not enough, and the proposed medical complexes have a line of disadvantages:

1. Clinical features of VT are not included in the complex therapeutic measures.
2. Drug therapy prevails at all stages of complex treatment regardless the pain syndrome severity.
3. The items of choice as for different methods and their combination in medical complexes have not been studied enough.
4. Therapeutic measures are standardized without taking into account the specific syndrome, the stage of the disease and clinical signs severity.
5. There are no clear criteria for differential use of manual therapy (MT) and other types of kinesiotherapy in therapeutic complexes for patients with VT.
6. Therapeutic measures are practically not combined with rehabilitation and preventive ones.
7. There is no clear continuity, consistency and stage-by-stage approach to complex treatment.

All this has necessitated further development and organization of a specialized care system for a large number of patients with neurological signs of spinal DDP

and the creation of more effective, pathogenetically substantiated medical complexes with predominant use of non-pharmacological treatment methods.

## The aim

The aim of our study was to increase the effectiveness of complex treatment for patients with VT and muscular-tonic signs using manual therapy and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy.

## Materials and methods

In total, 237 patients with vertebral thoracalgia and muscular-tonic signs were under our supervision; 165 of them (69.6 %) were included in the main group, and 72 patients (30.4 %) comprised the comparison group. In this study, we used the classification of peripheral nervous system diseases [1]. All patients underwent spinal computed tomography to confirm the clinical diagnosis and they were given a complex rehabilitation therapy including medical, physio-balneological treatment, acupuncture, mud therapy, spinal traction, massage, exercise therapy, etc. In the main group, MT and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy were used additionally.

There were 60 men (36.3 %) and 105 women (63.7 %) in the main group of patients with VT. The majority of individuals were younger than 40 years – 108 people (65.5 %) engaged in intellectual work, 121 (73.3 %) light-intensity physical workers, 115 patients (69.7 %) working in conditions of prolonged static postures and performing repetitive movements. The disease duration was less than 5 years in 110 patients (66.7 %).

All patients of both groups were treated in a specialized vertebral neurological department.

A peculiarity of the complex treatment for patients with VT and muscular-tonic signs of the main group was the use of MT and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy.

A necessary condition for MT use was the presence of vertebral motor segment (VMS) or other thoracic joints functional blocking. MT was conducted according to strict indications on a blocked segment only if there were at least three free directions of movement in VMS.



The reception formulation of MT techniques was selected for each patient individually, depending on the specific neurological syndrome, pain severity as well as the level, degree and direction of VMS functional blocking.

The scheme of MT application was as follows: daily massages and mobilizations as well as a manipulation at the blocked segment level and not more than once every 5–7 days.

Patients of the main group received MT in full form (massage, mobilization and manipulation). For all patients of this group, in addition to MT techniques, post-isometric muscle relaxation (PIMR) was used combined with respiratory-oculomotor synergies, as well as kinesiotherapy (auto-mobilization).

Mobilization techniques of MT were carried out within the limits of physiological mobility and in free directions in a rhythmic mode 5–7 times in one direction. The peculiarity of the mobilization use on the chest level was its obligatory combination with the patient's respiratory wave: during expiration – mobilization, during inspiration – pause.

We have proposed a method of complex mobilization effect for patients with VT and shoulder-scapular periarthrosis syndrome (SSP). In VT syndrome with SSP, a number of functional blocks is a common occurrence: segment CII-DI, the first rib, shoulder joint, scapular. To achieve a therapeutic effect, it is necessary to influence both on vertebral and extravertebral foci of pathological impulses. For this purpose, we used mobilization techniques in the following sequence: mobilization of the segment CII-DI in a rhythmic mode 5–7 times, in the absence of effect, manipulation can be repeated; mobilization of the first rib in combination with the respiratory wave – 7–10 times; scapula mobilization on the side of pathology – 5–7 times; mobilization with PIMR of the blocked shoulder joint 7–10 times, in order to achieve deblocking, it is possible to carry out a manipulation. All methods were used every day.

In patients with VT and muscular-tonic signs with significant hypertonus, mobilization and postisometric muscle relaxation (PIMR) were applied. The advantage of PIMR is the possibility of targeted relaxing effect practically on any group of muscles.

PIMR included two phases: 1) isometric muscle tension – when the patient tried to overcome a moderate resistance to movement in the opposite direction to functional blocking or movement as for dynamic work of the corresponding muscle. The reduction was carried out during expiration for 10 seconds, followed by a breath hold for 3–5 seconds. In order to potentiate the effect, simultaneously with the isometric contraction, the patient performed eye movement in the opposite to functional blocking direction; 2) postisometric relaxation of the patient's muscles and their passive, moderate stretching in the direction of the functional block or along the longitudinal axis of the muscle. The second phase was carried out during expiration for 10–20 seconds; eye movement was performed simultaneously with the muscle stretching in the direction of the function block.

In the complex of manual therapy in the main group of patients, we preferred mobilization techniques as we considered them more physiological and less traumatic. Only in cases when deblocking of VMS was not achieved after a prolonged use of mobilization and the severity of pain

was no higher than II degree (according to I. P. Antonov), we resorted to manipulations.

The method of thermal relaxation was performed in a specially equipped sauna, consisting of a thermo-relaxation chamber with a sliding table and a room for MT.

The advantages of segmental thermal relaxation were: the possibility of a graduated therapeutic modality for the musculoskeletal system; limiting patient's body exposure to heat; reducing the risk of occurrence some unwanted complications. The temperature in the chamber was 90–100 °C, exposure time was 5–10 min. Under the influence of dry heat, the muscles relaxed and when the patient left the thermo-relaxation chamber, manipulation was immediately performed on the table at the level of the blocked thoracic VMS. The use of thermal relaxation allowed reducing the time spent on preparatory techniques (massage, mobilization) for further manipulative release of VMS. Thermal relaxation was applied twice a week.

Methods of MT were used differentially depending on the pain syndrome severity (the manipulative effect was limited in III degree pain syndrome). In case of muscular-tonic signs of VT, preference was given to muscle mobilization and PIMR methods.

Active and passive kinesiotherapy (methods of auto-mobilization and auto-PIMR) were widely used in patients of the main group.

We have proposed a technique of passive, postural auto-mobilization in order to relax the back muscles in VT patients with hyperkyphosis of the thoracic spine. The patient was lying on his back on a spherical table for 20 minutes. Gradually, the thoracic spine got an extensor position, relaxation of the long back muscles occurred and pain decreased. This method of back muscles unloading can also be used for prophylactic purpose, especially for patients whose work is related to prolonged postural exercises.

An important component of the complex treatment for patients with VT and muscular-tonic signs was spinal traction, influencing a number of pathogenetic links underlying the neurological signs of spinal DDP. Traction increases the diameter of the intervertebral space, thereby reducing the nerve root compression, and also contributes to pain impulse reduction due to decrease in muscle tone.

During VT patients treatment, we used two types of tractions: hardware ("dry") and underwater. A course consisted of 10 tractions. However, when choosing the type of tractions for patients with VT and muscular-tonic signs, preference was given to underwater tractions, because muscle relaxation in warm water (t 27–30 °C) was faster, the pain was reduced allowing them to move easily.

140 (84.8 %) patients of the main group received underwater traction, additional weights were applied to 78 (47.2 %) of them according to the method developed by us, and traction with patient's own weight was used in 62 (37.6 %) persons. Hardware traction of the thoracic spine was used in 25 patients (15.2 %). In patients with significant hypertonus, underwater traction was combined with hydromassage.

In the complex treatment of patients with VT, physiotherapeutic methods were also used: ultrasound, magnetic laser therapy, constant magnetic field, diadynamic currents, sinusoidal modulated currents, medicines iontophoresis, dermal electrical stimulation for relieving pain, acupuncture, vacuum massage, mud therapy, balneotherapy.

Among physiotherapeutic methods, sinusoidal modulated, diadynamic currents and magnetic laser therapy were used more often.

We have proposed a method of magnetic-laser therapy combined with muscle mobilization in VT patients with muscular-tonic signs. Firstly, laser radiation with a pulse frequency rate of 1500 Hz was used, the power maximum intensity CMF-20–50 MTI, the exposure time was 10 minutes including paravertebral tender points for 256 seconds and muscle pain zones for 6 minutes – a labile technique. Then the methods of muscle mobilization were used in free from blocking directions, 5–7 times in one direction combined with the respiratory wave in a rhythmic mode. 76 patients (46.1 %) had good treatment responses.

Balneotherapy was used among 156 patients of the main group (94.5 %), mainly radon, naphthalan and turpentine baths.

Mud therapy in the form of mud applications and galvanic mud was used for 16.2 % of patients.

Ozokerite therapy was applied to 50 patients (30.3 %) with muscular-tonic signs to the zones of tense muscles.

Manual and electrical acupuncture was performed among 67 patients (40.6 %). Depending on the muscle state, reinforcing and reducing techniques were used. Acupoints were mainly used to reduce muscle hypertonus and pain.

All patients of the main group performed a program of individual exercises using auto-mobilization techniques and auto-PIMR every day.

As for drug therapy, it was used extremely rarely and in limited manner for patients of the main group: short courses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs prescription for 3–5 days, therapeutic blockades and iontophoresis.

All patients of the main group presented a therapeutic benefit after the following order of therapeutic measures: thermal muscle relaxation – massage (segmental, linear) – MT (in full volume, including manipulations) – tractions (“dry” or underwater) – rest for 2 hours – physioalneo procedures – auto-mobilization, auto-PIMR.

The effectiveness of the complex treatment of patients with VT was assessed in dynamics according to a number of subjective and objective criteria. Subjective signs were based on patients' complaints and their dynamics in the treatment course. More informative objective criteria were identified by neurological and manual examination. The results of the study were processed using the program Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, serial number JPZ804138230ARCN10-J). A significance of differences between indicators was determined by the Student's method.

The treatment results among VT patients with muscular-tonic signs were different, so we identified several options for outcomes. Significant improvement was characterized by complete elimination of all vertebral neurological signs of the thoracic spine DDP: pain relief, release of VMS and additional joints (rib-vertebral, rib-chest), full vertebrodynamics recovery, normalization of manual and muscle testing (MMT) indices (muscle tone, vibration recoil coefficient), reduction of myofascial loci in affected muscles. Such patients were considered practically healthy and discharged to work without any restrictions. Improvement was the result of treatment if the pain syndrome was reduced to mild (I degree), movement in the spine became satisfactory

with a little restriction, muscle tone normalized to 1st degree, the value of vibration recoil coefficient of clinically significant myofascial structures did not exceed three units. Patients of this group were also considered able-bodied and were discharged to work, but with recommendations to limit physical exertion and other provoking factors. A slight improvement was determined with a slight pain reduction, blocking VMS, other thoracic joints, quite notable movement restriction in the thoracic spine and a slight positive dynamics in muscle tone and CVR. Patients of this group remained disabled and, as a rule, underwent courses of complex treatment for the second time. A result without improvement was considered if patients did not show positive dynamics in vertebral neurological signs following the therapy. Their further management was the same as with a slight improvement.

## Results

In both groups, patients slightly differed as for the pain degree, vertebrodynamics violation, degenerative-dystrophic process stage of spine DDP, as well as for the disease and exacerbation duration.

The onset of the disease was gradual in the majority of patients in the main group – 151 (91.5 %) and its duration was chronic relapsing in 103 patients (62.4 %) and chronic one – in 45 (27.3 %) patients. Duration of exacerbation among the majority was up to 1 month – 94 patients (56.9 %). The provoking factors for disease were physical overstrain and hypothermia in 134 patients (81.2 %).

The main complaint of VT patients with muscular-tonic signs was dull and compressive pain often accompanied by a feeling of “tightening” in the affected muscles.

During manual muscle testing (MMT), diffuse muscle painfulness was determined without clearly defined boundaries in some muscle regions. Only in 6 patients (3.6 %), a local muscle tone of the rib portion of the pectoralis major muscle in the middle muscular fascicle was increased by palpation, which was regarded as a consequence of early gradual transformation of the muscular-tonic process into a neurodystrophic one. In this group of patients, the average increase in muscle tone was  $2.25 \pm 0.48$ , the vibration recoil coefficient –  $4.5 \pm 1.2$  before the treatment [3,9].

Changes in the spine configuration were determined in 115 patients (69.7 %), in most cases, thoracic hyperkyphosis and muscle scoliotic spinal deformities were revealed in 78 patients (47.3 %) and 28 patients (16.9 %), respectively.

Movement restrictions due to VMS functional blocking were observed in all patients with varying degree of severity. The distribution of VMS blocking by levels was as follows: cervicothoracic junction (CVII–ThII) – in 63 patients (38.2 %), middle thoracic spine (ThIII–ThVII) – in 134 patients (81.2 %), lower thoracic and upper lumbar spine (ThVIII–LII) – in 33 patients (20.0 %). It should be noticed that 68 patients (41.2 %) had combined blocking at different levels.

The blocking of other thoracic joints in VT patients with muscular-tonic signs was revealed in 128 people (77.5 %). From this number, the costal-vertebral joints blocking was determined in 65 patients (39.4 %), costal-sternum joints – in 16 (9.7 %), scapulae and ribs in 24 patients (14.5 %) and combined blocking of several other thoracic joints was observed in 23 patients (13.9 %).

**Table 1.** Comparative data of the treatment results in VT patients of the main and comparison group

| Clinical groups  | Number of observations | Results of the treatment |             |                    |                     | Average treatment duration (days) |
|------------------|------------------------|--------------------------|-------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|
|                  |                        | significant improvement  | improvement | slight improvement | without improvement |                                   |
| Main group       | 165                    | 149 (90.4 %)             | 9 (5.4 %)   | 7 (4.2 %)          | –                   | 13.6 ± 1.5                        |
| Comparison group | 72                     | 45 (62.5 %)              | 13 (18.1 %) | 9 (12.5 %)         | 5 (6.9 %)           | 18.1 ± 1.6                        |

Sensibility disorders were determined only in 16 patients (9.7 %), mostly by projection, in the greatest muscle pain areas of affected region.

The comparison group consisted of 72 VT patients with muscular-tonic signs who did not received MT treatment and kinesiotherapy in the complex rehabilitation. The selection of patients in the comparison group was carried out according to the same criteria as in the main group. Of those, 25 (34.7 %) were male and 47 (65.3 %) female. Adults from 36 to 65 years old prevailed – 58 people. The duration of the disease was different: less than two years – in 20 patients, from 2 to 5 years – in 19 patients and over 5 years – in 33 patients.

Analysis of working conditions showed that in the comparison group, as well as in the main group, people engaged in intellectual work prevailed – 49 people (68.0 %) and working conditions were associated with heavy physical exertion only in 23 patients (31.9 %). The specificity of working conditions in the majority of patients consisted of prolonged statistic loads on the thoracic spine and the thorax due to repetitive movements in the same postures – in 52 patients (72.2 %).

Among the provoking factors, physical overstrain was detected more often – in 39 patients (54.2 %) and hypothermia – in 23 (31.9 %) patients. 3 patients (4.2 %) had a sudden movement as a trigger, and another 3 (4.2 %) had stress. In total, 4 patients (5.5 %) had exacerbations for no apparent reason.

All patients were at the stable stage of exacerbation with chronic relapsing VT course and muscular-tonic signs.

According to clinical signs, the main group and the comparison group of patients did not differ significantly. The average magnitude of hypertonus in this group was  $2.18 \pm 0.73$ , and CVR –  $4.37 \pm 1.08$ , in the main group –  $2.25 \pm 0.48$  and  $4.5 \pm 1.2$ , respectively [3,9].

Cure response was determined by the positive dynamics of clinical VT symptoms, among which the pain syndrome severity figured prominently.

Complete pain relief was revealed in 129 (78.2 %) patients of the main group; pain reduction to a mild degree (which was clearly noticed during physical exertion on the thoracic spine and chest as well as during sudden movements) was found in 36 patients (21.8 %). 46 (63.7 %) of patients presented a complete pain relief, in 24 (33.3 %) patients the pain was reduced and the pain syndrome did not change significantly and remained at a moderate level in 2 patients (2.8 %), while these indicators were worse in the comparison group.

In addition to the pain syndrome severity, the important clinical criteria for improvement in condition of patients were the severity of muscle hypertonia in affected muscle areas. Among 165 patients in the main group, 131 people (79.4 %) had their muscle tone normalized, and in the comparison group – 46 patients (63.8 %). The average muscle tone in patients of the main group was  $0.2 \pm 0.1$ , while before

the treatment it was  $2.2 \pm 0.5$  ( $P < 0.05$ ). In the comparison group, these indicators were  $1.3 \pm 0.2$  and  $2.5 \pm 0.3$ , respectively.

In addition, positive changes were noticed in the parameters of zones with maximum palpatory soreness in the chest areas obtained by MMT. After treatment, 153 people (92.7 %) of the main group with thoracalgia and muscular-tonic signs showed neither muscle pain nor pain in bone-articular structures by MMT, and only 12 patients (7.3 %) presented mild, diffuse, without clearly defined boundaries palpatory soreness within some chest areas. In the comparison group these indexes were in 58 (80.5 %) and in 14 (19.5 %) patients, respectively.

The dynamics of the average CVR in patients of the main group was as follows: before treatment, this indicator was  $4.5 \pm 1.1$ , after treatment –  $0.6 \pm 0.2$  ( $P < 0.05$ ), in the comparison group these indicators were  $4.37 \pm 1.08$  and  $1.2 \pm 0.3$ , respectively.

An important indicator in the analysis of the treatment results was the degree of the thoracic spine vertebrodynamics recovery in VT patients. In the main group, vertebrodynamics was completely recovered in 95.8 % of patients and it was improved in 4.2 %. In the comparison group, a complete recovery of vertebrodynamics was noticed in 80.6 %, improvement – in 12.5 %, without any changes – in 6.9 %.

Symptoms of tension, determined in all VT patients of both groups before treatment, also were changed. So, after treatment, in the main group, these symptoms were not revealed in 152 patients (92.1 %) and reduced in 13 patients (7.9 %). In the comparison group, in 56 patients (77.8 %) and in 14 patients (19.4 %), respectively, at the same time, 2 patients (2.8 %) had tension symptoms unchanged.

Functional blocking of affected VMS diagnosed in all patients before treatment was determined only in 7 patients (4.2 %) of the main group and in 16 patients (22.2 %) of the comparison group on examination after treatment. Other thoracic joints blocking (costal-vertebral and costal-sternal) was revealed in 8 patients (4.8%) of the main group and in 17 patients (23.6 %) of the comparison group after treatment.

To assess the effectiveness of the complex treatment with MT use, we conducted a comparative analysis of the treatment results among VT patients of the main and comparison group (Table 1).

As can be seen from the data presented in Table 1, the average duration of treatment was  $13.6 \pm 1.5$  days for patients of the main group, and 149 patients (90.4 %) were discharged with a significant improvement, 9 (5.4 %) patients with improvement. Thus, working capacity was recovered in 158 people (95.8 %).

The treatment results of patients were significantly worse in the comparison group than patient outcomes using MT. The average duration of treatment in the comparison group was  $18.1 \pm 1.6$  days, and in the main group  $13.6 \pm 1.5$  ( $P < 0.05$ ).

45 patients (62.5 %) of the comparison group and 149 patients (90.4 %) of the main group were discharged with a significant improvement, with an improvement – 13 (18.1 %) and 9 people (5.4 %), respectively, with a slight improvement – (12.5 %) and 7 (4.2 %), respectively; without improvement – 5 patients (6.9 %) of the comparison group. All these indicators of treatment effectiveness were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

### Discussion

Our complex examination and treatment for VT patients with muscular-tonic signs allowed us to identify their vertebral neurological features and apply pathogenetically substantiated methods of therapy. The complex of therapeutic measures followed the principles of individual approach to a patient taking into account the pain syndrome severity, degree of vertebrodynamics violation and somatic status. The sequence of the applied methods of treatment was accompanied by a differential assessment of their effectiveness.

We achieved positive results in both groups. 95.8 % of patients in the main group and 80.6 % of the comparison group were discharged with significant improvement and improvement after treatment. All these patients recovered the capacity for work. This indicates a high efficiency of the complex treatment. The obtained data are consistent with the works of many authors proving the positive effect of complex therapy in patients with vertebrogenic diseases of the peripheral nervous system [4,8,9,14,15].

At the same time, the treatment results obtained by us in the main and the comparison group differed significantly. In the main group, 90.4 % of patients were discharged with a significant improvement, while in the comparison group only 62.5 % ( $P < 0.05$ ). The average duration of treatment in the main group was  $13.6 \pm 1.5$  days, versus  $18.1 \pm 1.6$  ( $P < 0.05$ ). The difference between indicators was statistically significant and suggested a higher efficacy of complex therapy using MT and physical rehabilitation in the form of auto-mobilization and auto PIMR.

Manual therapy as a treatment for vertebral syndromes has been described by many authors. At the same time, MT in the form of monotherapy is inferior to complex treatment with the use of MT and physical rehabilitation [10,11,13].

The results of our work are consistent with the data of other researchers, which proved the positive impact of the integrated treatment for vertebral syndromes using MT and physical rehabilitation [2,4,10,11].

Thus, a comparative analysis of the treatment results in VT patients with muscular-tonic signs showed that the differential use of MT techniques and physical rehabilitation in a complex of therapeutic and rehabilitation measures contributed to a significant increase in the effectiveness of therapy and shortening the duration of treatment for patients.

### Conclusions

1. Clinical and pathobiokinematic peculiarities of VT with muscular-tonic signs identified in a detailed vertebral neurological study with the definition of functional blocking of VMS and muscle imbalance should be considered when using MT.

2. Rehabilitation treatment for VT patients with muscular-tonic signs should be complex and gradual with the differential use of various methods and techniques of rehabilitation therapy.

3. Integrating manual therapy and physical rehabilitation in the form of active and passive kinesiotherapy in the complex rehabilitation for VT patients with muscular-tonic signs contributes to the effectiveness of treatment and more rapid recovery of patients.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.07.2019  
Після доопрацювання / Revised: 24.07.2019  
Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

### Information about authors:

Koziolkin O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Miedvedkova S. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Liakhova I. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine with the Course of Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine with the Course of Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lisova O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Cherepok O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine with the Course of Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Медведкова С. О., д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ляхова І. М., д-р пед. наук, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Лісова О. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черепок О. О., канд. мед. наук, асистент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторах:

Козелкин А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Медведкова С. А., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ляхова И. Н., д-р пед. наук, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лисовая О. А., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черепок А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Antonov, I. P. (1984) Klassifikaciya i formulirovka diagnoza zabolevanij perifericheskoj nervnoj sistemy [Classification and formulation of the diagnosis of diseases of the peripheral nervous system]. *Perifericheskaya nervnaya sistema*, 7, 51–58. [in Russian].
- [2] Golubev, V. L. (Ed) (2010) *Bolevye sindromy v nevrologicheskoj praktike [Pain syndromes in neurological practice]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [3] Veselovskij, V. P., Mikhajlov, M. N., & Samitov, M. Sh. (1990) *Diagnostika sindromov osteokhondroza pozvonochnika [Diagnosis of spinal osteochondrosis syndromes]*. Kazan. [in Russian].
- [4] Epifanov, V. A., & Epifanov, A. V. (2014) *Reabilitaciya v nevrologii [Rehabilitation in neurology]*. Moscow: GEOTAR-MEDIA. [in Russian].
- [5] Kozyolkin, O. A., Medvedkova, S. O., & Lisova, O. O. (2008) *Diagnostika i lecheniye vertebrogennykh bolevykh sindromov [Diagnosis and treatment of vertebral pain syndromes]*. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [6] Kozyolkin, O. A., Medvedkova, S. O., & Lisova, O. O. (2010) Klinicheskie i patobiokinematicheskie osobennosti vertebrogennykh grudnykh bolevykh sindromov. Chast' 1 [Clinical and pathobiocinematic features of vertebral thoracic pain syndromes. Part 1]. *Ukrainskiy nevrolohichnyi zhurnal*, 1, 30–38. [in Russian].
- [7] Kozyolkin, O. A., Medvedkova, S. O., & Lisova, O. O. (2010) Klinicheskie i patobiokinematicheskie osobennosti vertebrogennykh grudnykh bolevykh sindromov. Chast' 1 [Clinical and pathobio-kinematic peculiarities of vertebrogenic thoracic pain syndromes. Part 2]. *Ukrainskiy nevrolohichnyi zhurnal*, 2, 5–11. [in Russian].
- [8] Povorozniuk, V. V., Orlyk, T. V., Dudko, O. T., & Hryhorieva, N. V. (2003) Likuvannia vertebral'nogo bol'ovogo sindromu pri osteokhondrozi shiyno-grudnogo viddiln khrebtva v zhinok iz klimakterichnimi rozladami [Treatment of vertebral pain syndrome in osteochondrosis of the cervical-thoracic spine in women with climacteric disorders]. *Problemy osteolohii*, 6(4), 4–10. [in Ukrainian].
- [9] Popelyanskij, Ya. Yu. (1989) *Bolezni perifericheskoj nervnoj sistemy [Diseases of the peripheral nervous system]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [10] Popelyanskij, Ya. Yu. (2011) *Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya) [Orthopedic Neurology (Vertebroneurology)]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [11] Yaroshevskij, A. A., & Morozova, O. G. (2015) Skeletno-myshechnaya bol' v oblasti grudnoj kletki [Musculoskeletal pain in the chest area]. *Semejnyj doktor*, 2, 28–36. [in Russian].
- [12] Brunholz, C., Claus, D., & Bianchi, E. (1993) Central motor conduction time in diagnosis of spinal processes. *Nervenarzt*, 64(4), 233–237.
- [13] Kwon, Y., Kim, J. W., Heo, J. H., Jeon, H. M., Choi, E. B., & Eom, G. M. (2018) The effect of sitting posture on the loads at cervico-thoracic and lumbosacral joints. *Technol Health Care*, 26(S1), 409–418. doi: 10.3233/THC-174717
- [14] Roldan, C. J., & Huh, B. K. (2016) Iliocostalis Thoracis-Lumborum Myofascial Pain: Reviewing a Subgroup of a Prospective, Randomized, Blinded Trial. A Challenging Diagnosis with Clinical Implications. *Pain Physician*, 19(6), 363–72.
- [15] Southerst, D., Marchand, A. A., Côté, P., Shearer, H. M., Wong, J. J., Varatharajan, S., et al. (2015) The effectiveness of noninvasive interventions for musculoskeletal thoracic spine and chest wall pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTiMa) collaboration. *J Manipulative Physiol Ther*, 38(7), 521–31. doi: 10.1016/j.jmpt.2015.06.001

## Субтотальные адреналэктомии в лечении доброкачественных образований надпочечников

А. Б. Кутовой<sup>A,C,E,F</sup>, Э. В. Жмуренко<sup>\*B,C,D</sup>, М. Н. Шкура<sup>B,E</sup>, Л. В. Крячкова<sup>C,E</sup>

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепр

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:

новообразования надпочечников, адреналэктомия, хирургические малоинвазивные операции, качество жизни, надпочечниковая недостаточность.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 602–609

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179422

\*E-mail: elya.zhmurenko@gmail.com

**Цель работы** – оценка результатов субтотальных адреналэктомий у больных с доброкачественными новообразованиями надпочечников.

**Материалы и методы.** В клинике прооперировали 111 больных с доброкачественными опухолями надпочечников. В зависимости от объема хирургических вмешательств пациенты разделены на 2 группы наблюдения: основная – больные после субтотальных адреналэктомий ( $n = 55$ ), группа сравнения – после тотальных адреналэктомий ( $n = 56$ ). Всем больным определяли показатели гормонального фона, электролитный состав крови, проводили общеклинические исследования крови и мочи на момент поступления и после хирургического лечения. Также выполнен анализ инструментальных методов исследования с оценкой злокачественного потенциала опухолей. Показатели качества жизни (КЖ) пациентов оценивали с помощью опросника SF-36 при поступлении, через 6, 12 и 24 месяца после операции. Статистический анализ результатов исследования выполнили с помощью программного продукта Statistica 6.1 и Excel-2010 (с надстройкой Attestat) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

**Результаты.** После субтотальных адреналэктомий отмечено снижение количества случаев надпочечниковой недостаточности среди «немых» опухолей и более быстрое восстановление функциональной активности надпочечников при гормонально активных образованиях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с результатами после тотальных адреналэктомий. Спустя 12 месяцев после перенесенных субтотальных резекций надпочечников у пациентов возросли показатели КЖ по всем шкалам ( $p < 0,05$ ) на 20,4 балла (95 % ДИ 7,4–33,5), а в группе после тотальных адреналэктомий улучшение показателей было менее выражено.

**Выводы.** Частота развития надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у пациентов с гормон-активными опухолями составляла после органосберегающих операций – 5,2 %, после выполнения тотальных адреналэктомий – 11,9 %. Через 12 месяцев у всех больных, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу новообразований надпочечников, отмечено умеренное улучшение качества жизни. После субтотальных адреналэктомий показатели психического и физического здоровья возросли на 20,4 балла (95 % ДИ 7,4–33,5) по сравнению с результатами после тотальных, которые составляют всего 8,1 (95 % ДИ -6,7–22,9). Субтотальная резекция надпочечников – эффективный метод хирургического лечения доброкачественных опухолей надпочечников.

### Ключові слова:

новоутворення наднирників, адреналектомія, хірургічні малоінвазивні операції, якість життя, надниркова недостатність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 602–609

## Субтотальні адреналектомії в лікуванні доброякісних утворень наднирників

О. Б. Кутовой, Э. В. Жмуренко, М. М. Шкура, Л. В. Крячкова

**Мета роботи** – оцінювання результатів субтотальних адреналектомій у хворих із доброякісними новоутвореннями наднирників.

**Матеріали та методи.** У клініці прооперували 111 хворих із доброякісними пухлинами надниркових залоз. Залежно від обсягу хірургічних втручань пацієнтів поділили на 2 групи спостереження: основна – хворі після субтотальних адреналектомій ( $n = 55$ ), група порівняння – після тотальних адреналектомій ( $n = 56$ ). Усім хворим визначали показники гормонального фону, електролітний склад крові, виконували загальноклінічні дослідження крові та сечі на час надходження та після хірургічного лікування. Також виконали аналіз інструментальних методів дослідження з оцінюванням злоякісного потенціалу пухлин. Показники якості життя (ЯЖ) пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 під час надходження, через 6, 12 і 24 місяці після операції. Статистичний аналіз результатів дослідження виконали за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 та Excel-2010 (з надбудовою Attestat), використовуючи методи параметричної та непараметричної статистики.

**Результати.** Після субтотальних адреналектомій встановили зниження кількості випадків надниркової недостатності серед «німих» пухлин і швидше відновлення функціональної активності наднирників при гормонально активних утвореннях ( $p < 0,05$ ) порівняно з результатами після тотальних адреналектомій. Через 12 місяців після перенесених субтотальних резекцій наднирників у пацієнтів підвищилися показники ЯЖ за всіма шкалами ( $p < 0,05$ ) на 20,4 бала (95 % ДІ 7,4–33,5), а у групі після тотальних адреналектомій поліпшення показників було менш вираженим.

**Висновки.** Частота розвитку надниркової недостатності в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів із гормонально активними пухлинами становила після органосберігальних операцій 5,2 %, після виконання тотальних адреналектомій – 11,9 %. Через 12 місяців у всіх хворих, які перенесли хірургічне втручання з приводу новоутворень надниркових залоз, визначили помірне поліпшення якості життя. Після субтотальних адреналектомій показники психічного й фізичного здоров'я зросли на 20,4 бала (95 % ДІ 7,4–33,5) порівняно з результатами після тотальних, які становлять тільки 8,1 (95 % ДІ -6,7–22,9). Субтотальна резекція надниркових залоз є ефективним методом хірургічного лікування доброякісних пухлин надниркових залоз.

## Subtotal adrenalectomy in the treatment of benign adrenal neoplasms

O. B. Kutovyi, E. V. Zhmurenko, M. M. Shkura, L. V. Kriachkova

**Aim.** To evaluate the results of subtotal adrenalectomy in patients with benign adrenal neoplasms.

**Materials and methods.** A total of 111 patients with benign adrenal tumors were operated in the clinic. Depending on the surgeon volume, the patients were divided into 2 study groups: the main group consisted of patients after subtotal adrenalectomy (n = 55) and the comparison group comprised patients after total adrenalectomy (n = 56). Indicators of endocrine and blood electrolyte profiles were determined for all the patients, general clinical blood and urine examinations were performed at the time of admission and after the surgical treatment. The analysis of instrumental methods of examination with an assessment of the tumor malignant potential was also performed. Indicators of quality of life (QOL) of patients were assessed using the SF-36 questionnaire at admission, 6, 12 and 24 months following the surgery. Statistical analysis of the study results was carried out using the Statistica 6.1 software and Excel-2010 software (with the Attestat add-on) using the parametric and non-parametric statistical methods.

**Results.** After subtotal adrenalectomy, a decrease in adrenal insufficiency cases among silent tumors and faster recovery of the adrenal glands functional activity in hormone-active neoplasms ( $P < 0.05$ ) were detected, compared with the results after total adrenalectomy. QOL scores increased on all the scales by 20.4 points (95 % CI 7.4–33.5), ( $P < 0.05$ ) 12 months after subtotal resection of the adrenal glands, while improvements in the indicators were less pronounced in the group of patients after total adrenalectomy.

**Conclusions.** The incidence of adrenal insufficiency in the early postoperative period in patients with hormone-active tumors was 5.2 % after organ-preserving surgery and 11.9 % – after total adrenalectomy. After 12 months, all the patients who underwent surgery for adrenal neoplasms showed a moderate improvement in the quality of life. At the same time, after subtotal adrenalectomy, indicators of mental and physical health increased by 20.4 points (95 % CI 7.4–33.5), compared to those after total adrenalectomy, which were only 8.1 (95 % CI -6.7–22.9). Subtotal adrenal resection is an effective method of surgical treatment for benign adrenal tumors.

**Key words:**  
adrenal tumor,  
adrenalectomy,  
surgical minimally  
invasive  
operation, quality  
of life, adrenal  
insufficiency.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (5),

Широкое использование визуализирующих неинвазивных методов диагностики заболеваний органов брюшной полости расширило представления о частоте органических поражений надпочечников [5]. По данным компьютерной томографии (КТ) «случайные» новообразования надпочечника диагностированы у 0,6–4,0 % обследованных, а по результатам аутопсий – в 1,4–8,7 % случаев [5,6,11]. Целенаправленный поиск опухолевого поражения надпочечников осуществляется в случаях диагностики причины тяжелой артериальной гипертензии, никтурии, остеопороза, гипергликемии и прочих признаков нарушения основного обмена [7,9]. Общеизвестные показания для хирургического лечения «немых» новообразований – их размеры (4 см и более в диаметре) или автономная гормональная активность опухоли [8,12]. Остаются спорными вопросы относительно хирургической тактики при негормонально активных опухолях размерами менее 6 см [0,8].

Результаты хирургического лечения доброкачественных опухолей надпочечников, как правило, благоприятны [6]. Однако в случае гормонально активных новообразований (кортикостерома, альдостерома, феохромоцитомы, андростерома) после операции могут сохраняться специфические клинические проявления [2,7,9]. В большей мере это касается пациентов с длительным анамнезом заболевания, которые чаще подвержены риску возникновения надпочечниковой недостаточности, изменению со стороны психологического и эмоционального статуса [13]. Поэтому особый интерес представляет анализ качества жизни (КЖ) пациентов в послеоперационном периоде с учетом показателей физического и психологического здоровья.

### Цель работы

Оценка результатов субтотальных адреналэктомий у больных с доброкачественными новообразованиями надпочечников.

### Материалы и методы исследования

С 2011 г. в условиях отделения эндокринной хирургии КУ «Областной клинической больницы имени И. И. Мечникова» обследованы и прооперированы 111 пациентов с доброкачественными новообразованиями надпочечников.

Из них традиционные вмешательства выполнены у 5 пациентов с частотой 4,5 % (95 % ДИ 1,94–10,11 %), лапароскопические – у 8 (7,21 %; 95 % ДИ 3,7–13,58), мануально ассистированные (HALS – hand assistant adrenalectomy) – у 98 (88,29 %; 95 % ДИ 80,99–93,03). В зависимости от объема выполненных вмешательств пациентов поделили на 2 группы наблюдения: в первой (основной) группе пациентам выполняли субтотальные адреналэктомии (n = 55), во второй (группе сравнения) – тотальные адреналэктомии (n = 56).

Возраст пациентов – от 21 до 79 лет, в среднем составил среди всех обследованных 53,0 (12,38) года – M (SD), в основной группе – 50,8 (11,80) года, в группе сравнения – 55,1 (12,65) года,  $p = 0,084$ . Большинство обследованных пациентов (71,2 %) составляли женщины; такую тенденцию наблюдали и в основной группе (72,7 %), и в группе сравнения (69,6 %),  $p = 0,720$ .

Для изучения состояния гормонального фона у всех пациентов определяли показатели гормонов и электролитный состав крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ). Концентрацию АКТГ измеряли методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Immulite (Siemens AG, ФРГ). Показатели кортизола мочи определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на анализаторе с тест-системой IBL International GmbH, ФРГ. Уровень альдостерона крови и активного ренина подсчитывали методом ELISA на анализаторе DRG (ФРГ) для альдостерона, Demeditec (ФРГ) – для активного ренина. Альдостерон-рениновое соотношение (АРС) рассчитывали дополнительно по формуле соотношения альдостерона к активному ренину. Свободные метанефрины крови (адреналин

и норадреналин) определяли методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (LC/MS) с помощью анализатора и тест-системы API 5500 LC-MS-MS. Суточную экскрецию катехоламинов с мочой подсчитывали методом ELISA.

При подозрении на вирулизирующую опухоль пациентам исследовали показатели репродуктивной панели: дигидротестостерон, общий и свободный тестостерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, дегидроэпандростерон-сульфат (ДГЭА-с), 17-оксипрогестерон. Дигидротестостерон, ЛГ и 17-оксипрогестерон определены методом ELISA на анализаторе с тест-системой EUROIMMUN, Demeditec (ФРГ). Общий тестостерон, эстрадиол, ФСГ, ЛГ и ДГЭА-с – иммунохимическим методом исследования с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 с тест-системой Roche Diagnostics (Швейцария). Свободный тестостерон исследовали с помощью метода CLIA на анализаторе Immulite (Siemens AG, ФРГ).

Показатели электролитов определяли потенциометрическим методом ISE для калия, натрия, хлора и колориметрическим методом анализа для кальция на анализаторе Cobas 6000 с помощью тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария).

Проанализировали результаты ультразвукового исследования и КТ. Злокачественный потенциал опухоли предварительно оценивали на основании размера, формы, расположения и плотности новообразования по шкале Hounsfield в нативную, артериальную и отсроченную фазу (через 10 минут от начала исследования) контрастирования.

Показание к выполнению органосберегающих операций – периферическое расположение патологического очага. Противопоказания к резекции надпочечника: злокачественный характер образования по данным патогистологического исследования интраоперационно; мультицентричность поражения одной железы.

Метод обезболивания во всех случаях – комбинированная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких. При HALS порт для левой руки в случае левостороннего вмешательства формировали по срединной линии на границе эпи- и мезогастрия или трансректально слева, при правостороннем вмешательстве – трансректально или по спигелиевой линии справа.

Мобилизацию новообразования и прилежащей части ткани надпочечника начинали со стороны, в которой располагалась опухоль. Сосуды, кровоснабжающие здоровую часть надпочечника, не лигировали.

КЖ пациентов оценивали на момент первичной госпитализации в клинику и в динамике через 6, 12 и 24 месяца после операции с изучением показателей общего здоровья опросника SF-36, который включает показатели: физический (Physical health – PH) и психологический (Mental Health – MH) компоненты здоровья. В свою очередь PH включает данные физического функционирования (Physical Functioning – PF), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-physical Functioning – RP), интенсивности боли (Bodily pain – BP), общего состояния здоровья (General Health – GH). К MH относятся шкалы психичес-

кого здоровья (Mental Health – MH), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), социального функционирования (Social Functioning – SF), жизненной активности (Vitality – VT). Каждый из показателей названных шкал оценивали в баллах от 0 до 100 [2–4].

Для оценки клинической значимости сдвигов КЖ применяли следующую шкалу: изменения в 5–10 баллов – слабые; в 10–20 баллов – умеренные; более 20 баллов – очень большие (значительные) [10].

Из всех пациентов, которые перенесли хирургическое лечение, на вопросы анкеты SF-36 ответили 67 (59,3 %) больных.

Статистический анализ результатов исследования выполнили с помощью программного продукта Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серийный № AGAR909E415822FA) и Excel-2010 (с надстройкой Attestat) с использованием методов параметрической (t критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок) и непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для повторных измерений, критерий  $\chi^2$  Пирсона для номинальных данных, в том числе с поправкой Йейтса на непрерывность). Результаты обработки представляли с использованием средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) при наличии нормального распределения; медианы и интерквартильного размаха Me (25 %, 75 %) – в противоположном случае; разница показателей указана с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа критический уровень статистической значимости –  $p < 0,05$ .

### Результаты

«Немые» новообразования установлены у 74 (66,7 %) пациентов с доброкачественными опухолями. Среди гормон-активных образований наиболее часто диагностировали кортикостерому – у 13 (11,7 %) больных, альдостерому – у 12 (10,8 %), феохромоцитому – у 11 (9,9 %), андростерому – у 1 (0,9 %). В зависимости от размеров опухолей, их «злокачественного потенциала» по данным КТ, результатов интраоперационного патогистологического исследования пациентам выполнены резекции либо тотальные адреналэктомии (табл. 1).

Представленные в таблице 1 группы больных сопоставимы по числу отдельных вариантов опухолей ( $p > 0,05$ ).

В основной группе у 34 (61,8 %) пациентов опухоль располагалась в области правой ножки надпочечника, у 21 (38,2 %) – в левой ножке, поэтому при их удалении не требовалось пересечение центральной вены железы.

Выполнение резекции надпочечника слева у 1 (1,8 %) пациента осложнилось повреждением капсулы селезенки. Кровотечение было остановлено путем тугого тампонирования селезенки марлевой салфеткой, выведенной через отдельную контрапертуру в левом подреберье. После тотальной адреналэктомии у 3 (5,4 %) больных наблюдали кровотечение: в результате повреждения нижней полой вены (у 2 пациентов) и верхней надпочечниковой артерии (в 1 случае), которое было устранено путем клипирования сосудов. Гематомы ложа удаленных опухолей чаще после тотальных



Таблица 1. Характеристика хирургических вмешательств в группах исследования

| Характеристики        | Все обследованные |            | Объем операции              |             |           |             |                              |             |           |             | p            |
|-----------------------|-------------------|------------|-----------------------------|-------------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|-----------|-------------|--------------|
|                       |                   |            | 1 группа (основная), n = 55 |             |           |             | 2 группа (сравнения), n = 56 |             |           |             |              |
|                       | абс.              | %          | Слева                       |             | Справа    |             | Слева                        |             | Справа    |             |              |
| абс.                  |                   |            | %                           | абс.        | %         | абс.        | %                            | абс.        | %         |             |              |
| <b>Тип опухоли</b>    |                   |            |                             |             |           |             |                              |             |           |             |              |
| «Немые» опухоли       | 74                | 66,7       | 18                          | 78,3        | 23        | 71,9        | 19                           | 55,9        | 14        | 63,6        | 0,242        |
| Альдостерома          | 12                | 10,8       | 3                           | 13,0        | 2         | 6,3         | 5                            | 14,7        | 2         | 9,1         | 0,836        |
| Кортикостерома        | 13                | 11,7       | 2                           | 8,7         | 5         | 15,6        | 3                            | 8,8         | 3         | 13,6        | 0,826        |
| Феохромоцитомы        | 11                | 9,9        | –                           | –           | 2         | 6,3         | 6                            | 17,6        | 3         | 13,6        | 0,354        |
| Андростерома          | 1                 | 0,9        | –                           | –           | –         | –           | 1                            | 2,9         | –         | –           | –            |
| <b>Осложнения</b>     |                   |            |                             |             |           |             |                              |             |           |             |              |
| Кровотечение          | 4                 | 3,6        | 1                           | 4,3         | –         | –           | 2                            | 5,9         | 1         | 4,5         | 0,221        |
| Гематома ложа опухоли | 6                 | 5,4        | –                           | –           | 1         | 3,1         | 4                            | 11,8        | 1         | 4,5         | 0,121        |
| <b>Всего</b>          | <b>111</b>        | <b>100</b> | <b>23</b>                   | <b>20,7</b> | <b>32</b> | <b>28,8</b> | <b>34</b>                    | <b>30,6</b> | <b>22</b> | <b>19,8</b> | <b>0,046</b> |

p: различия между право- и левосторонним расположением опухоли в группах исследования по критерию  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йейтса.

адреналэктомии обнаружены у 5 (8,9 %) больных, после резекции надпочечников – у 1 (1,8 %). Эти гематомы не требовали дренирования, так как заметно сокращались в объеме с течением времени.

У 6 (5,4 %) больных в разные сроки после перенесенных хирургических вмешательств установлены осложнения со стороны передней брюшной стенки, в частности грыжи после левосторонних тотальных адреналэктомий путем HALS: у 1 (0,9 %) – троакарная в области пупка, у 3 (2,7 %) – на месте разреза после минилапаротомии. В 2 (1,8 %) случаях пациентов беспокоил гипертрофический рубец на коже.

Ранний послеоперационный период у пациентов с «немыми» опухолями надпочечниковых желез протекал без существенных изменений показателей артериального давления, гормонального фона, содержания электролитов, глюкозы крови. Спустя 7–10 дней после тотальных адреналэктомий у 2 (2,8 %) пациентов диагностированы явления надпочечниковой недостаточности, которые проявлялись общей слабостью, быстрой утомляемостью, падением уровня артериального давления, пульса чаще во второй половине дня и сохранялись в течение 12 месяцев, требовали заместительной терапии глюкокортикостероидами.

Спустя 6 и 12 месяцев после операции у 3 (4,0 %) пациентов сохранялись боли в поясничной области, которые были связаны с сопутствующей патологией со стороны позвоночника.

У 2 (2,7 %) больных спустя 24 месяца после выполненных операций по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием диагностированы новообразования контралатеральных надпочечников. При этом у пациента после тотальной адреналэктомии изменений гормонального фона не было, после субтотальной отмечено повышение уровня кортизола мочи на 18 мкг/24 часа.

После удаления гормон-активных новообразований в раннем послеоперационном периоде наиболее значимыми были изменения показателей альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения, электролитов крови, кортизола и метанефринов мочи, а также артериального давления (табл. 2).

Большинство исследуемых показателей крови не имели значительных различий в зависимости от объема выполненных операций. Исключение составил уровень

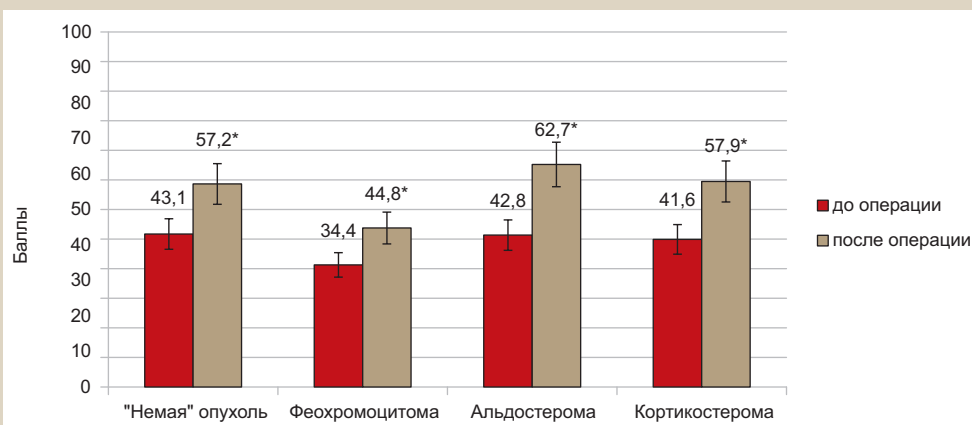
Таблица 2. Изменения лабораторных показателей у больных с гормон-активными новообразованиями надпочечников до операции и спустя 2 месяца после хирургического вмешательства, Ме (25 %; 75 %)

| Показатели, единицы измерения               | Все обследованные    | 1 группа (основная) n = 14 | 2 группа (сравнения) n = 23 | p     |
|---|----------------------|----------------------------|-----------------------------|-------|
| Кортизол мочи до операции, мкг/24 часа      | 346,5 (259,8; 716,7) | 341,2 (204,4; 773,1)       | 346,5 (259,8; 856,9)        | >0,05 |
| Кортизол мочи после операции, мкг/24 часа   | 168 (142; 202)       | 172,0 (138; 214)**         | 112,7 (56; 170)**           | >0,05 |
| Метанефрин мочи до операции, мкг/24 часа    | 172,6 (146,2; 218,5) | 176,6 (148,5; 270,7)       | 161 (142,1; 204,0)          | >0,05 |
| Метанефрин мочи после операции, мкг/24 часа | 82,0 (61; 162)       | 101,8 (65; 189)**          | 44,2 (41,8; 48,9)**         | <0,05 |
| Альдостерон крови до операции, нг/дл        | 196,8 (129,9; 521,7) | 196,8 (134; 403,0)         | 167,6 (131,7; 887,6)        | >0,05 |
| Альдостерон крови после операции, нг/дл     | 76,3 (56,1; 153,0)   | 89,3 (64; 173,7)*          | 74,1 (58,3; 148,2)*         | >0,05 |
| Na+ до операции, ммоль/л                    | 144 (140,5; 148,5)   | 144 (141,0; 148,0)         | 142 (142,0; 146,8)          | >0,05 |
| Na+, 10 сутки после операции, ммоль/л       | 142 (140,0; 145,0)   | 144 (143,0; 147,0)         | 140 (136,5; 144,0)          | <0,05 |
| K+ до операции, ммоль/л                     | 4,4 (3,0; 4,8)       | 4,4 (3,2; 4,9)             | 3,9 (2,87; 4,0)             | >0,05 |
| K+, 10 сутки после операции, ммоль/л        | 4,5 (4,2; 4,9)       | 4,85 (4,5; 4,9)            | 4,2 (4,1; 4,3)              | <0,05 |
| Cl- до операции, ммоль/л                    | 100,3 (97,8; 103,5)  | 101,1 (98,0; 104,2)        | 99,1 (97,9; 102,9)          | >0,05 |
| Cl-, после операции, ммоль/л                | 103 (99,7; 106,6)    | 104,2 (99,9; 107,0)        | 102,5 (98,1; 103,5)         | >0,05 |
| Sa+ до операции, ммоль/л                    | 2,3 (1,7; 2,4)       | 2,2 (1,2; 2,4)             | 2,4 (1,9; 2,5)              | >0,05 |
| Sa+ после операции, ммоль/л                 | 2,4 (2,3; 2,7)       | 2,4 (2,2; 2,6)             | 2,5 (2,3; 2,8)              | >0,05 |
| Глюкоза до операции, ммоль/л                | 5,1 (4,5; 5,6)       | 5,2 (4,9; 5,9)             | 4,9 (4,2; 5,5)              | >0,05 |
| Глюкоза, после операции, ммоль/л            | 6,2 (5,2; 6,7)*      | 6,5 (5,6; 7,4)*            | 5,7 (5,2; 6,5)              | >0,05 |

p: различия между группами по критерию Манна–Уитни;

\*: p < 0,05 – различия показателей групп до и после операции по критерию Уилкоксона;

\*\*p < 0,01 – различия показателей групп до и после операции по критерию Уилкоксона.



**Рис. 1.** Показатели физического компонента здоровья у пациентов с опухолями надпочечников до операции и спустя 24 месяца после хирургического лечения (средние баллы и 95 % ДИ) в зависимости от типа опухоли.

\*:  $p < 0,05$  по сравнению с дооперационным периодом по критерию Стьюдента для связанных выборок.

метанефринов мочи,  $K^+$ ,  $Na^+$  сыворотки крови после операции, значения которых были статистически достоверно выше после органосохраняющих операций ( $p < 0,05$ ). После перенесенных хирургических вмешательств направленность изменений показателей по сравнению с исходными была аналогичной у пациентов основной и контрольной групп, существенные изменения в обеих группах были со стороны кортизола ( $p < 0,01$ ), метанефринов мочи ( $p < 0,01$ ) и альдостерона крови ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, изменения указанных в *таблице 2* показателей проявили зависимость от типа гормональной активности опухолей.

Так, при кортикостеромах у 8 (61,5 %) больных снизились показатели среднего артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. медианного значения показателя (95 % ДИ 5,0–30,0). У 5 (38,5 %) пациентов с гипергликемией до операции отмечено снижение уровня глюкозы в среднем на 1,42 ммоль/л (95 % ДИ 5,0–30,0) по медианным показателям. У 3 (23,1 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде после субтотальных адреналэктомий возникали явления надпочечниковой недостаточности, которые купировали приемом глюкокортикоидов у 2 (15,4 %) из них спустя 6 месяцев после хирургического лечения. У 1 (7,7 %) пациентки после хирургического лечения исчезли боли в поясничной области.

При альдостеромах у 6 (50,0 %) пациентов в периоде с 3 по 7 сутки после хирургического лечения наблюдали повышение САД на 15 мм рт. ст. (95 % ДИ 10,0–25,0) по медианным показателям, уровня натрия на 12 ммоль/л (95 % ДИ 1,5–15,0), снижение калия на 1,1 ммоль/л (95 % ДИ 0,2–2,4) в динамике к исходным значениям. Для коррекции этих явлений пациентам назначен ингибитор альдостерона (спиронолактон) в дозировке 100 мг в сутки сроком на 1 месяц под контролем электролитов крови; 1 больной после субтотальной адреналэктомии дополнительно назначен флудрокортизон ацетат (0,1 мг/48 часов) также на 1 месяц.

У 3 (25 %) больных после тотальной адреналэктомии возникла глюкокортикоидная недостаточность, которая проявлялась в снижении работоспособности, общей слабости и быстрой утомляемости, снижении САД до 102 (98,9; 112,8) мм рт. ст, повышении показателей калия – 5,1 (4,9; 5,4) ммоль/л, снижении уровня кортизола мочи – 64,0 (62,0; 66,4) мкг/24 часа. С заместительной целью назначены глюкокортикостероиды в

минимальной дозировке (гидрокортизон 20 мг/сутки) сроком до 3 месяцев, по истечении которых отменены под контролем АКТГ.

Спустя 6 месяцев у 8 (66,7 %) пациентов после хирургического лечения по поводу альдостером надпочечников отмечено снижение САД на 18,1 мм рт. ст. (95 % ДИ 5,0–22,0). В 1 (8,3 %) случае в течение 12 месяцев повышение САД имело транзитный характер, сопряженное с гиперальдостеронемией (633,4 пг/мл), при этом установить какие-либо изменения со стороны надпочечников не удалось.

Гликемический профиль у пациентов после удаления альдостером существенно не менялся.

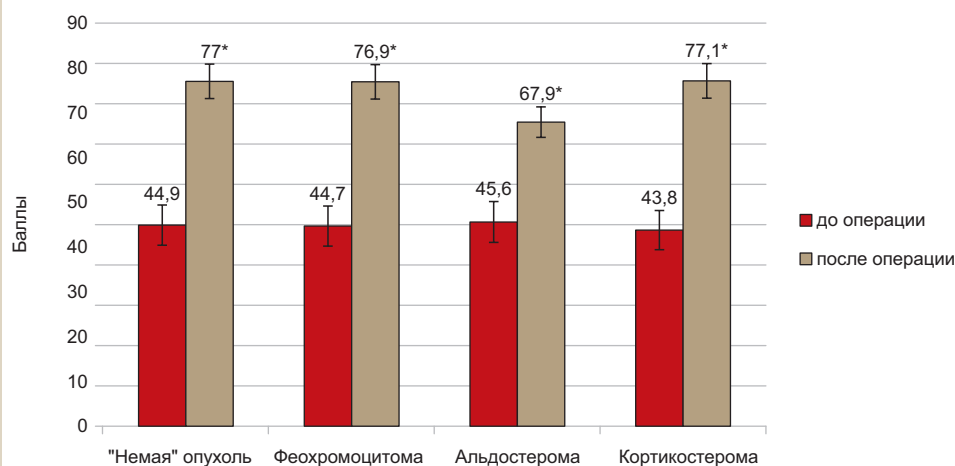
При феохромоцитомах у 7 (63,6 %) больных наблюдали снижение уровня медианы САД до 130 (125; 145) мм рт. ст. По истечении 6 месяцев у 4 (36,4 %) из них сохранялись явления тахикардии и периодического повышения САД до уровня 130–140 мм рт. ст. У 3 больных с сопутствующим сахарным диабетом отмечено снижение уровня гликемии до 6,7 (6,0; 7,4) ммоль/л. В 1 (7,1 %) случае в раннем послеоперационном периоде возникла надпочечниковая недостаточность после тотальной адреналэктомии, которую купировали введением гидрокортизона спустя 1 месяц после операции. У 1 (7,1 %) больного через 3 месяца после тотальной адреналэктомии диагностировано повышение уровня кортизола, прогестерона и тестостерона крови при отсутствии патологических образований со стороны оставшегося надпочечника и гипофиза по данным дополнительных методов исследования. Данные показатели пришли в норму спустя год после операции.

После хирургического лечения у пациентов с опухолями надпочечников изменялись показатели физического и социального здоровья (*рис. 1, 2*).

У всех больных спустя 24 месяца имело место умеренное улучшение физического компонента КЖ по сравнению с данными, полученными до операции ( $p < 0,05$ ); наибольшие изменения наблюдали у пациентов с альдостеромами – на 19,9 балла (95 % ДИ 12,5–31,9).

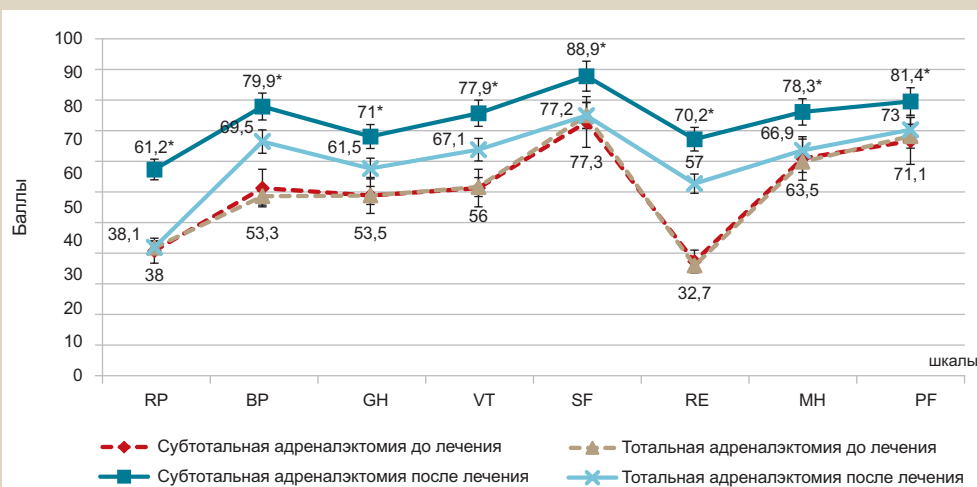
Аналогичные изменения получены при изучении психологического статуса пациентов ( $p < 0,01$ ).

Исследование КЖ показало также зависимость результатов от объема и характера выполненных хирургических вмешательств (*рис. 3*).



**Рис. 2.** Показатели психологического здоровья у пациентов с опухолями надпочечников до и спустя 24 месяца после операции (средние баллы и 95 % ДИ) в зависимости от типа опухоли.

\*:  $p < 0,01$  по сравнению с дооперационным периодом по критерию Стьюдента для связанных выборок.



**Рис. 3.** Сравнение профилей качества жизни у пациентов после субтотальных и тотальных адrenaлэктомий до и через 12 месяцев после операции (средние баллы и 95 % ДИ).

\*:  $p < 0,05$  по сравнению с тотальной с тотальной адrenaлэктомией по критерию Стьюдента для несвязанных выборок.

Представленные данные показали отсутствие статистически значимых различий между результатами оценки сфер КЖ у больных групп сравнения до операции. Однако после перенесенных субтотальных резекций надпочечников у пациентов возросли показатели по всем шкалам ( $p < 0,05$ ), а в группе после тотальных адrenaлэктомий не произошло существенных сдвигов по шкалам RP, SF, MH и PF. В основной группе КЖ увеличилось на 20,4 балла (95 % ДИ 7,4–33,5) через 12 месяцев после операции, а в группе сравнения отмечено увеличение всего лишь на 8,1 балла (95 % ДИ 6,7–22,9).

## Обсуждение

Большинство ведущих клиник и специализированных эндокринологических центров при выборе объема предполагаемых операций у пациентов с доброкачественными новообразованиями надпочечников отдают предпочтение тотальным адrenaлэктомиям [6]. В последнее время в научной литературе все чаще затрагиваются вопросы возможности применения органосберегающих операций при данной патологии, особенно в случае двухстороннего поражения надпочечниковых желез [8]. Накопленный материал и

проведенные исследования подтверждают эти факты. Полученные удовлетворительные результаты лечения при выполнении органосберегающих операций, вероятно, связаны с сохранением определенного объема нормальной ткани надпочечников и, как следствие, с обеспечением функции желез.

## Выводы

1. Частота развития надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у пациентов с гормон-активными опухолями имела место после выполнения тотальных адrenaлэктомий в 11,9 % случаев, после органосберегающих операций – в 5,2 %.

2. Через 12 месяцев у всех больных, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу новообразований надпочечников, отмечено умеренное улучшение качества жизни. После субтотальных адrenaлэктомий показатели психического и физического здоровья возросли на 20,4 балла (95 % ДИ 7,4–33,5) по сравнению с результатами после тотальных, которые составляют всего 8,1 (95 % ДИ -6,7–22,9).

3. Субтотальная резекция надпочечников – эффективный метод хирургического лечения доброкачественных опухолей надпочечников.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется дальнейшее выполнение органосохраняющих операций и анализ отдаленных результатов на предмет функциональной активности оперированного органа, рецидивов опухолей и поражение контралатерального надпочечника.

#### Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины «Обоснование и использование методов эндовидеохирургических и миниинвазивных вмешательств в лечении заболеваний и травм сосудов, органов брюшной полости, грудной клетки на фоне тяжелой сопутствующей патологии и беременности», № госрегистрации 0115U001529.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

#### Сведения об авторах:

Кутовой А. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0003-2744-4595

Жмуренко Э. В., аспирант каф. хирургии № 2

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-6259-1641

Шкура М. Н., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-8259-759X

Крячкова Л. В., д-р мед. наук, профессор, доцент каф. социальной медицины, организации и управления охраной здоровья, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-7635-2609

#### Відомості про авторів:

Кутовий О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 2, ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Жмуренко Е. В., аспірант каф. хірургії № 2, ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Шкура М. М., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2 ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Крячкова Л. В., д-р мед. наук, професор, доцент каф. соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я, ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

#### Information about authors:

Kutovyi O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery № 2, State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro.

Zhmurenko E. V., MD, Postgraduate Student, Department of Surgery № 2, State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro.

Shkura M. N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery № 2, State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro.

Kriachkova L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Social Medicine, Organization and Management of Health Protection, State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro.

#### Список литературы

- [1] Carr A. A., Wang T. S. Minimally invasive adrenalectomy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016. Т. 25. Issue 1. С. 139–152. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.007
- [2] Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism / N. Sukor, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010. Т. 95. №3. С. 1360–1364. doi: 10.1210/jc.2009-1763
- [3] MP03-19 blood pressure and sugar trends and quality of life in patients undergoing pheochromocytoma surgery / P. Prakash et al. *The Journal of Urology*. 2018. Т. 199. Issue 4S. С. e30–e31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.3062>
- [4] Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome / M. Raffaelli et al. *Surgery*. 2017. Т. 161. Issue 1. С. 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.07.042>
- [5] Алимухамедова Г. А. Особенности клинического течения случайно выявленных образований надпочечников. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. №2(58). – С. 47–52.
- [6] Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников / Д. Г. Бельцевич и др. *Эндокринная хирургия*. 2016. Т. 10. №4. С. 31–42. doi: 10.14341/serg2016431-42
- [7] Демидова Т. Ю., Кишкович Ю. С., Сусарева О. В. Ведение пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Клинические рекомендации по выявлению, диагностике и лечению. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018. №3(24). С. 88–96. doi: 10.24411/2304-9529-2018-13008
- [8] Курганов И. А., Богданов Д. Ю. Новейшие тенденции в эндохирургии надпочечников. *Эндоскопическая хирургия*. 2014. Т. 20. №5. С. 49–61.
- [9] Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы / Г. А. Мельниченко и др. *Эндокринная хирургия*. 2015. Т. 9. №3. С. 15–33. doi: 10.14341/serg2015315-33
- [10] Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2002. 320 с.
- [11] Пучков К. В., Евстратов П. М. Лапароскопическая резекция надпочечника и адреналэктомия. *Эндоскопическая хирургия*. 2017. Т. 23. №2. С. 12–16. doi: 10.17116/endoskop201723212-16
- [12] Пучков К. В., Евстратов П. М. Оптимизация хирургического лечения заболеваний надпочечников с использованием лапароскопической техники. *Московский хирургический журнал*. 2016. №2. С. 34–37.
- [13] Особенности клинического течения, предоперационной подготовки и хирургического лечения альдостером / О. Н. Садриев и др. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016. Т. 9. №5. С. 46–51. doi: 10.17116/kardio20169546-51

#### References

- [1] Carr, A. A., & Wang, T. S. (2016). Minimally invasive adrenalectomy. *Surg Oncol Clin N Am*, 25(1), 139–152. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.007
- [2] Sukor, N., Kogovsek, C., Gordon, R. D., Robson, D., & Stowasser, M. (2010). Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(3), 1360–1364. doi: 10.1210/jc.2009-1763
- [3] Prakash, P., Ramachandran, R., Tandon, N., & Kumar, R. (2018). MP03-19 blood pressure and sugar trends and quality of life in patients undergoing pheochromocytoma surgery. *The Journal of Urology*, 199(4S), e30–e31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.3062>
- [4] Raffaelli, M., De Crea, C., D'amato, G., Gallucci, P., Lombardi, C. P., & Bellantone, R. (2017). Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. *Surgery*, 161(1), 264–271. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.042
- [5] Alimukhamedova, G. A. (2014). Osobennosti klinicheskogo techeniya sluchajno vyavlennykh obrazovanij nadpocheknikov [Features of the Clinical Course of Adrenal Incidentalomas]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, 2(58), 47–52. [in Russian].
- [6] Beltsevich, D. G., Melnichenko, G. A., Kuznetsov, N. S., Troshina, E. A., Platonova, N. M., Vanushko, V. E., et al. (2016). Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii e'ndokrinologov po differencial'noj diagnostike incidentalom nadpocheknikov [Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis]. *E'ndokrinnaya khirurgiya*, 10(4), 31–42. doi: 10.14341/serg2016431-42 [in Russian].
- [7] Demidova, T. Yu., Kishkovich, Yu. S., & Susareva, O. V. (2018). Vedenie pacientov s pervichnym giper'al'dosteronizmom. Klinicheskie rekomendacii po vyavleniyu, diagnostike i lecheniyu [The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline]. *E'ndokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 3(24), 88–96. doi: 10.24411/2304-9529-2018-13008 [in Russian].

- [8] Kurganov, I. A., & Bogdanov, D. Iu. (2014). Novejshie tendencii v e'ndohirurgii nadpochechnikov [New trends in endovideosurgery of the adrenal glands]. *E'ndoskopicheskaya khirurgiya*, 20(5), 49–61. [in Russian].
- [9] Mel'nichenko, G. A., Troshina, E. A., Bel'tsevich, D. G., Kuznetsov, N. S., & Yukina, M. Y. (2015). Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii e'ndokrinologov po diagnostike i lecheniyu feokhromocitomy/paragangliomy [Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma]. *E'ndokrinnaya khirurgiya*, 9(3), 15–33. doi: 10.14341/serg2015315-33 [in Russian].
- [10] Novik, A. A. (2002). *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine* [Guide to the study of the quality of life in medicine.]. Moscow: OLMA Media Grupp. [in Russian].
- [11] Puchkov, K. V., & Evstratov, R. M. (2017). Laparoskopicheskaya rezekciya nadpochechnika i adrenalectomiya [Laparoscopic adrenal resection and adrenalectomy]. *E'ndoskopicheskaya khirurgiya*, 23(2), 12–16. doi: 10.17116/endoskop201723212-16 [in Russian].
- [12] Puchkov, K. V., & Evstratov, R. M. (2016). Optimizaciya khirurgicheskogo lecheniya zabolevanij nadpochechnikov s ispol'zovaniem laparoskopicheskoy tekhniki [Optimization of surgical treatment of adrenal gland diseases using laparoscopic techniques]. *Moskovskij khirurgicheskij zhurnal*, 2, 34–37. [in Russian].
- [13] Sadiyev, O. N., Gaibov, A. D., Anvarova, Sh. S., Rakhimzoda, Kh. B., & Sharipov, Z. R. (2016). Osobennosti klinicheskogo techeniya, predoperacionnoj podgotovki i khirurgicheskogo lecheniya al'dosterom [The peculiarities of clinical course, preoperative management and surgical treatment of aldosteromas]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 9(5), 46–51. doi: 10.17116/kardio20169546-51 [in Russian].

## Вплив декомпресивної кранієктомії на внутрішньочерепний тиск у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою

А. Г. Сірко<sup>\*A,C,D,F</sup>, В. М. Сук<sup>B</sup>, В. М. Сердюк<sup>E</sup>, О. Ф. Скрипник<sup>C</sup>

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:**  
черепно-мозкова травма, дифузна травма, декомпресивна кранієктомія, внутрішньочерепний тиск, внутрішньочерепна гіпертензія, декомпресія хірургічна.

**Запорізький медичний журнал.** – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 610–617

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2019.5.179423

**\*E-mail:**  
neurosirko75@gmail.com

Здійснили проспективне дослідження впливу декомпресивної кранієктомії (ДК) у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) на внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) шляхом його безперервного моніторингу під час операції та в післяопераційному періоді.

**Мета роботи** – вивчити кількісні показники впливу ДК на ВЧТ у пацієнтів із тяжкою ЧМТ шляхом його постійного вимірювання під час та після операції.

**Матеріали та методи.** У дослідження послідовно включили 75 потерпілих із ТЧМТ (ШКГ під час госпіталізації становила 8 балів і менше), яким виконана ДК і розсічення твердої мозкової оболонки (ТМО) з наступним її пластичним закриттям аутокатинами. Жінок у дослідженні було 14, чоловіків – 61. Виконували широку однобічну лобно-скронево-тім'яну декомпресію. У 64 пацієнтів виконали первинну ДК, у 11 – вторинну. ВЧТ вимірювали за допомогою паренхіматозних датчиків, використовуючи монітор Brain Pressure Monitor REF HDM26.1/FV500 фірми Spiegelberg (Гамбург, ФРН). Інсталяцію датчика ВЧТ здійснили на початку операції. В усіх випадках визначали декомпресивний ефект кожного етапу операції та операції загалом.

**Результати.** До операції високий ВЧТ спостерігали у 86,7 % постраждалих, після неї – тільки у 24 % ( $p < 0,05$ ). Середній ВЧТ у результаті ДК знижувався з 39 мм рт. ст. до операції до 15,8 мм рт. ст. після операції. Зниження вихідного рівня ВЧТ у середньому становило 59,5 %. Найбільше зниження ВЧТ (на 42,6 %) спостерігали після видалення кісткового клаптя. Розсічення ТМО супроводжувалося додатковим зниженням ВЧТ на 24,7 %.

**Висновки.** Однобічна широка лобно-скронево-тім'яна кранієктомія є ефективним методом тривалого зниження ВЧТ. Застосування ДК вірогідно зменшує частку пацієнтів із внутрішньочерепною гіпертензією. Декомпресивний ефект операції вірогідно не залежить від виду ДК, характеру ушкодження головного мозку та субстрату травматичної компресії.

### Влияние декомпресивной краниэктомии на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой

А. Г. Сирко, В. М. Сук, В. Н. Сердюк, А. Ф. Скрипник

**Ключевые слова:**  
черепно-мозговая травма, диффузная травма, декомпресивная краниэктомия, внутричерепное давление, внутричерепная гипертензия, декомпрессия хирургическая.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 610–617

Проведено проспективное исследование влияния декомпресивной краниэктомии (ДК) у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) на внутричерепное давление (ВЧД) путем его мониторинга во время операции и в послеоперационном периоде.

**Цель работы** – изучить количественные показатели влияния ДК на ВЧД у пострадавших с ТЧМТ путем его постоянного измерения во время и после операции.

**Материалы и методы.** В исследование последовательно включены 75 пострадавших с тяжелой ЧМТ (оценка по ШКГ во время госпитализации 8 баллов и менее), которым выполнены ДК и раскрытие твердой оболочки головного мозга (ТОГМ) с последующей ее пластикой. Женщин было 14, мужчин – 61. Выполнена широкая односторонняя лобно-височно-теменная декомпрессия. Первичная ДК выполнена у 64, вторичная – у 11 больных. ВЧД измеряли при помощи паренхиматозных датчиков с использованием монитора Brain Pressure Monitor REF HDM 26.1/FV500 производства Spiegelberg (Гамбург, ФРГ). Датчик ВЧД устанавливали первым этапом операции. Во всех случаях определяли декомпресивный эффект каждого этапа и всей операции в целом.

**Результаты.** До операции высокое ВЧД установлено у 86,7 % пострадавших, после нее – только у 24 % ( $p < 0,05$ ). Среднее ВЧД в результате ДК снижалось с 39 мм рт. ст. до операции до 15,8 мм рт. ст. после операции, в среднем на 59,5 % от исходного. Наибольшее снижение ВЧД (на 42,6 %) наблюдали после удаления костного лоскута. Раскрытие ТМО сопровождалось дополнительным снижением ВЧД на 24,7 %.

**Выводы.** Односторонняя широкая лобно-височно-теменная краниэктомия – эффективный метод длительного снижения ВЧД. Применение ДК уменьшает частоту диагностики внутричерепной гипертензии. Декомпресивный эффект операции достоверно не зависит от вида ДК, характера повреждения головного мозга и субстрата травматической компрессии.

### The influence of decompressive craniectomy on intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury

A. H. Sirko, V. M. Suk, V. M. Serdiuk, O. F. Skripnik

A prospective study of decompressive craniectomy (DC) influence on intracranial pressure (ICP) in patients with severe traumatic brain injury (TBI) has been performed using intraoperative and postoperative monitoring.

**Purpose.** To study quantitative indicators of DC influence on ICP in patients with severe TBI through continuous intraoperative and postoperative monitoring.

**Materials and methods.** A total of 75 patients (14 women and 61 men) with severe TBI (the GCS score at admission was 8 or less) who underwent DC and dura mater opening with further duraplasty were included in the study. A unilateral wide fronto-temporo-parietal decompression was performed. Primary DC was performed in 64 patients. Secondary DC was performed in 11 patients. ICP measurements were carried out using parenchymal sensors on the REF HDM 26.1/FV500 Brain Pressure Monitor (Spiegelberg, Hamburg, Germany). ICP sensor was installed during the first surgery stage. In each case, a decompressive effect of each surgery stage and the entire surgery was assessed.

**Results.** High ICP was diagnosed in 86.7 % of patients preoperatively and in 24 % of patients ( $P < 0.05$ ) postoperatively. The mean post-DC ICP decreased from 39 mmHg (preoperative) to 15.8 mmHg (postoperative), the average decrease was 59.5 % from the baseline. The largest decrease in ICP by 42.6 % was detected after bone flap removal. Dura mater opening resulted to additional decrease in ICP by 24.7 %.

**Conclusions.** A unilateral wide fronto-temporo-parietal craniectomy is an effective method for sustainable ICP reduction. DC reduces the percentage of patients with intracranial hypertension. Decompressive effect of a surgery does not significantly depend on DC, brain injury type or traumatic compression substrate.

**Key words:** traumatic brain injury, diffuse brain injury, decompressive craniectomy, intracranial pressure, intracranial hypertension, surgical decompression.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 610–617

Лікування внутрішньочерепної гіпертензії в потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) у гострому періоді залишається актуальною та невирішеною проблемою в сучасній нейротравматології. Головне завдання лікування таких пацієнтів полягає в першочерговому видаленні травматичної гематоми, що стискає мозок, із контролем надалі внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Усе це є запорукою запобігання вторинному ушкодженню травмованого мозку. Незважаючи на сучасні методи інтенсивної терапії внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ), показники летальності та ускладнень при ТЧМТ від вираженого набряку мозку залишаються високими [1,2]. ВЧГ – головний несприятливий прогностичний фактор у потерпілих із ТЧМТ, тому застосування консервативних і хірургічних методів корекції ВЧГ цілком логічне та виправдане.

Згідно з даними численних публікацій, декомпресивна трепанація з розсіченням твердої мозкової оболонки (ТМО) у потерпілих із набряком мозку, що прогресує, – ефективніший метод лікування, ніж інтенсивна терапія [3–6]. У фаховій літературі за останні три десятиліття з'явилися численні наукові повідомлення про як позитивні, так і негативні аспекти декомпресивної краніектомії (ДК) у потерпілих із ЧМТ [7,8]. За рекомендаціями 4 видання Американської асоціації нейрохірургів щодо ведення пацієнтів із черепно-мозковою травмою [9], біфронтальна ДК не рекомендована для поліпшення результатів лікування пацієнтам із тяжкими ЧМТ із дифузними ушкодженнями (без масивних утворень), з оцінкою GOS-E через 6 місяців після отримання травми та з підвищенням ВЧТ до значень  $>20$  мм рт. ст. тривалістю понад 15 хвилин протягом 1-годинного періоду, яке не піддається лікуванню терапією першого ряду (рівень ІА рекомендацій). Але показано, що ця процедура знижує ВЧТ і мінімізує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії. Для зменшення смертності та поліпшення неврологічних результатів під час лікування пацієнтів із тяжкими ЧМТ рекомендована велика лобно-скронево-потилічна ДК (не менше ніж  $12 \times 15$  см або діаметром 15 см), а не мала лобно-скронево-потилічна ДК.

Незважаючи на результати нещодавно здійсненого дослідження RESCUEicp [10], яке не показало поліпшення віддалених результатів у групі ДК, інтерес до вивчення ефективності ДК не тільки не зменшився, а з кожним роком зростає. Активно вивчають вплив ДК при тяжкій ЧМТ на такі показники, як внутрішньочерепний тиск

(ВЧТ), церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), мозкову гемодинаміку (МГ), цереброваскулярну реактивність, оксигенацію мозку, показники летальності та якості життя потерпілих після цієї операції [5,11]. У науковій літературі відсутні відомості про ефективність цієї процедури при дифузній травмі та різних видах вогнищевих ушкоджень головного мозку, а наявні дані включають усю групу потерпілих із тяжкою ЧМТ без поділу її на підвиди. Крім того, не здійснювали порівняння ефективності первинної та вторинної ДК. Усе це спонукало до здійснення статистичного аналізу результатів моніторингу ВЧТ.

## Мета роботи

Кількісний аналіз впливу процедури ДК на ВЧТ під час хірургічного втручання в постраждалих із вогнищевими та дифузними травматичними ушкодженнями мозку шляхом його моніторингу в періопераційному періоді.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 75 постраждалих із тяжкою ЧМТ (оцінювання стану свідомості при надходженні відповідала 3–8 балам за ШКГ), яким виконали ДК і розкриття ТМО. Дослідження виконали у клініці нервових хвороб і нейрохірургії Дніпропетровської медичної академії МОЗ України на базі КЗ «ДОКЛ імені І. І. Мечникова». У дослідження послідовно включили 14 жінок і 61 чоловіка. Вік пацієнтів становив 17–70 років, у середньому –  $35,7 \pm 12,4$  року.

Показання до хірургічного втручання: виражений одно- чи двобічний набряк мозку з його вогнищевим ушкодженням; латеральна дислокація понад 10 мм; аксіальна дислокація з компресією обвідної цистерни; численні вогнищеві забої з оточуючим перифокальним набряком. Протипоказання до хірургічного втручання: первинне вкрай тяжке ушкодження стовбура мозку з оцінкою за ШКГ 3 бали за наявності двобічного фіксованого мідріазу.

Розрізняли два види ДК: первинну (профілактичну) і вторинну (лікувальну). Первинна ДК проведена 64 потерпілим, а вторинна – 11. Серед потерпілих, яким виконана первинна ДК, 12 – із дифузною ЧМТ, 52 – із вогнищевими ушкодженнями мозку.

Первинну ДК виконували під час операції з видалення травматичної внутрішньочерепної гематоми.

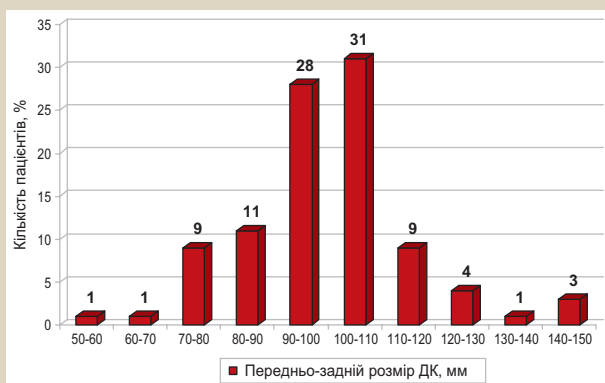


Рис. 1. Поділ спостережень за передньо-заднім розміром ДК.

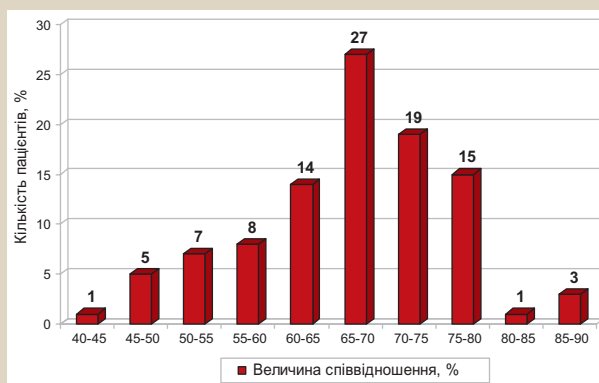


Рис. 2. Розподіл спостережень за величиною співвідношення передньо-заднього розміру ДК, який виміряли на рівні отвору Монро.

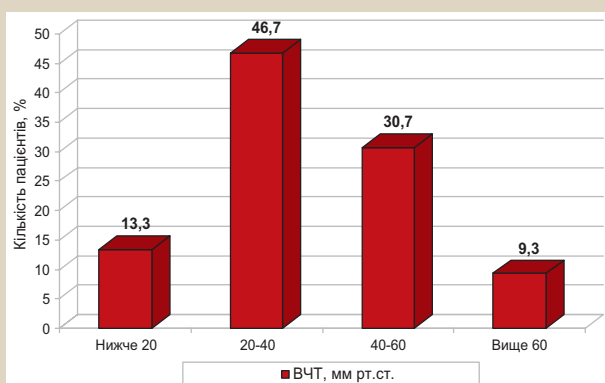


Рис. 3. Розподіл спостережень за рівнем ВЧТ на початку операції.

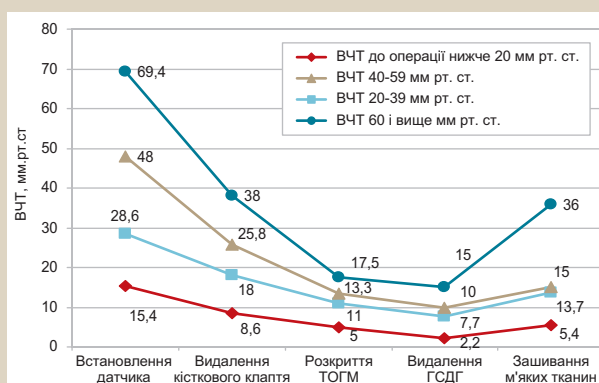


Рис. 4. Динаміка середнього рівня ВЧТ під час ДК у пацієнтів із різним рівнем ВЧТ до операції.

Первинна (профілактична) ДК спрямована на зниження ВЧТ і профілактику його зростання в післяопераційному періоді. Вторинну ДК, як правило, виконували після операцій із видалення гематом, які були здійснені шляхом кістково-пластичної трепанації черепа, а початкова інтенсивна терапія ВЧГ виявилася неефективною.

Операцію зі встановлення паренхіматозного датчика ВЧТ і ДК виконували за розробленою та впровадженою нами методикою [11]. ВЧТ вимірювали на моніторі фірми Spiegelberg (Гамбург, ФРН). Інсталяцію датчика ВЧТ виконали на початку операції. Для аналізу кривої ВЧТ і статистичного аналізу застосовували ліцензійну версію програми, яка була в комплекті з монітором – Spiegelberg collection program (7 версія). Декомпресивний ефект (ДЕ) кожного етапу та всієї операції загалом визначали за розробленою та впровадженою нами у клінічну практику методикою [12,13]. Під час статистичного аналізу застосовували як непараметричні (Краскела–Волліса), так і параметричні методи аналізу (ANOVA). Значення  $p$  менше ніж 0,05 вважали статистично вагомими. Кількісні дані в дослідженні наведені як  $M \pm SD$ .

### Результати

Передньо-задній розмір ДК становив 55,8–149,0 мм, у середньому –  $100,6 \pm 16,2$  мм (рис. 1). Співвідношення передньо-заднього розміру ДК, який виміряли на рівні отвору Монро, до передньо-заднього розміру черепа на рівні попереднього вимірювання становило

45–87 %, у середньому –  $66,5 \pm 9,7$  % (рис. 2). Площа однобічної ДК становила в середньому  $98 \pm 9$  см<sup>2</sup>, об'єм –  $107 \pm 14$  см<sup>3</sup>.

Тривалість моніторингу ВЧТ у здійсненому дослідженні коливалась від 1 доби до 18 діб, у середньому –  $5,8 \pm 3,0$  доби. Отже, загалом записали та проаналізували 10440 годин безперервного вимірювання ВЧТ. Початкові значення ВЧТ (рис. 3) після 5-хвилинного інтервалу з моменту встановлення ВЧТ датчика коливались від 16,0 мм рт. ст. до 82,7 мм рт. ст. Середнє значення початкового ВЧТ у здійсненому дослідженні становило  $39,0 \pm 18,1$  мм рт. ст.

Через 10 хвилин після завершення операції фіксували кінцевий показник ВЧТ, який коливався від 2 мм рт. ст до 67 мм рт. ст. Середні показники кінцевого ВЧТ становили  $15,8 \pm 12,4$  мм рт. ст., що вірогідно менше ніж доопераційний рівень ( $p < 0,001$ ). Це зниження ВЧТ було значущим протягом 72 год після ДК ( $p < 0,001$ ). Однак після першого епізоду суттєвого зниження рівня ВЧТ відзначали його повільне підвищення в перші 24–48 годин. Надалі середній рівень ВЧТ залишався на рівні 25 мм рт. ст. До операції ВЧГ спостерігали у 65 (86,7 %) обстежених пацієнтів, а після ДК – тільки у 18 (24 %) хворих. Це є свідченням клінічної ефективності ДК в аспекті зниження ВЧТ. Усі випадки, в яких застосування ДК не дало можливість ліквідувати ВЧГ, були пов'язані з несприятливими результатами лікування.

Вивчили динаміку ВЧТ під час ДК залежно від початкового рівня ВЧТ (рис. 4).



Встановлено, що під час різних етапів ДК виникають односпрямовані зміни ВЧТ незалежно від його початкового рівня. Вираженість цих змін залежить від початкового рівня ВЧТ. У пацієнтів із ВЧТ до операції нижче ніж 40 мм рт. ст. уже на етапі видалення кісткового клаптя відзначали зниження рівня ВЧТ нижче ніж 20 мм рт. ст. У випадку вираженішої ВЧГ (рівень ВЧТ на початку операції понад 40 мм рт. ст.) тільки розкриття ТОГМ спричиняло зниження рівня ВЧТ менше ніж 20 мм рт. ст. У потерпілих із ВЧТ на початку операції нижче ніж 60 мм рт. ст. середній рівень ВЧТ наприкінці операції (після закриття операційної рани) був нижче ніж 20 мм рт. ст. У пацієнтів із ВЧТ на початку операції понад 60 мм рт. ст., незважаючи на виконання ДК, наприкінці операції зберігалася ВЧГ.

Встановили пряму залежність між рівнем ВЧТ на початку операції та висотою випинання ГМ у трепанаційний дефект за даними післяопераційної КТ ( $p < 0,05$ ). Отже, рівень ВЧТ до операції – прогностичний чинник щодо виникнення набряку ГМ після операції (рис. 5).

Величина декомпресивного ефекту операції (ДЕО) в дослідженні коливалася від 103 % до 92 %, у середньому –  $59,5 \pm 26,1$  %. Виявили вірогідну залежність між сумарним ДЕО та 3 змінними: середнім артеріальним тиском (САТ) до операції ( $p = 0,02$ ), рівнем ВЧТ після операції ( $p < 0,0001$ ) і динамікою внутрішньочерепних патологічних вогнищ ( $p = 0,035$ ). Між сумарним ДЕО та розмірами ДК вірогідну залежність не встановили; ймовірно, через те, що на ДЕО впливає велика кількість прогностичних чинників. Між рівнем САТ до операції та сумарним ДЕО визначили пряму залежність: чим нижчий САТ до операції, тим вираженіше ішемія та набряк ГМ і, відповідно, ДЕО менший.

Встановили вірогідний зв'язок між рівнем ВЧТ після операції та сумарним ДЕО (рис. 6): чим нижчий рівень ВЧТ після операції, тим більший сумарний ДЕО. Незважаючи на те, що під час обчислення ДЕО використовують також значення ВЧТ на початку операції, не виявили значущий зв'язок між рівнем ВЧТ до операції та ДЕО ( $p = 0,29$ ).

У пацієнтів із більшим ДЕО встановили більшу позитивну динаміку внутрішньочерепних патологічних вогнищ за даними контрольної КТ, із меншим ДЕО – більші залишкові об'єми внутрішньочерепних гематом, виникнення нових гематом і вогнищ ЗГМ.

Підняття кісткового клаптя під час операції призводило до чималого зниження вихідного рівня ВЧТ, у середньому на  $42,6 \pm 13,2$  %. При відкритті ТМО ВЧТ додатково знижувався на  $24,7 \pm 12,7$ %. Видалення епідуральної гематоми (ЕДГ) в 6 спостереженнях додатково знижувало ВЧТ на  $19 \pm 10$  %, субдуральної гематоми (СДГ) у 44 спостереженнях – на  $8,4 \pm 15,9$  %, внутрішньомозкової гематоми (ВМГ) у 12 спостереженнях – на  $18,1 \pm 6,1$  %. Герметизація внутрішньочерепного вмісту шляхом зашивання м'яких тканин призводило до зростання показників ВЧТ на  $16,4 \pm 13,8$ %.

Порівнювали рівень ВЧТ до та після операції, а також ДЕО в пацієнтів, яким виконали первинну та вторинну ДК, що було основною метою нашого дослідження. Групи хворих вірогідно не відрізнялися за рівнем ВЧТ до та після операції. ВЧТ до операції у групі первинної ДК становив у середньому  $39,3 \pm 17,5$  мм рт. ст., у групі вторинної ДК –  $37,5 \pm 22,2$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Після пер-

винної ДК ВЧТ дорівнював у середньому  $16,3 \pm 12,8$  мм рт. ст., після вторинної ДК –  $13,40 \pm 9,92$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Групи хворих також вірогідно не відрізнялися за сумарним ДЕО (рис. 7). Сумарний ДЕО первинної ДК становив у середньому  $58,9 \pm 27,0$  %, вторинної –  $63,3 \pm 20,5$  % ( $p > 0,05$ ).

Порівняли ДЕО, рівень ВЧТ до та після первинної ДК у хворих із дифузною та вогнищевою ЧМТ. Групи пацієнтів вірогідно не відрізнялися за рівнем ВЧТ до та після операції. ВЧТ до операції в пацієнтів із дифузною ЧМТ становив  $41,0 \pm 18,59$  мм рт. ст., з вогнищевою ЧМТ –  $38,9 \pm 17,36$  мм рт. ст. ( $p = 0,78$ ). Після операції з приводу дифузної ЧМТ ВЧТ становив  $20,1 \pm 18,0$  мм рт. ст., з вогнищевою травмою –  $15,4 \pm 11,3$  мм рт. ст. ( $p = 0,6$ ). Групи пацієнтів вірогідно не відрізнялися за сумарним ДЕО, який у хворих із дифузною ЧМТ становив  $46,6 \pm 53,2$  %, із вогнищевою –  $61,7 \pm 15,7$  % ( $p = 0,93$ ).

Визначення ДЕ кожного з етапів операції у хворих із дифузною ЧМТ має велике значення. Саме в цих пацієнтів можна встановити ефективність зниження ВЧТ шляхом видалення кістки з розкриттям ТМО. У потерпілих із дифузною ЧМТ виключили вплив на ВЧТ видалення травматичних гематом (ЕДГ, СДГ, ВМГ). Отже, аналіз результатів дослідження свідчить, що ДК із розсіченням ТМО – ефективний спосіб зниження високого ВЧТ. Доопераційний рівень ВЧТ у пацієнтів із дифузною ЧМТ становив  $41,00 \pm 18,59$  мм рт. ст., післяопераційний –  $20,1 \pm 18,0$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). ДК при дифузній ЧМТ призвела до зниження ВЧТ на  $46,6 \pm 53,2$  %. У 83,3 % потерпілих із дифузною ЧМТ доопераційний рівень ВЧТ перевищував 20 мм рт. ст., а після хірургічного втручання ВЧГ спостерігали тільки у третини потерпілих. Декомпресивний ефект кожного з етапів операції при дифузній ЧМТ наведений на рис. 8.

Найбільше зниження рівня ВЧТ відбувалося під час підняття великого кісткового клаптя після ДК. ВЧТ стрімко знижувався на  $42,1 \pm 13,1$  % порівняно з доопераційним рівнем. Широке розсічення ТМО призводило до додаткового зниження ВЧТ на  $25,2 \pm 16,1$  %. Закриття рани з зашиванням шкіри призводило до зростання ВЧТ на  $18,1 \pm 16,0$  %.

Порівнювали рівень ВЧТ до та після операції, ДЕО та декомпресивний ефект етапів операції (ДЕЕО) в різних підгрупах потерпілих із вогнищевою ЧМТ (табл. 1).

Вірогідні відмінності між підгрупами хворих за декомпресивним ефектом різних етапів операції не виявили. Сумарний ДЕО також не залежав від підтипу вогнищевої ЧМТ. ДЕЕО видалення ЕДГ становив  $68,6 \pm 12,9$  %, СДГ –  $60,1 \pm 16,4$  %, травматичних внутрішньомозкових вогнищевих ушкоджень (ТВВУ) –  $59,8 \pm 14,3$  %, численних внутрішньочерепних вогнищевих ушкоджень (ЧВВУ) –  $70,3 \pm 14,4$  % ( $p > 0,05$ ).

Рівень смертності протягом 6 місяців після операції в нашому дослідженні становив 49,3 %. Вегетативний стан виявили у 5,3 % хворих, глибоку інвалідизацію визначили у 6,7 %, помірну інвалідизацію – у 10,7 %; хороше відновлення – у 28 % оперованих хворих. Отже, сприятливий результат лікування (помірна інвалідизація та хороше відновлення) спостерігали у 38,7 % хворих після ДК. Якщо брати до уваги тільки хворих, що вижили, то сприятливі результати лікування спостерігали в 76,3 % пацієнтів.

Таблица 1. Результат декомпресивного ефекту різних етапів операції і рівень ВЧТ у підгрупах потерпілих із вогнищевою ЧМТ

| Показник                                     | Підгрупи пацієнтів із вогнищевою ЧМТ |              |             |             |
|--|--------------------------------------|--------------|-------------|-------------|
|  | ЕДГ                                  | ГСДГ         | ТВВУ        | ЧВВУ        |
| ДЕЕО видалення кістки                        | 46,4 ± 12,6                          | 43,4 ± 17,4  | 35,6 ± 5,0  | 39,1 ± 9,4  |
| ДЕЕО видалення ЕДГ                           | 11,9 ± 3,5                           | –            | –           | –           |
| ДЕЕО розкриття ТМО                           | 18,5 ± 7,8                           | 25,7 ± 13,2  | 23,0 ± 11,9 | 24,1 ± 12,9 |
| ДЕЕО видалення ГСДГ                          | –                                    | 9,0 ± 12,5   | –           | 17,3 ± 6,6  |
| ДЕЕО видалення ВМГ і вогнищ забою ГМ         | –                                    | –            | 22,3 ± 3,1  | 13,9 ± 5,3  |
| ДЕЕО пластики ТМО та зашивання м'яких тканин | -14,2 ± 1,1                          | -18,4 ± 15,1 | -14,1 ± 8   | -10,8 ± 8,4 |
| Сумарний ДЕО                                 | 68,6 ± 12,9                          | 60,1 ± 16,4  | 59,8 ± 14,3 | 70,3 ± 14,4 |
| Рівень ВЧТ, мм рт. ст.                       | на початку операції                  | 48,7 ± 19,4  | 39,2 ± 19,4 | 35,6 ± 11,9 |
|  | наприкінці операції                  | 16,2 ± 12,1  | 16,4 ± 12,8 | 14,2 ± 7,9  |

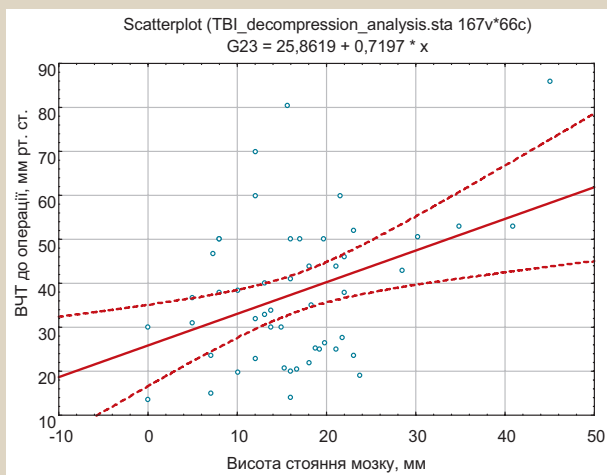


Рис. 5. Залежність висоти випинання ГМ у трепанційний дефект від рівня ВЧТ до операції.

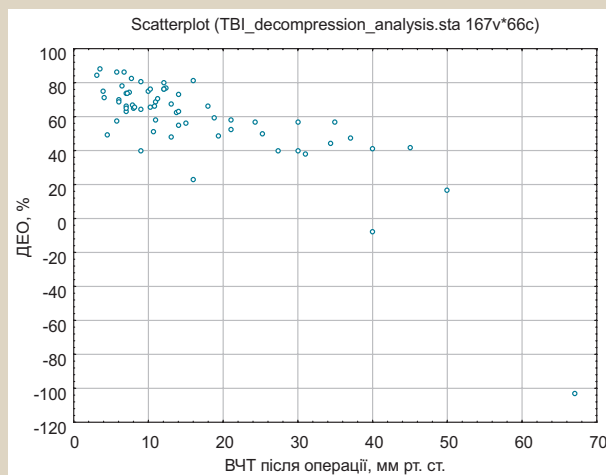


Рис. 6. Залежність ДЕО від рівня ВЧТ після операції.

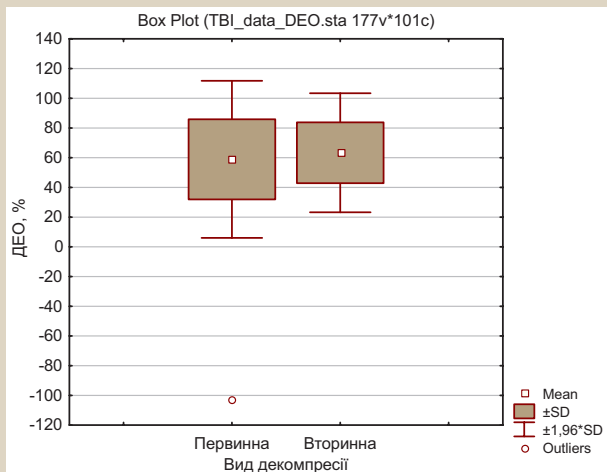


Рис. 7. ДЕО при виконанні первинної та вторинної ДК.

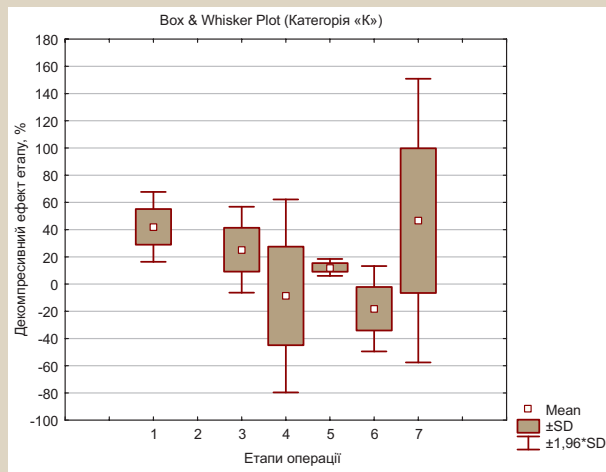


Рис. 8. Декомпресивний ефект різних етапів операції у хворих із дифузною ЧМТ. 1–6 – етапи операції, 7 – загальний ДЕО.

### Обговорення

ВЧГ прямо корелює з несприятливими результатами лікування пацієнтів у випадку вираженого післятравматичного набряку мозку [14]. Нині розроблено та впроваджено у клінічну практику велику кількість методів інтенсивної терапії та хірургічних методик корекції ВЧГ, що зумовлена тяжкою ЧМТ. Практичне використання кожної з цих методик має помірний успіх у забезпеченні

адекватного рівня корекції ВЧГ [15,16]. У зв'язку з цим, саме периопераційний моніторинг ВЧТ і його контроль у режимі реального часу є головним завданням у поліпшенні результатів лікування потерпілих із тяжкою ЧМТ. Результати останніх досліджень свідчать, що постійне вимірювання (моніторинг) та адекватна корекція високого ВЧТ дають змогу не лише зменшити показники летальності, але й збільшити частоту одужання потерпілих без залишкового неврологічного дефіциту [14–16].

Водночас церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) слід підтримувати на рівні, що достатній для запобігання вторинному ішемічному пошкодженню речовини мозку.

ДК викликає як позитивні, так і негативні патофізіологічні зміни у травмованому головному мозку. З одного боку, ДК із додатковою пластикою ТОГМ у потерпілих із тяжкою ЧМТ дає змогу збільшити об'єм внутрішньочерепного простору для розташування збільшеного внаслідок набряку головного мозку, ліквідувати або зменшити дислокаційний синдром (зменшити величину зміщення серединних структур, покращити візуалізацію мезенцефалічної цистерни), зменшити ВЧТ і ліквідувати внутрішньочерепну гіпертензію, підвищити ЦПТ, поліпшити мозковий кровотік, церебральну перфузію та оксигенацію головного мозку, що підтверджується результатами визначення PbtO<sub>2</sub> та тканинного мікродіалізу як з боку ДК, так і у протилежній півкулі [4,5,7,8,17–27]. З іншого боку, ДК може призвести до наростання набряку головного мозку та збільшення його випинання у трепанаційний дефект, порушення мозкового кровообігу та його ауторегуляції [28–30]. Співвідношення недоліків і переваг ДК визначає кінцевий результат лікування в кожного конкретного хворого.

Систематичний огляд фахової літератури з залученням рандомізованих контрольованих досліджень у результаті метааналізу [6] свідчать, що порівняно з консервативною терапією ДК може значуще зменшити рівень смертності, вірогідно зменшити ВЧТ, зменшити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та тривалість перебування в лікарні. Застосовуючи ДК, зростає відсоток ускладнень, а під час оцінювання результатів за шкалою наслідків Глазго через 6 місяців від часу травми не отримали значущу різницю, але в окремих підгрупах хворих застосування ранньої ДК може призвести до поліпшення прогнозу [7,8,22,23,31–35].

У здійсненому дослідженні виконували ДК, що передбачала як основний етап здійснення широкої лобно-скронево-тім'яної краніектомії. ДК виконували в найкоротші строки після виявлення ознак латеральної та/чи аксіальної дислокації. Ця маніпуляція передбачала резекцію скроневої кістки та крила основної кістки для адекватної декомпресії скроневої ділянки мозку та профілактики вклинення мозку. Майже в усіх випадках після розсічення ТМО спостерігали виражений інтраопераційний набряк мозку. Встановлено: ДК є методом лікування, що здатний врятувати життя хворого завдяки тривалому зниженню ВЧТ. Постійне вимірювання (периопераційний моніторинг ВЧТ) дало змогу покроково показати кількісний вплив різних етапів операції на величину ВЧТ. Вважаємо, що цей хірургічний метод варто використовувати для лікування вираженого набряку мозку, який зумовлений різними причинами. Запропонована методика визначення ДЕ різних етапів операції та ДЕО загалом у майбутньому стане корисною під час вивчення ефективності інноваційних методів лікування.

## Висновки

1. Однобічна широка лобно-скронево-тім'яна краніектомія є високоефективним методом зниження високого ВЧТ у потерпілих із тяжкою ЧМТ. Її виконання призводить до зменшення частки пацієнтів із ВЧГ від

86,7 % до операції до 24,0 % після операції ( $p < 0,05$ ). Вихідний ВЧТ після ДК зменшувався на  $59,5 \pm 26,1$  % – з 39 мм рт. ст. до 15,8 мм рт. ст. Найбільше зниження ВЧТ відзначали на етапі підняття кістки (на  $42,6 \pm 13,2$  %) та після розсічення ТМО (на  $24,7 \pm 12,7$  %).

3. Декомпресивний ефект операції вірогідно не залежить від виду ДК (первинна, вторинна), характеру ушкодження головного мозку (дифузна чи вогнищева травма) та субстрату травматичної компресії (епідуральна гематома, субдуральна гематома чи внутрішньомозкова гематома).

4. Периопераційний моніторинг ВЧТ дає змогу контролювати ефективність різних етапів хірургічного втручання та визначити необхідність додаткового застосування методів інтенсивної терапії ВЧГ (гіперосмолярні розчини, гіпервентиляція, аналгоседація, гіпотермія тощо).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу декомпресивної краніектомії на церебральний перфузійний тиск, мозковий кровообіг та якість життя потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.11.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.05.2019

## Відомості про авторів:

Сірко А. Г., д-р мед. наук, доцент каф. нервових хвороб і нейрохірургії ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сук В. М., асистент каф. нервових хвороб і нейрохірургії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сердюк В. М., д-р мед. наук, професор каф. офтальмології та неврології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Скрипник О. Ф., статистик, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

## Сведения об авторах:

Сирко А. Г., д-р мед. наук, доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Сук В. М., ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Сердюк В. Н., д-р мед. наук, профессор каф. офтальмологии и неврологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Скрипник А. Ф., статистик, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

## Information about authors:

Sirko A. H., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro.

Suk V. M., MD, Assistant, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro.

Serdiuk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology and Neurology, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro.

Skrpnyk O. F., Statistician, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro.

## Список літератури

- [1] Intracranial pressure monitoring in patients with traumatic brain injury / A. Tang, et al. *Intracranial pressure monitoring in patients with traumatic brain injury / Journal of surgical research*. 2015. Vol. 194. Issue 2. P. 565–570. doi: 10.1016/j.jss.2014.11.017
- [2] Temporal profile of intracranial pressure and cerebrovascular reactivity in severe traumatic brain injury and association with fatal outcome: An observational study / H. Adams, et al. *PLoS Med*. 2017. Vol. 14. Issue 7. P. e1002353. doi: 10.1371/journal.pmed.1002353
- [3] Intraoperative intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for predicting surgical outcome in severe traumatic brain injury / T. Tsai, et al. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2013. Vol. 29. Issue 10. P. 540–546. doi: 10.1016/j.kjms.2013.01.010
- [4] Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury / E. Bor-Seng-Shu, et al. *J. Neurosurg*. 2012. Vol. 117. Issue 3. P. 589–596. doi: 10.3171/2012.6.JNS101400
- [5] Decompressive craniectomy and head injury: brain morphometry, ICP, cerebral hemodynamics, cerebral microvascular reactivity, and neurochemistry / E. Bor-Seng-Shu, et al. *Neurosurg. Rev*. 2013. Vol. 36. Issue 3. P. 361–370. doi: 10.1007/s10143-013-0453-2
- [6] Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis / D. Zhang, et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 8800. doi: 10.1038/s41598-017-08959-y
- [7] Effective ICP reduction by decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury treated by an ICP-targeted therapy / M. Olivetrona, et al. *Journal of neurotrauma*. 2007. Vol. 24. Issue 6. P. 927–935. doi: 10.1089/neu.2005.356E
- [8] Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury / D. J. Cooper, et al. *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. Issue 16. P. 1493–1502. doi: 10.1056/NEJMoa1102077
- [9] Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney, et al. *Neurosurgery*. 2016. Vol. 80. Issue 1. P. 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
- [10] Hutchinson P. Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of intracranial pressure. 2005. doi: 10.1186/ISRCTN66202560
- [11] Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds / T. Sauvigny, et al. *J. Neurosurg*. 2017. Vol. 128. Issue 3. P. 819–827. doi: 10.3171/2016.11.JNS162263
- [12] Пат. 54368 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб декомпресивної трепанації черепа при патології головного мозку, що супроводжується підвищенням внутрішньочерепного тиску / С. А. Педаченко, Л. А. Дзяк, А. А. Сірко; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України». №201004318; заявл. 13.04.10; опубл. 10.11.10. бюл. №21.
- [13] Пат. 54363 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб визначення декомпресивного ефекту операції при тяжкій черепномозковій травмі / С. А. Педаченко, Л. А. Дзяк, А. А. Сірко, В. М. Сук; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України». №201004312; заявл. 13.04.10; опубл. 10.11.10. бюл. №21.
- [14] ICP management in patients suffering from traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials / P. Abraham, et al. *Acta Neurochir*. 2017. Vol. 159. Issue 12. P. 2279–2287. doi: 10.1007/s00701-017-3363-1
- [15] Effects of Intracranial Pressure Monitoring on Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis / L. Shen, et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 12. P. e0168901. doi: 10.1371/journal.pone.0168901
- [16] Impact of intracranial pressure monitoring on prognosis of patients with severe traumatic brain injury: A PRISMA systematic review and meta-analysis / J. Han, et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 7. P. e2827. doi: 10.1097/MD.0000000000002827
- [17] Bilateral decompressive craniectomy for patients with malignant diffuse brain swelling following severe traumatic brain injury: 37 cases report / Y. H. Bao, et al. *J. Neurotrauma*. 2010. Vol. 27. Issue 2. P. 341–347. doi: 10.1089/neu.2009.1040
- [18] Decompressive craniectomy: surgical control of traumatic intracranial hypertension may improve outcome / B. M. Eberle, et al. *Injury*. 2010. Vol. 41. Issue 9. P. 894–898. doi: 10.1016/j.injury.2010.02.023
- [19] Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury / C. L. Ho, et al. *J. Neurosurg*. 2008. Vol. 108. Issue 5. P. 943–949. doi: 10.3171/JNS/2008/108/5/0943
- [20] Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels / U. Johnson, et al. *Neurosurgery*. 2011. Vol. 68. Issue 3. P. 714–721. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182077313
- [21] Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute posttraumatic brain swelling after severe traumatic brain injury / W. Qiu, et al. *Crit. Care*. 2009. Vol. 13. Issue 6. P. R185. doi: 10.1186/cc8178
- [22] Cerebral blood flow and metabolism following decompressive craniectomy for control of increased intracranial pressure / J. F. Soustiel, et al. *Neurosurgery*. 2010. Vol. 67. Issue 1. P. 65–72. doi: 10.1227/01.neu.0000370604.30037.f5
- [23] A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension / A. Taylor, et al. *Childs. Nerv. Syst*. 2001. Vol. 17. Issue 3. P. 154–162. doi: 10.1007/s003810000410
- [24] Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury / C. Zweifel, et al. *Neurosurg. Focus*. 2008. Vol. 25. Issue 4. P. E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E2
- [25] Characterization of cerebrovascular reactivity after craniectomy for acute brain injury / E. C. Wang, et al. *Br. J. Neurosurg*. 2006. Vol. 20. Issue 1. P. 24–30. doi: 10.1080/02688690600598257
- [26] Decompressive craniectomy for elevated intracranial pressure and its effect on the cumulative ischemic burden and therapeutic intensity levels after severe traumatic brain injury / G. M. Weiner, et al. *Neurosurgery*. 2010. Vol. 66. Issue 6. P. 1111–1118. doi: 10.1227/01.NEU.0000369607.71913.3E
- [27] Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension / P. C. Whitfield, et al. *Br. J. Neurosurg*. 2007. Vol. 15. Issue 6. P. 500–507. doi: 10.1080/02688690120105110
- [28] Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury / I. Timofeev, et al. *J. Neurosurg*. 2008. Vol. 108. Issue 1. P. 66–73. doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0066
- [29] Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury / B. Aarabi, et al. *J. Neurosurg*. 2006. Vol. 104. Issue 4. P. 469–479. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.469
- [30] Cerebral hemodynamic changes gauged by transcranial Doppler ultrasonography in patients with posttraumatic brain swelling treated by surgical decompression / E. Bor-Seng-Shu, et al. *J. Neurosurg*. 2006. Vol. 104. Issue 1. P. 93–100. doi: 10.3171/jns.2006.104.1.93
- [31] Decompressive craniectomy or medical management for refractory intracranial hypertension: an AAST-MIT propensity score analysis / R. Nirula, et al. *The Journal of trauma and acute care surgery*. 2014. Vol. 76. Issue 4. P. 944–952. doi: 10.1097/ta.0000000000000194
- [32] Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension / P. J. Hutchinson, et al. *The New England Journal of medicine*. 2016. Vol. 375. Issue 12. P. 1119–1130. doi: 10.1056/NEJMoa1605215
- [33] Josan V. A., Sgouros S. Early decompressive craniectomy may be effective in the treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Child's nervous system*. 2006. Vol. 22. Issue 10. P. 1268–1274. doi: 10.1007/s00381-006-0064-0
- [34] Severe traumatic brain injury in children—a single center experience regarding therapy and long-term outcome / U. W. Thomale, et al. *Child's nervous system*. 2010. Vol. 26. Issue 11. P. 1563–1573. doi: 10.1007/s00381-010-1103-4
- [35] Early decompressive craniectomy for neurotrauma: an institutional experience / A. M. Rubiano, et al. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*. 2009. Vol. 15. Issue 1. P. 28–38.

## References

- [1] Tang, A., Pandit, V., Fenkell, V., Jones, T., Joseph, B., O'Keeffe, T., et al. (2015) Intracranial pressure monitoring in patients with traumatic brain injury. *Journal of surgical research*, 194(2), 565–570. doi: 10.1016/j.jss.2014.11.017
- [2] Adams, H., Donnelly, J., Czosnyka, M., Koliass, A. G., Helmy, A., Menon, D. K., et al. (2017) Temporal profile of intracranial pressure and cerebrovascular reactivity in severe traumatic brain injury and association with fatal outcome: An observational study. *PLoS Med*, 14(7), e1002353. doi: 10.1371/journal.pmed.1002353
- [3] Tsai, T. H., Huang, T. Y., Kung, S. S., Su, Y. F., Hwang, S. L., & Lieu A. S. (2013) Intraoperative intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for predicting surgical outcome in severe traumatic brain injury. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29(10), 540–546. doi: 10.1016/j.kjms.2013.01.010
- [4] Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E. G., Amorim, R. L. O., Teixeira, M. J., Valbuza, J. S., De Oliveira, M. M., et al. (2012) Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J. Neurosurg*, 117(3), 589–596. doi: 10.3171/2012.6.JNS101400
- [5] Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E. G., Fonoff, E. T., Fujimoto, Y., Panerai, R. B., & Teixeira, M. J. (2013) Decompressive craniectomy and head injury: brain morphometry, ICP, cerebral hemodynamics, cerebral microvascular reactivity, and neurochemistry. *Neurosurg. Rev*, 36(3), 361–370. doi: 10.1007/s10143-013-0453-2

- [6] Zhang, D., Xue, Q., Chen, J., Dong, Y., Hou, L., Jiang, Y., & Wang J. (2017) Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 8800. doi: 10.1038/s41598-017-08959-y
- [7] Olivecrona, M., Rodling-Wahlstrom, M., Naredi, S., & Koskineni, L. D. (2007) Effective ICP reduction by decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury treated by an ICP-targeted therapy. *Journal of neurotrauma*, 24(6), 927–935. doi: 10.1089/neu.2005.356E
- [8] Cooper, D. J., Rosenfeld, J. V., Murray, L., Arabi, Y. M., Davies, A. R., D'Urso, P., et al. (2011) Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.*, 364(16), 1493–1502. doi: 10.1056/NEJMoa1102077
- [9] Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. B., et al. (2016) Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
- [10] Hutchinson, P. (2005) Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of intracranial pressure. doi: 10.1186/ISRCTN66202560
- [11] Sauvigny, T., Götsche, J., Czorlich, P., Vettorazzi, E., Westphal, M., & Regelsberger, J. (2017) Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds. *J. Neurosurg.*, 128(3), 819–827. doi: 10.3171/2016.11.JNS162263
- [12] Pedachenko, Ye. A., Dziak, L. A., Sirko, A. A. (patentee) (2010) Pat. 54368 Ukraina, MPK A61V17/00. Sposib dekompresyynoi trepanatsii cherepa pry patolohii holovnoho mozku, shcho suprovodzhuietsia pidvyshchenniam vnutrishnocherepnoho tysku [Patent 54368 Ukraine, MPK A61V17/00. Method of decompressive trepanation of the skull with pathology of the brain, accompanied by an increase in intracranial pressure]. *Biul.*, 20. [in Ukrainian]
- [13] Pedachenko, Ye. A., Dziak, L. A., Sirko, A. A., Suk, V. M. (patentee) (2010) Pat. 54363 Ukraina, MPK A61V17/00. Sposib vyznachennia dekompresyynoho efektu operatsii pry tiazhkii cherepomozkovii travmi [Patent 54363 Ukraine, MPK A61V17/00. A method for determining the decompression effect of surgery in severe brain injury]. *Biul.*, 21. [in Ukrainian]
- [14] Abraham, P., Rennert, R. C., Gabel, B. C., Sack J. A., Karanjia N., Warmke P., et al. (2017) ICP management in patients suffering from traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Neurochir*, 159(12), 2279–2287. doi: 10.1007/s00701-017-3363-1
- [15] Shen, L., Wang, Z., Su, Z., Qiu, S., Xu, J., Zhou, Y., et al. (2016) Effects of Intracranial Pressure Monitoring on Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 11(12), e0168901. doi:10.1371/journal.pone.0168901
- [16] Han, J., Yang, S., Zhang, C., Zhao, M., & Li, A. (2016) Impact of intracranial pressure monitoring on prognosis of patients with severe traumatic brain injury: A PRISMA systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(7), e2827. doi: 10.1097/MD.0000000000002827
- [17] Bao, Y. H., Liang, Y. M., Gao, G. Y., Pan, Y. H., Luo, Q. Z., & Jiang, J. Y. (2010) Bilateral decompressive craniectomy for patients with malignant diffuse brain swelling following severe traumatic brain injury: 37 cases report. *J. Neurotrauma*, 27(2), 341–347. doi: 10.1089/neu.2009.1040
- [18] Eberle, B. M., Schnüriger, B., Inaba, K., Gruen, J. P., Demetriades, D., & Belzberg H. (2010) Decompressive craniectomy: surgical control of traumatic intracranial hypertension may improve outcome. *Injury*, 41(9), 894–898. doi: 10.1016/j.injury.2010.02.023
- [19] Ho, C. L., Wang, C. M., Lee, K. K., Ng, I., & Ang, B. T. (2008) Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg*, 108(5), 943–949. doi: 10.3171/JNS/2008/108/5/0943
- [20] Johnson, U., Nilsson, P., Ronne-Engstrom, E., Howells, T., & Enblad P. (2011) Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels. *Neurosurgery*, 68(3), 714–721. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182077313
- [21] Qiu, W., Guo, C., Shen, H., Chen, K., Wen, L., Huang, H., et al. (2009) Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute posttraumatic brain swelling after severe traumatic brain injury. *Crit. Care*, 13(6), R185. doi: 10.1186/cc8178
- [22] Soustiel, J. F., Sviri, G. E., Mahamid, E., Shik, V., Abeshaus, S., & Zaaroor, M. (2010) Cerebral blood flow and metabolism following decompressive craniectomy for control of increased intracranial pressure. *Neurosurgery*, 67(1), 65–72. doi: 10.1227/01.neu.0000370604.30037.f5
- [23] Taylor, A., Butt, W., Rosenfeld, J., Shann, F., Ditchfield, M., Lewis, E., et al. (2001) A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs. Nerv. Syst.*, 17(3), 154–162. doi: 10.1007/s003810000410
- [24] Zweifel, C., Lavinio, A., Steiner, L. A., Radolovich, D., Smielewski, P., Timofeev, I., et al. (2008) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus*, 25(4), E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E2
- [25] Wang, E. C., Ang, B. T., Wong, J., Lim, J., & Ng, I. (2006) Characterization of cerebrovascular reactivity after craniectomy for acute brain injury. *Br. J. Neurosurg*, 20(1), 24–30. doi: 10.1080/02688690600598257
- [26] Weiner, G. M., Lacey, M. R., Mackenzie, L., Shah, D. P., Frangos S. G., Grady M.S., et al. (2010) Decompressive craniectomy for elevated intracranial pressure and its effect on the cumulative ischemic burden and therapeutic intensity levels after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 66(6), 1111–1118. doi: 10.1227/01.NEU.0000369607.71913.3E
- [27] Whitfield, P. C., Patel, H., Hutchinson, P. J., Czosnyka, M., Parry, D., Menon D., et al. (2007) Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension. *Br. J. Neurosurg.*, 15(6), 500–507. doi: 10.1080/02688690120105110
- [28] Timofeev, I., Czosnyka, M., Nortje, J., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Gupta, A., et al. (2008) Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 108(1), 66–73. doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0066
- [29] Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Ahn, E. S., Aresco, C., Scalea, T. M., & Eisenberg, H. (2006) Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J. Neurosurg.*, 104(4), 469–479. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.469
- [30] Bor-Seng-Shu, E., Hirsch, R., Teixeira, M. J., De Andrade, A. F., & Marino, R. Jr. (2006) Cerebral hemodynamic changes gauged by transcranial Doppler ultrasonography in patients with posttraumatic brain swelling treated by surgical decompression. *J. Neurosurg.*, 104(1), 93–100. doi: 10.3171/jns.2006.104.1.93
- [31] Nirula, R., Millar, D., Greene, T., McFadden, M., Shah, L., Scalea, T. M., et al. (2014) Decompressive craniectomy or medical management for refractory intracranial hypertension: an AAST-MIT propensity score analysis. *The journal of trauma and acute care surgery*, 76(4), 944–952. doi: 10.1097/ta.0000000000000194
- [32] Hutchinson, P. J., Koliass, A. G., Timofeev, I. S., Corteen, E. A., Czosnyka, M., Timothy, J., et al. (2016) Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine*, 375(12), 1119–1130. doi: 10.1056/NEJMoa1605215
- [33] Josan, V. A., & Sgouros, S. (2006) Early decompressive craniectomy may be effective in the treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Child's nervous system*, 22(10), 1268–1274. doi: 10.1007/s00381-006-0064-0
- [34] Thomale, U. W., Graetz, D., Vajkoczy, P., & Sarrafzadeh, A. S. (2010) Severe traumatic brain injury in children—a single center experience regarding therapy and long-term outcome. *Child's nervous system*, 26(11), 1563–1573. doi: 10.1007/s00381-010-1103-4
- [35] Rubiano, A. M., Villarreal, W., Hakim, E. J., Aristizabal, J., Hakim, F., Diez, J. C., et al. (2009) Early decompressive craniectomy for neurotrauma: an institutional experience. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*, 15(1), 28–38.

## Особливості відновлення постконтузійної симптоматики після черепно-мозкової травми у військовослужбовців

А. В. Швець\*<sup>1,A-F</sup>, А. Ю. Кіх<sup>2,B,C,D</sup>, І. А. Лук'янчук<sup>1,B,C,D</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, <sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр професійної патології особового складу ЗС України, м. Ірпін

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:** постконтузійний синдром, черепно-мозкова травма, когнітивні розлади, електроенцефалографія.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 618–624

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179424

\*E-mail: shvetsandro@gmail.com

Черепно-мозкові травми, що були отримані протягом 2017 року внаслідок воєнних дій на сході України, становили 30,8 % серед усіх механічних бойових ушкоджень і травм. Вони стають важливою проблемою через прояви постконтузійного синдрому у віддаленому періоді.

**Мета роботи** – дослідити особливості відновлення постконтузійної симптоматики учасників бойових дій під час їхньої реабілітації в госпітальних умовах за показниками електроенцефалографії та оцінювання динаміки психофізіологічних характеристик.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 42 військовослужбовці – учасники бойових дій віком 35–45 років, які отримали закриту черепно-мозкову травму протягом 2017–2018 років (понад 3 місяці після травми голови), II група (контрольна) – 76 здорових чоловіків такого самого вікового діапазону. У дослідженні оцінювали та аналізували результати електроенцефалографії (ЕЕГ), прояви постконтузійної симптоматики, застосовувавши спеціальний опитувальник у модифікації К. Сісегоне та характеристики концентрації уваги та обсягу короткочасної пам'яті за допомогою комп'ютерної програми.

**Результати.** В осіб із постконтузійним синдромом виявлено порушення функціонування неспецифічних систем мозку, що робить дисрегуляційні зміни електричної активності головного мозку стійкими та тривалими. Показано, що застосовані програми реабілітації позитивно вплинули на збалансованість і поліпшення ритміки біоелектричної активності мозку і, відповідно, функціональної активності цих структур ( $\theta$  та  $\delta$  характеристики спектра ЕЕГ після реабілітації покращились ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про включення різних механізмів подолання нервово-емоційного напруження під час реабілітації у стаціонарних умовах). Соматичні прояви, котрі дуже часто бувають і порушують працездатність, а також явні скарги з боку когнітивної сфери вірогідно зменшились ( $p < 0,05$ ), однак у 17 % осіб скарги з приводу порушення сенсорних функцій майже не змінились після курсу реабілітації. Характеристики концентрації уваги та обсягу короткочасної пам'яті після курсу реабілітації мали вірогідно ( $p < 0,001$ ) позитивну динаміку та не виходили за розраховані нормативні показники.

**Висновки.** Визначили особливості відновлення постконтузійної симптоматики учасників бойових дій під час їхньої реабілітації в госпітальних умовах за показниками  $\theta$  та  $\delta$  характеристики спектра ЕЕГ. Встановили наявність вірогідної ( $p < 0,001$ ) відмінності об'єктивних характеристик когнітивних функцій у хворих осіб до початку реабілітації порівняно з контролем (нижче за нормативні значення), а також суттєву ( $p < 0,001$ ) позитивну динаміку концентрації уваги та обсягу короткочасної пам'яті після реабілітації військовослужбовців із постконтузійною симптоматикою та наближення цих характеристик до нормативних граничних значень. Наголошено, що діагностика когнітивних розладів, які пов'язані з травмою голови, значною мірою повинна базуватися на результатах нейропсихологічного об'єктивного тестування концентрації уваги та обсягу короткочасної пам'яті, оскільки вона є більш динамічною ( $p < 0,001$ ) ознакою порівняно зі скаргами з боку зрушень когнітивних функцій.

**Ключевые слова:** постконтузионный синдром, черепно-мозговая травма, когнитивные расстройства, электроэнцефалография.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 618–624

## Особенности восстановления постконтузионной симптоматики после черепно-мозговой травмы у военнослужащих

А. В. Швець, А. Ю. Ких, И. А. Лукьянчук

Черепно-мозговые травмы, полученные в течение 2017 года в результате военных действий на востоке Украины, составили 30,8 % всех механических боевых повреждений, травм и являются важной проблемой из-за проявлений постконтузионного синдрома в отдаленном периоде.

**Цель работы** – исследовать особенности восстановления постконтузионной симптоматики участников боевых действий во время их реабилитации в госпитальных условиях по показателям электроэнцефалографии и оцениванию динамики психофизиологических характеристик.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 военнослужащих – участников боевых действий, в возрасте 35–45 лет, которые получили закрытую черепно-мозговую травму в течение 2017–2018 годов (более 3 месяцев после травмы головы), II группа (контрольная) – 76 здоровых мужчин такого же возрастного диапазона. В исследовании оценивали и анализировали результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ), проявления постконтузионной симптоматики с помощью специального опросника в модификации К. Сисегоне, а также характеристики концентрации внимания и объема кратковременной памяти с помощью компьютерной программы.

**Результаты.** У лиц с постконтузионным синдромом выявлено нарушение функционирования неспецифических систем мозга, что делает дисрегуляционные изменения электрической активности головного мозга устойчивыми и продолжительными. Показано, что примененные программы реабилитации положительно повлияли на сбалансированность и

улучшение ритмики биоэлектрической активности мозга и, соответственно, функциональной активности этих структур ( $\theta$  и  $\delta$  характеристики спектра ЭЭГ после реабилитации улучшились ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о включении различных механизмов преодоления нервно-эмоционального напряжения во время реабилитации в стационарных условиях). Соматические проявления, которые очень часто бывают и нарушают работоспособность, а также явные жалобы со стороны когнитивной сферы достоверно уменьшились ( $p < 0,05$ ), однако у 17 % лиц жалобы по поводу нарушения сенсорных функций почти не изменились после курса реабилитации. Характеристики концентрации внимания и объема кратковременной памяти после курса реабилитации имели достоверно ( $p < 0,001$ ) положительную динамику и не выходили за рассчитанные нормативные показатели.

**Выводы.** Выявлены особенности восстановления постконтузионной симптоматики участников боевых действий во время их реабилитации в госпитальных условиях по показателям  $\theta$  и  $\delta$  характеристик спектра ЭЭГ. Установлено наличие достоверных ( $p < 0,001$ ) различий объективных характеристик когнитивных функций у больных лиц до начала реабилитации по сравнению с контролем (ниже нормативных значений), а также отмечена существенная ( $p < 0,001$ ) положительная динамика концентрации внимания и объема кратковременной памяти после реабилитации военнослужащих с постконтузионной симптоматикой и приближения этих характеристик к нормативным значениям. Отмечено, что диагностика когнитивных расстройств, связанных с травмой головы, в значительной степени должна базироваться на результатах нейропсихологического объективного тестирования концентрации внимания и объема кратковременной памяти, поскольку они являются более динамичными ( $p < 0,001$ ) показателями по сравнению с жалобами со стороны сдвигов когнитивных функций.

## Features of postconcussion symptoms recovery after traumatic brain injury among military personnel

A. V. Shvets, A. Yu. Kikh, I. A. Lukianchuk

Traumatic brain injuries due to hostilities in Eastern Ukraine in 2017 accounted for 30.8% of all mechanical combat damage and injuries and are an important problem because of postconcussion syndrome manifestation in the long-term period.

**Purpose** – to study the features of postconcussion symptoms recovery among combatants during their rehabilitation in hospital conditions based on electroencephalography and the dynamics of psychophysiological characteristics assessment.

**Materials and methods.** 42 combatants aged 35–45 years who suffered a closed craniocerebral injury during 2017–2018 (more than 3 months after head injury) and 76 healthy men the same age, constituted group II (control), were involved in the study. The study evaluated and analyzed the results of electroencephalography (EEG), manifestations of postconcussion symptoms using K. Cicerone modified special questionnaire as well as the characteristics of attentiveness and short-term memory using a special computer program.

**Results.** Among individuals with postconcussion syndrome, the functioning of non-specific brain systems was found to be impaired making dysregulation changes in the electrical activity of the brain stable and long-lasting. It was shown that the applied rehabilitation programs had a positive effect on the balance and improvement of the brain bioelectrical activity rhythms and, accordingly, the functional activity of these structures ( $\theta$  and  $\delta$  characteristics of EEG spectrum improved after rehabilitation ( $P < 0.05$ ), which may indicate the inclusion of neuro-emotional stress coping mechanisms during rehabilitation in inpatient conditions). Somatic manifestations which very often occur and impair performance, as well as definite complaints from the cognitive sphere, reliably decreased ( $P < 0.05$ ), but complaints due to sensory functions impairment remained almost unchanged in 17 % of people after the rehabilitation course. The characteristics of attentiveness and short-term memory had a positive ( $P < 0.001$ ) dynamics after the rehabilitation course and did not exceed the calculated standard indicators.

**Conclusions.** The features of postconcussion symptoms recovery among combatants during their rehabilitation in hospital conditions in terms of  $\theta$  and  $\delta$  characteristics of the EEG spectrum have been revealed. The presence of significant ( $P < 0.001$ ) differences in objective characteristics of cognitive functions in patients before rehabilitation compared with the control group (below standard values), as well as significant ( $P < 0.001$ ) positive dynamics of attentiveness and short-term memory after rehabilitation of military personnel with postconcussion symptomatology and approximation of these characteristics to standard values have been found. It has been noted that the diagnosis of cognitive disorders associated with traumatic brain injury should be essentially based on the results of neuropsychological objective testing of attentiveness and short-term memory, since they are more dynamic ( $P < 0.001$ ) indicators compared with complaints relating to cognitive function changes.

### Key words:

postconcussion syndrome, traumatic brain injury, cognitive disorders, electroencephalography.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (5), 618–624

Черепно-мозкові травми (ЧМТ), що отримали військово-службовці протягом 2017 року внаслідок воєнних дій на сході України, становили 30,8 % серед усіх механічних бойових ушкоджень і травм. При цьому ушкодження вуха внаслідок акубаротравми серед ЧМТ становило 22,8 %.

Постконтузійний синдром як непсихотичний посттравматичний мозковий синдром (енцефалопатія, код за Міжнародною класифікацією хвороб X: F07.2) військовиків, що має неофіційну назву «автограф війни» – проблема, яка поступово вирішується науковою спільнотою щодо надання належної медичної допомоги [1–3]. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із віддаленими наслідками черепно-мозкової

травми МОЗ України містить клініко-діагностичну та лікувальну програми, що включають електроенцефалографічне (ЕЕГ) обстеження таких пацієнтів. Це дослідження ЧМТ застосовано у світі в майже 460 публікаціях за останні 20 років [2]. Хоча унікальних ЕЕГ патернів для легкого травматичного ураження головного мозку в багатьох джерелах літератури не виявили, однак довели перспективність ЕЕГ у діагностиці та прогнозуванні наслідків струсу головного мозку [3,4].

Приблизно у 70–80 % випадків нейроморфологічна основа легкої ЧМТ не має локально осередкового характеру, в цієї категорії хворих відзначають неоднаково виражені та складно скомбіновані між собою різні клінічні

синдромы (вегетативно-судинна дистонія, астенічний, лікворно-гіпертонічний, вестибулярний, епілептиформний тощо) в поєднанні з різними неврозоподібними, психопатологічними, соматичними порушеннями, що робить нейрофізіологічні та нейропсихологічні дослідження постконтузійного синдрому актуальними.

### Мета роботи

Виявлення особливостей відновлення постконтузійної симптоматики учасників бойових дій під час їхньої реабілітації в госпітальних умовах за показниками електроенцефалографії та оцінюванням динаміки психофізіологічних характеристик.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 42 військовослужбовці – учасники бойових дій віком 35–45 років, які отримали закриту черепно-мозкову травму протягом 2017–2018 років (понад 3 місяці після травми голови), II група (контрольна) – 76 здорових чоловіків такого самого вікового діапазону. Дослідження виконали на підставі інформованої згоди щодо участі в обстеженні відповідно до Гельсінської декларації. Дизайн дослідження узгоджено з комісією з біоетики Військово-медичного клінічного центру професійної патології особового складу ЗС України. Більшість осіб (90 %) – це мобілізовані військовослужбовці, які перебували в зоні воєнного конфлікту не менше ніж 1 рік. У літературі є багато визначень постконтузійного синдрому [5], але основною вимогою є те, що симптоми тривають щонайменше 3 місяці після травми голови.

Діагностичні критерії постконтузійного синдрому:

– загальні критерії класу F07;

– анамнестичні дані про травму голови з втратою свідомості перед розвитком симптоматики в період до 4 тижнів (об'єктивні підтвердження органічного ураження мозку відсутні);

– мінімум три ознаки з-поміж наступних:

а) скарги на непримні відчуття та біль: головний біль, запаморочення (зазвичай без ознак істинного вертиго (vertigo)), загальне нездужання, підвищена втомлюваність або нестерпність шуму;

б) емоційні зміни: роздратованість, емоційна лабільність (що легко провокуються чи посилюються емоційним збудженням, стресом), певний ступінь депресії та (або) тривоги;

в) скарги на труднощі концентрації уваги під час розумового навантаження, а також на порушення пам'яті (за відсутності чітких об'єктивних даних, наприклад, за психологічними тестами не має виражених порушень);

г) безсоння;

г) зниження толерантності до алкоголю;

д) наявні симптоми та страх хронічного ураження мозку до ступеня іпохондричних надвисоких ідей і прийняття ролі хворого.

Кожний військовослужбовець отримав курс медичної та медико-психологічної реабілітації за індивідуальною програмою протягом 12–14 днів. Курс передбачав комплекс оптимальних видів, форм, обсягів, термінів реабілітаційних заходів із визначенням порядку їхнього проведення,

що спрямовані на відновлення та компенсацію порушених або втрачених функцій організму та здатності конкретної особи до виконання певних видів діяльності.

Енцефалографічні дослідження здійснювали перед початком реабілітації та після її завершення. Використали електроенцефалографічний комплекс NeuroCom Standard (ХАІ-Медика, м. Харків, Україна). Запис реєстрували монополярно в 16 стандартних відведеннях (Fp, F, C, T, P, O) від обох півкуль за міжнародною системою «10–20» (Jasper, 1958), з об'єднаним референтним аурикулярним електродом [6–7]. Частота дискретизації становила 250 Гц. Виконували візуальний і програмний аналіз фонової проби тривалістю одна хвилина запису в частотному діапазоні 1–50 Гц. Для кожного відведення вираховували середню спектральну потужність із використанням методу швидкого перетворення Фур'є. Аналізували значення потужності спектра (%), середнє значення частоти, що домінує в кожному із ритмів ЕЕГ (Гц), середню амплітуду загальних діапазонів спектра ЕЕГ (мкВ) у стандартних фізіологічних частотних діапазонах:  $\delta$  (1–4 Гц),  $\theta$  (4–8 Гц),  $\alpha$  (8–13 Гц),  $\beta$  (13–35 Гц),  $\gamma$  (35–50 Гц). Фрагменти з артефактами опрацьовували до повного зникнення останніх унаслідок «сліпого» розділення вогнищ сигналів (BSS, Blind Source Separation) відповідно до технології ICA (Independent Component Analysis, або (за умови неможливості обробки) виключали з аналізу.

Для оцінювання постконтузійної симптоматики використали спеціальну шкалу в модифікації К. Сігероне [8], що містить декілька блоків запитань: афективні реакції, когнітивні, соматичні, сенсорні функції, на які респондент надає відповіді за шкалою 0–4, де 0 – ніколи не було чи було дуже рідко; 1 – нечасто трапляється, але не впливає на мою працездатність; 2 – часто буває та інколи порушує працездатність; 3 – дуже часто буває та порушує працездатність; 4 – завжди турбує, не можу працювати й потребувати допомоги.

Для виявлення тонких зрушень у когнітивних функціях в осіб, які взяли участь у дослідженнях, використали спеціальну комп'ютерну програму «P.P.R.P» [9], з її допомогою оцінювали характеристики концентрації уваги та обсяг короточасної пам'яті (КУКП). Кожне випробування проводили у дві фази: перша була навчальною, наприкінці якої перевіряли якість опанування змісту випробувальної процедури. Сутність другої фази – 20 завдань у режимі «зворотного зв'язку» (зміна обсягу запам'ятовування на одиницю залежно від якості попередньої відповіді). Цю фазу провели для встановлення точки індивідуального адекватного рівня навантаження  $K$ . У дослідженні також врахували частку правильних відповідей як характеристику надійності обробки інформації (у. о). Детальна методологія дослідження КУКП наведена в [10]. Аналіз результатів здійснили методами дескриптивної статистики, використавши пакет програм Statistica 6.0.

### Результати

Попередній аналіз кількісних характеристик ЕЕГ за показниками асиметрії та ексцесу показав наявність певної гетерогенності в I групі. Тому для аналізу даних застосували непараметричну статистику.



Відзначимо, що середні значення індексів потужності загальних діапазонів спектра ЕЕГ (%), середні амплітуди загальних діапазонів спектра ЕЕГ (мкВ) майже за всіма характеристиками значуще відрізняються від групи контролю (окрім  $\gamma$ -діапазону), (табл. 1).

Встановлені також позитивні зрушення ( $p < 0,05$ ) за показниками ЕЕГ після реабілітації, як-от середня амплітуда загального діапазону  $\theta$ -спектра ЕЕГ та середнє значення частоти, що домінує в  $\delta$ -ритмі ЕЕГ. Це може свідчити про включення різних механізмів подолання нервово-емоційного напруження під час реабілітації в умовах стаціонара.

Крім кількісних характеристик ЕЕГ, важливе клінічне значення мають їхні якісні патерни. Так, вивчаючи біоелектричну активність головного мозку у хворих з наслідками легкої ЧМТ, організований тип (I) ЕЕГ виявляли рідше, ніж у контрольній групі. У цих хворих частіше реєстрували гіперсинхронний (II) і десинхронний тип (III) ЕЕГ.

Аналізуючи ЕЕГ у віддаленому періоді після ЧМТ, в 60 % пацієнтів спостерігали підвищення  $\beta$ -активності на тлі нерегулярного  $\alpha$ -ритму в поєднанні з дифузною  $\delta$ -активністю.

При десинхронному типі ЕЕГ відзначали низький або середній рівень коливань біопотенціалів, переважно  $\alpha$ -активності.

Наступний ЕЕГ-феномен, який спостерігали у хворих (15 % випадків), характеризувався дезорганізованою активністю, що проявлялася в нерегулярному уповільненому  $\alpha$ -ритмі на тлі високоамплітудних пароксизмальних спалахів  $\theta$ -ритму. Таке траплялось у хворих після серйозних травм головного мозку та відкритих черепно-мозкових травм, це можна пояснити порушенням діенцефального відділу головного мозку (подразнення ядер таламуса). Наявність низькочастотної повільнохвильової активності високої та низької амплітуди в цих обстежених осіб є відбиттям дегенеративно-дистрофічних процесів, а окремі спалахи білатерально-синхронної повільно хвильової активності – дисфункцією серединно-глибинних структур головного мозку, що виявлялися в 10 % хворих. Дифузні зміни на ЕЕГ вважаються неспецифічними, але саме вони показують функціональний стан головного мозку. Дисфункція серединних структур, яка на ЕЕГ проявлялася у вигляді генералізованих білатерально-синхронних  $\theta$  і  $\delta$ -хвиль і виникала періодично (або у вигляді спалахів), виявлена в 10 % пацієнтів.

У 20 % хворих ЕЕГ мало низьку амплітуду всіх хвиль, що можна схарактеризувати як сплюснений варіант ЕЕГ. У 5 % пацієнтів (давність травми понад 2 роки) виявили помірні зрушення біоелектричної активності мозку.

Крім того, в зоні контузії головного мозку у хворих виявляли локальні  $\delta$ -хвилі, що переважають за амплітудою  $\delta$ -активність в інших ділянках кори і підтверджують правобічну або лівобічну контузію (високий коефіцієнт асиметрії).

У 60 % хворих активувальний вплив ретикулярної формації на коркові центри регуляції мав тенденцію до зниження після реабілітації. В інших випадках порушена біоелектрична активність залишалась після лікування. Отже, виявлена функціональна недостатність в області глибинних структур мозку, яка порушує механізми

**Таблиця 1.** Середні показники спектрального діапазону ЕЕГ до/після реабілітації,  $M \pm m$

| Ритм ЕЕГ   | Характеристики ЕЕГ різних груп  |                                 |                  |
|--|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
|  | Група I                         |                                 | Група II         |
|  | Початкові                       | Після реабілітації              |                  |
| Середні значення індексів потужності загальних діапазонів спектра ЕЕГ, % |                                 |                                 |                  |
| $\delta$   | 32,61 $\pm$ 4,52 <sup>###</sup> | 31,38 $\pm$ 2,79 <sup>###</sup> | 12,99 $\pm$ 1,05 |
| $\theta$   | 20,12 $\pm$ 2,83 <sup>#</sup>   | 14,17 $\pm$ 2,18 <sup>*</sup>   | 14,23 $\pm$ 1,01 |
| $\alpha$   | 22,22 $\pm$ 2,80 <sup>###</sup> | 24,65 $\pm$ 3,74 <sup>###</sup> | 46,96 $\pm$ 3,02 |
| $\beta$  | 12,83 $\pm$ 1,77 <sup>#</sup>   | 11,99 $\pm$ 0,96 <sup>###</sup> | 17,60 $\pm$ 1,41 |
| $\gamma$   | 5,53 $\pm$ 2,47                 | 6,04 $\pm$ 1,60                 | 3,21 $\pm$ 0,40  |
| Середня амплітуда загальних діапазонів спектра ЕЕГ, мкВ                  |                                 |                                 |                  |
| $\delta$   | 32,20 $\pm$ 3,08 <sup>###</sup> | 30,72 $\pm$ 1,92 <sup>###</sup> | 18,24 $\pm$ 0,96 |
| $\theta$   | 21,75 $\pm$ 2,89 <sup>#</sup>   | 13,93 $\pm$ 1,48 <sup>*</sup>   | 14,34 $\pm$ 0,92 |
| $\alpha$   | 16,32 $\pm$ 1,17 <sup>###</sup> | 19,57 $\pm$ 1,84 <sup>###</sup> | 27,21 $\pm$ 1,22 |
| $\beta$  | 13,82 $\pm$ 1,08 <sup>###</sup> | 12,98 $\pm$ 0,75 <sup>###</sup> | 10,32 $\pm$ 0,57 |
| $\gamma$   | 5,93 $\pm$ 1,18                 | 6,26 $\pm$ 1,28                 | 4,34 $\pm$ 0,72  |
| Середні значення частоти, що домінує в кожному з ритмів ЕЕГ, Гц          |                                 |                                 |                  |
| $\delta$   | 1,04 $\pm$ 0,05 <sup>###</sup>  | 1,43 $\pm$ 0,10 <sup>**</sup>   | 1,43 $\pm$ 0,03  |
| $\theta$   | 5,65 $\pm$ 0,14 <sup>#</sup>    | 5,70 $\pm$ 0,29                 | 5,26 $\pm$ 0,09  |
| $\alpha$   | 9,74 $\pm$ 0,40                 | 9,82 $\pm$ 0,27                 | 9,84 $\pm$ 0,10  |
| $\beta$  | 15,34 $\pm$ 0,53                | 14,89 $\pm$ 0,27                | 15,72 $\pm$ 0,42 |
| $\gamma$   | 48,19 $\pm$ 0,94 <sup>###</sup> | 47,25 $\pm$ 2,62 <sup>#</sup>   | 39,24 $\pm$ 2,78 |

<sup>###, ###</sup>: вірогідність різниці середніх значень показників ЕЕГ I та II груп; <sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>###</sup>: вірогідність зміни середніх значень показників ЕЕГ до/після лікування за критерієм Манна-Уїтні відповідає рівням:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

регуляції, знижує адаптивні можливості цих хворих, може призвести до погіршення якості життя та безпеки в операторських видах діяльності військовослужбовців.

Надалі проаналізували динаміку постконтузійної симптоматики. Так, афективні реакції (занепокоєння, нервово-емоційне напруження, важке засинання, проблеми зі сном, відчуття депресії чи пригнічення, висока дратівливість, відчуття розчарування від дрібниць) знизились після реабілітації вдвічі (рис. 1).

Після реабілітації частка осіб зі зниженими когнітивними функціями (вище ніж 15 балів) зникла (до реабілітації становила 7%;  $p < 0,05$ ). У діапазоні помірних порушень когнітивних функцій (10–15 балів) в результаті реабілітаційних заходів відбулося поліпшення у 2 рази (12 % та 5 % відповідно, рис. 2).

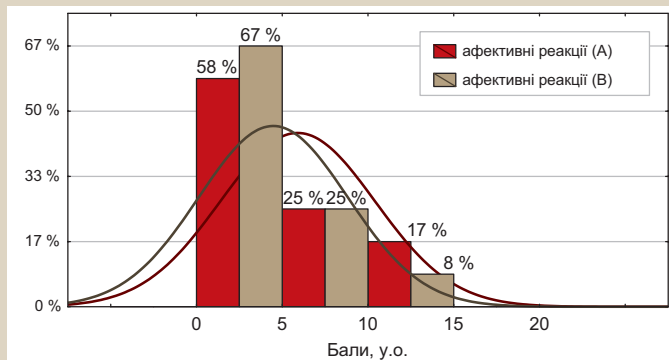
Соматичні прояви, які дуже часто порушують працездатність (відчуття запаморочення, втрата рівноваги, погана координація рухів, незграбність, нудота, проблеми з зором (розмитість), головний біль) після реабілітації також вірогідно зникають (8 % і 0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Крім того, в половині осіб соматичні прояви зникли взагалі після реабілітації, водночас при надходженні у стаціонар кількість осіб без соматичних проявів становила третину (рис. 3).

Поряд з тим чутливість до світла, шуму, утруднення слуху, відчуття оніміння чи поколювання в тілі, зміни смаку або нюху, втрати апетиту чи його підвищення не виходили за межі 15 балів, що відповідає нечастим проявам, які можуть порушувати працездатність людини, і становили 17 %. Після реабілітації ці прояви залишилися без змін. Етіологія відзначених симптомів не завжди зрозуміла, тому нозологічний статус цього стану (постконтузійний синдром, код МКХ-10: F07.2) є дещо невизначеним. Немає сумнівів, що цей синдром часто трапляється та завдає турбот хворому.

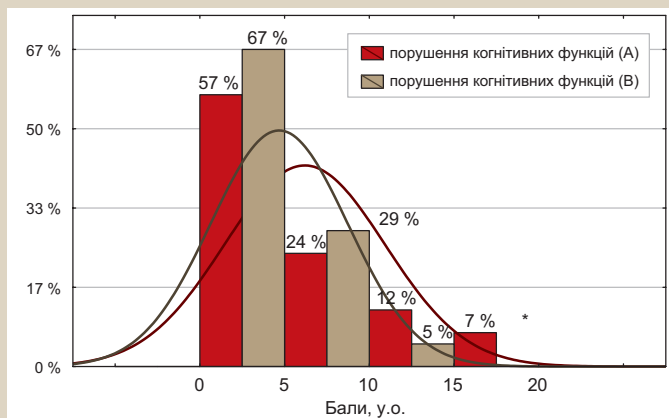
**Таблиця 2.** Характеристика концентрації уваги та обсягу короткочасної пам'яті до/після реабілітації військовослужбовців

| Характеристики КУКП               | Група I           |                            | Група II       |                 |                 |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                   | Початкові (M ± m) | Після реабілітації (M ± m) | M ± m          | Percentile 10 % | Percentile 90 % |
| Найкращий результат, K, од.       | 5,21 ± 0,14       | 6,02 ± 0,13***             | 7,69 ± 0,11### | 6,00            | 9,00            |
| Надійність, Ry, у.о.              | 0,68 ± 0,01       | 0,72±0,01***               | 0,81 ± 0,01### | 0,70            | 0,90            |
| Інтегральний показник, K*Ry, у.о. | 3,59 ± 0,14       | 4,67 ± 0,13***             | 6,26 ± 0,14### | 4,50            | 8,10            |

###: вірогідність різниці середніх значень показників КУКП I і II груп; \*\*\*: вірогідність зміни середніх значень показників КУКП до/після реабілітації за критерієм Стьюдента відповідає рівневі  $p < 0,001$

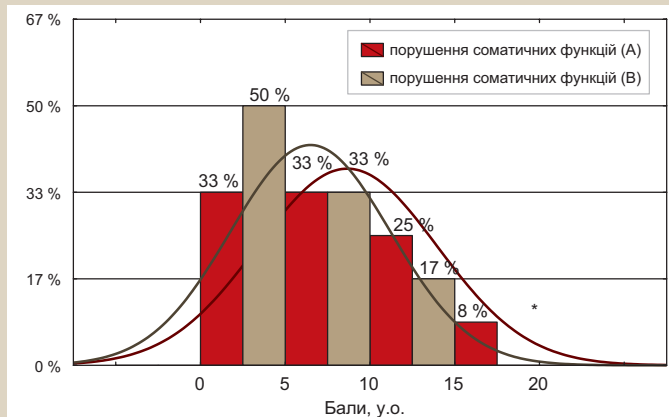


**Рис. 1.** Аналіз проявів контузії головного мозку у військовослужбовців за характеристикою структури афективних реакцій до (А) та після (В) реабілітації.



**Рис. 2.** Аналіз постконтузійної симптоматики у військовослужбовців за структурою оцінювання когнітивних функцій до (А) та після (В) реабілітації.

\*: вірогідність різниці часток за критерієм Стьюдента відповідає  $p < 0,05$ .



**Рис. 3.** Аналіз постконтузійної симптоматики у військовослужбовців за структурою оцінювання соматичних проявів до (А) та після (В) реабілітації.

\*: вірогідність різниці часток за критерієм Стьюдента відповідає  $p < 0,05$ .

Досліджуючи характеристики КУКП (за показниками асиметрії та ексцесу підкоряється закону нормального розподілу в усіх групах), одержали нові цікаві результати. По-перше, для обґрунтування орієнтовних показників КУКП у нормі проаналізували показники на артефакти, котрі одержали під час обстеження практично здорових осіб, які слід усунути з обробки даних. Перевірку артефактів здійснили за критерієм нормованого відхилення випадку, що заснований на двонаправленій статистиці Граббса, відповідно до міжнародного стандарту ISO 5725-2:1994. У результаті виключили дані обстеження двох осіб, що суттєво відрізнялись від загальної вибірки, а це можна пояснити причинами технічного характеру (погане розуміння завдань тесту), або, можливо, низькими когнітивними якістьми. Отже, надалі аналізували дані КУКП, котрі відповідають закону нормального розподілу вибірових величин. Далі на підставі граничних значень 10–90 % перцентильного розмаху показників КУКП військовослужбовців розраховали гранично допустимі орієнтовні показники норми у здорових осіб (табл. 2).

По-друге, встановлено наявність вірогідної ( $p < 0,001$ ) відмінності характеристик КУКП у хворих до початку та після реабілітації порівняно з контролем. До того ж початкові характеристики КУКП були нижчими за нормативні значення. По-третє, визначили вірогідну ( $p < 0,001$ ) позитивну динаміку рівня КУКП після реабілітації та наближення цих характеристик до нормативних граничних значень.

Оскільки при одержанні найкращого результату K виконання тесту може мати різну надійність Ry (наприклад, для  $K = 6$  трапляються  $Ry = 0,6; 0,65; 0,7$ ), розраховали інтегральний показник як добуток  $Ry \times K$ . Цей показник покращився в 1,3 раза після реабілітації, тоді як окремі характеристики змінилися тільки в 1,15 раза.

Важливим є також дослідження зв'язку між об'єктивними та суб'єктивними характеристиками когнітивних функцій при ЧМТ. Кореляція сумарного показника когнітивної симптоматики (скарги на погану концентрацію уваги, забудькуватість, труднощі в ухваленні рішень, уповільнення думок, утруднення самоорганізованості, неможливість довести справу до завершення, швидка втомлюваність) з інтегральним показником КУКП має особливості. До початку реабілітації існував тісний зв'язок між суб'єктивними та об'єктивними характеристиками когнітивних функцій ( $R = -0,68, p < 0,001$ ), який суттєво знизився після реабілітації ( $R = -0,28$ ).

### Обговорення

Результати досліджень не суперечать і доповнюють сучасні роботи закордонних учених у галузі нейрофізіології [2, 11] та нейропсихології ЧМТ [3, 12–15]. Незважаючи на

те, що характеристики ЕЕГ значущо відрізняються від контрольної групи, для моніторингу відновлення електричної активності головного мозку передусім потрібно звертати увагу на якісні характеристики ЕЕГ, наприклад, асиметрію локальних  $\delta$ -хвиль, котрі переважають за амплітудою  $\delta$ -активність в інших ділянках кори та підтверджують правобічну або лівобічну контузію (високий коефіцієнт асиметрії), патерни епілептиформної активності тощо. Зменшення сили зв'язку об'єктивних і суб'єктивних характеристик когнітивних функцій після реабілітації, з одного боку, можна пояснити тим, що майже третина осіб не мала позитивної динаміки за суб'єктивними ознаками когнітивних функцій, з іншого – більш тісним зв'язком суб'єктивних характеристик до/після реабілітації ( $R = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ) порівняно з інтегральним показником КУКП ( $R = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Такий феномен може свідчити про вираженішу динамічність зміни об'єктивних характеристик когнітивних функцій порівняно з суб'єктивними ознаками за опитувальником (до реабілітації –  $6,12 \pm 0,72$  бала, після –  $4,62 \pm 0,62$ ;  $p > 0,05$ ). У цій роботі запропонували об'єктивний метод діагностики порушень когнітивних функцій у постконтузійному періоді в осіб із ЧМТ в анамнезі, який відрізняється від наявних аналогів [16] тим, що дає можливість об'єктивно, комплексно й тонше оцінити функції концентрації уваги та обсягу короточасної пам'яті в умовах, що наближені до гранично можливих рівнів інформаційного навантаження, а це є важливим індикатором реабілітації осіб, діяльність яких пов'язана з підвищеною небезпекою.

## Висновки

1. Дослідили структуру основних ЕЕГ патернів, що трапляються у військовослужбовців із закритою черепно-мозковою травмою, та виявили позитивні зрушення ( $p < 0,05$ ) за показниками ЕЕГ після реабілітації (середня амплітуда загального діапазону  $\theta$ -спектра ЕЕГ і середнє значення частоти, що домінує в  $\delta$ -ритмі ЕЕГ), які можуть свідчити про включення різних механізмів подолання нервово-емоційного напруження під час реабілітації в умовах стаціонара, при цьому інші дані свідчать про порушення функціонування неспецифічних систем, що робить дизрегуляційні зміни електричної активності головного мозку стійкими та тривалими.

2. Програми реабілітації, що застосували, позитивно впливають на прояви постконтузійної симптоматики – соматичні прояви, що дуже часто бувають і порушують працездатність, а також явні скарги з боку когнітивної сфери вірогідно зменшились ( $p < 0,05$ ), однак у 17 % осіб скарги з приводу порушення сенсорних функцій майже не змінилися після курсу реабілітації.

3. Виявили вірогідну ( $p < 0,001$ ) відмінність об'єктивних характеристик когнітивних функцій у хворих до початку реабілітації порівняно з контролем (нижче за нормативні значення), а також суттєву ( $p < 0,001$ ) позитивну динаміку концентрації уваги та обсягу короточасної пам'яті після реабілітації військовослужбовців із постконтузійною симптоматикою та наближення цих характеристик до нормативних граничних значень.

4. Відзначили, що діагностика когнітивних розладів, які пов'язані з травмою голови, значною мірою повин-

на базуватися на результатах нейропсихологічного об'єктивного тестування концентрації уваги та обсягу короточасної пам'яті, оскільки вона є більш динамічною ( $p < 0,001$ ) ознакою порівняно зі скаргами щодо порушення когнітивних функцій.

**Перспективи подальших досліджень.** Для поліпшення терапевтичних результатів хворих із віддаленими наслідками легкої ЧМТ доречно використовувати велику інформативність, неінвазивність і безпечність наведених методів діагностики для оцінювання проявів постконтузійної симптоматики для прогнозування ймовірності розвитку неадекватних і/або парадоксальних реакцій на проведені лікувальні заходи, надати рекомендації з оптимізації терапії, включаючи медикаментозну, з урахуванням тла нейрогуморальної регуляції. Для складання оптимальної схеми лікувальних і реабілітаційних заходів хворих із віддаленими наслідками легкої ЧМТ рекомендовано, враховуючи неврологічну симптоматику, результати комплексного клініко-інструментального та клініко-біохімічного обстеження, продовжувати застосовувати нейрофізіологічні, нейропсихологічні методи дослідження для встановлення реабілітаційного потенціалу та вибору релевантної тактики дальшої реабілітації. Для формування обґрунтованих пропозицій щодо оцінювання реабілітаційного потенціалу людини потрібно продовжити дослідження з метою встановлення особливостей перебігу постконтузійної симптоматики в осіб різного віку залежно від часу, який минув після травми голови, наявності супутньої патології, часу перебування в зоні бойових дій тощо.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2019

## Відомості про авторів:

Швець А. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, начальник науково-дослідного відділу спеціальної медицини та психофізіології НДІ проблем військової медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9461-7129

Кіх А. Ю., канд. мед. наук, начальник, Військово-медичний клінічний центр професійної патології особового складу Збройних Сил України, м. Ірпінь.

Лук'ячук І. А., старший науковий співробітник науково-дослідного відділу спеціальної медицини та психофізіології НДІ проблем військової медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ.

## Сведения об авторах:

Швец А. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, начальник научно-исследовательского отдела специальной медицины и психофизиологии НИИ проблем военной медицины, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев.

Ких А. Ю., канд. мед. наук, начальник, Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии личного состава Вооруженных Сил Украины, г. Ирпень.

Лукьянчук И. А., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела специальной медицины и психофизиологии НИИ проблем военной медицины, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев.

## Information about authors:

Shvets A. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Research Department of Special Medicine and Psychophysiology of Research Institute of Military Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Kikh A. Yu., MD, PhD, Head of the Military Medical Clinical Center for Occupational Pathology of Military Personnel of UAF Ukraine, Irpin.

Lukianchuk I. A., Senior Researcher of the Research Department of Special Medicine and Psychophysiology of Research Institute of Military Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Shvets A., Kikh A. The decision support model for forecasting of wounded and sick restoration in hospital conditions based on psychophysiological data. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2017. №3(189). С. 79–96. doi: 10.15407/kvt188.02.075
- [2] Ianof J. N., Anghinah R. Traumatic brain injury: An EEG point of view. *Dement Neuropsychol*. 2017. Vol. 11. Issue 1. P. 3–5. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-010002
- [3] Post-Concussive Syndrome: a Focus on Post-Traumatic Headache and Related Cognitive, Psychiatric, and Sleep Issues / M. T. Minen et al. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016. Vol. 16. Issue 11. doi: 10.1007/s11910-016-0697-7
- [4] Long-term structural changes after mTBI and their relation to post-concussion symptoms / J. A. Philip et al. *Brain Injury*. 2015. Vol. 29. Issue 10. P. 1211–1218. doi: 10.3109/02699052.2015.1035334
- [5] Postconcussion syndrome: emographics and predictors in 221 patients / C. H. Tator et al. *J. Neurosurg*. 2016. Vol. 125. P. 1206–1216.
- [6] IFCN standards for digital recording of clinical EEG / M. R. Nuwer et al. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1998. Vol. 106. Issue 3. P. 259–261. doi: 10.1016/s0013-4694(97)00106-5
- [7] Жирмунская Е.А. Биозлектрическая активность здорового и больного мозга человека. *Клиническая физиология. Руководство по физиологии*. Ленинград: Наука, 1972. 313 с.
- [8] Cicerone K. D., Kalmar K. Persistent postconcussion syndrome: The structure of subjective complaints after mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1995. Vol. 10. Issue 3. P. 1–17.
- [9] Швець А. В., Кальниш В. В., Шевчук О. В. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір «Комп'ютерна програма «Peacekeepers' psychophysiology research program P.P.R.P.» від 12.06.2008 №24720.
- [10] Кальниш В. В., Швець А. В. Удосконалення методології визначення психофізіологічних характеристик операторів. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2008. Т. 16. №4. С. 49–54.
- [11] Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury / Z. Haneef et al. *J. Neurotrauma*. 2013. Vol. 30. Issue 8. P. 653–656. doi: 10.1089/neu.2012.2585
- [12] Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review / K. McInnes et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. Issue 4. e0174847. doi: 10.1371/journal.pone.0174847
- [13] Broshek D. K., De Marco A. P., Freeman J. R. A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury*. 2015. Vol. 29. Issue 2. P. 228–237. doi: 10.3109/02699052.2014.974674
- [14] Postconcussion symptoms reported by Operation Enduring Freedom/ Operation Iraqi Freedom veterans with and without blast exposure, mild traumatic brain injury, and posttraumatic stress disorder / M. E. O'Neil et al. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2017. Vol. 39. Issue 5. P. 449–458. doi: 10.1080/13803395.2016.1232699
- [15] Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers / C. Hiploylee et al. *Journal of Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. Issue 8. P. 1511–1523. doi: 10.1089/neu.2016.4677
- [16] Moser R. S., Schatz P., Lichtenstein J. D. The Importance of Proper Administration and Interpretation of Neuropsychological Baseline and Postconcussion Computerized Testing. *Applied Neuropsychology: Child*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 41–48. doi: 10.1080/21622965.2013.791825

## References

- [1] Shvets A., & Kikh, A. (2017). The decision support model for forecasting of wounded and sick restoration in hospital conditions based on psychophysiological data. *Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika*, 3(189), 79–96. doi: doi.org/10.15407/kvt188.02.075
- [2] Ianof, J. N., & Anghinah, R. (2017). Traumatic brain injury: An EEG point of view. *Dement Neuropsychol*, 11(1), 3–5. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-010002
- [3] Minen, M. T., Boubour, A., Walia, H., & Barr, W. (2016). Post-Concussive Syndrome: a Focus on Post-Traumatic Headache and Related Cognitive, Psychiatric, and Sleep Issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16(11), 100. doi: 10.1007/s11910-016-0697-7

- [4] Dean, Ph. J. A., Sato, J. R., Vieira, G., McNamara, A., & Sterr, A. (2015) Long-term structural changes after mTBI and their relation to post-concussion symptoms. *Brain Injury*, 29(10), 1211–1218. doi: 10.3109/02699052.2015.1035334
- [5] Tator, C. H., Davis, H. S., Dufort, P. A., Tartaglia, M. C., Davis, K. D., Ebraheem, A., & Hiploylee, C. (2016). Postconcussion syndrome: emographics and predictors in 221 patients. *J. Neurosurg*, 125(5), 1206–1216. doi: 10.3171/2015.6.JNS15664
- [6] Nuwer, M. R., Comi, G., Emerson, R., Fuglsang-Frederiksen, A., Guérit, J. M., Hinrichs, H., et al. (1998). IFCN standards for digital recording of clinical EEG. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 106(3), 259–61. doi: 10.1016/s0013-4694(97)00106-5
- [7] Zhirmunskaya, E. A. (1972). Bioelektricheskaya aktivnost' zdorovogo i bol'nogo mozga cheloveka [Bioelectric activity of a healthy and sick human brain]. *Rukovodstvo po fiziologii. Klinicheskaya fiziologiya*. Leningrad: Nauka. [in Russian].
- [8] Cicerone, K. D., & Kalmar, K. (1995). Persistent postconcussion syndrome: The structure of subjective complaints after mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 10(3), 1–17. http://dx.doi.org/10.1097/00001199-199510030-00002
- [9] Shvets, A. V., Kalnysh, V. V., & Shevchuk, O. V. (2008). Svidostvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir «Kompiuterna prohrama «Peacekeepers' psychophysiology research program P.P.R.P.» vid 12.06.2008 №24720 [Certificate of registration of copyright for the work «Computer software «Peacekeepers' psychophysiology research program P.P.R.P.» from June 12, 2008. №24720.], [in Ukrainian].
- [10] Kalnysh, V. V., & Shvets, A. V. (2008). Udokonalennia metodologii vyznachennia psikhofiziologii chynnykh kharakterystyk operatoriv [Improvement of methodology for determining operators' psychophysiological characteristics]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 16(4), 49–54. [in Ukrainian].
- [11] Haneef, Z., Levin, H. S., Frost, J. D. Jr., & Mizrahi, E. M. (2013). Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 30(8), 653–656. doi: 10.1089/neu.2012.2585
- [12] McInnes, K., Friesen, C. L., MacKenzie, D. E., Westwood, D. A., & Boe, S. G. (2017). Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One*, 12(4), e0174847. doi: 10.1371/journal.pone.0174847
- [13] Broshek, D. K., De Marco, A. P., & Freeman J.R. (2015). A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury*, 29(2), 228–237. doi: 10.3109/02699052.2014.974674
- [14] O'Neil, M. E., Kathleen, M. C., Carlson, F., Roost, M., Laman-Maharg, B., Twamley, E. W., et al. (2017). Postconcussion symptoms reported by Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom veterans with and without blast exposure, mild traumatic brain injury, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(5), 449–458. doi: 10.1080/13803395.2016.1232699
- [15] Hiploylee, C., Dufort, P. A., Davis, H. S., Wennberg, R. A., Tartaglia, M. C., Mikulis, D., et al. (2015). Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers. *Journal of Neurotrauma*, 34(8), 1511–1523. doi: 10.1089/neu.2016.4677
- [16] Moser, R. S., Schatz, Ph., & Lichtenstein, J. D. (2015). The Importance of Proper Administration and Interpretation of Neuropsychological Baseline and Postconcussion Computerized Testing. *Applied Neuropsychology: Child*, 4(1), 41–48. doi: 10.1080/21622965.2013.791825

## Культивування ембріонів в одноступеневих і послідовних середовищах: вплив на морфологію та імплантаційний потенціал бластоцист

В. А. Питько<sup>1,A,F</sup>, А. Ю. Щербаков<sup>2,A,E</sup>, О. О. Логінова<sup>2,C,E</sup>, Н. М. Сініло<sup>1,B,C</sup>,  
В. М. Кучков<sup>\*4,B,C,D</sup>, Я. О. Черкашина<sup>3,B,D</sup>, І. В. Павлов<sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», м. Харків, <sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, <sup>3</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, <sup>4</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 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** – оцінити вплив одноступеневого та послідовних середовищ культивування на морфологію, частоту імплантації бластоцист.

**Матеріали та методи.** У 2017–2018 рр. дослідили 514 ембріонів, що одержані заплідненням шляхом ICSI, від пацієнтів віком 30–35 років. Пул ембріонів кожної жінки довільно ділили на дві групи: ембріони першої культивували з використанням послідовних середовищ, другої – одноступеневих. Оцінювання впливу здійснювали шляхом порівняння якості отриманих бластоцист, що культивувалися в одноступеневих і послідовних середовищах. Морфологію бластоцист оцінювали за модифікованою шкалою D. K. Gardner. Статистичне опрацювання даних здійснили з використанням U-критерію Манна–Уїтні та критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса. Статистично значущими вважали відмінності між вибірками при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Дослідження дали можливість встановити, що використання одноступеневого середовища Origio® 1-Step на етапі культивування поліпшує морфологічну якість бластоцист порівняно з ембріонами, які культивовані в послідовних середовищах Origio® Sequential Cleav™/Sequential Blast™. Статистично значущої різниці за частотою настання вагітності і частотою імплантації бластоцист, які одержали культивуванням в одноступеневому чи в послідовних середовищах, не виявили.

**Висновки.** Пріоритетним щодо отримання більшої кількості бластоцист високої якості з високим імплантаційним потенціалом є використання одноступеневого середовища для культивування ембріонів.

**Ключові слова:**  
ембріони, частота імплантації, ембріотрансфер.

**Запорізький медичний журнал.** – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 625–630

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2019.5.179426

**\*E-mail:**  
vkuchkov@yahoo.com

## Культивирование эмбрионов в одноступенчатой и последовательных средах: влияние на морфологию и имплантационный потенциал бластоцист

В. А. Питько, А. Ю. Щербаков, О. А. Логінова, Н. Н. Синило, В. Н. Кучков, Я. О. Черкашина, И. В. Павлов

**Цель работы** – оценка влияния одноступенчатого и последовательных сред культивирования на морфологию и частоту имплантации бластоцист.

**Материалы и методы.** В период с 2017 по 2018 г. исследовали 514 эмбрионов, полученных оплодотворением путем ICSI, от пациенток в возрасте 30–35 лет. Пул эмбрионов каждой женщины произвольно делили на две группы: эмбрионы первой культивировали с использованием последовательных сред, второй – одноступенчатых. Оценку влияния сред осуществляли путем сравнения качества полученных бластоцист, которые культивировались в одноступенчатых и последовательных средах. Морфологию бластоцист оценивали по модифицированной шкале D. K. Gardner. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия между выборками при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Проведенные исследования позволили установить, что использование одноступенчатой среды Origio® 1-Step на этапе культивирования улучшает морфологическое качество полученных бластоцист по сравнению с эмбрионами, культивируемыми в последовательных средах Origio® Sequential Cleav™/Sequential Blast™. Статистически значимой разницы в частоте наступления беременности и частоте имплантации бластоцист, полученных культивированием в одноступенчатой или в последовательных средах, не обнаружено.

**Выводы.** Приоритетным с точки зрения получения большего количества бластоцист высокого качества с высоким имплантационным потенциалом является использование одноступенчатой среды для культивирования эмбрионов.

**Ключевые слова:**  
эмбрионы, частота имплантации, эмбриотрансфер.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 625–630

## Embryo culture in step single and sequential media: influence on morphology and implantation potential of blastocysts

V. A. Pitko, A. Yu. Shcherbakov, O. O. Lohinova, N. M. Sinilo, V. M. Kuchkov, Ya. O. Cherkashyna, I. V. Pavlov

**Purpose.** To assess the impact of step single and sequential culture media on the morphology and frequency of blastocyst implantation.

**Materials and methods.** In total, 514 embryos obtained from patients aged 30 to 35 years and fertilized by ICSI were studied (2017 to 2018). The pool of embryos from each woman was randomly divided into two groups: the first group was cultured in

**Key words:**  
embryos, frequency implantation, embryotransfer.

**Zaporozhye medical journal**  
2019; 21 (5), 625–630

the sequential media and the second – in the single ones. Evaluation of the effect was carried out by comparing the obtained blastocysts quality cultured in the single and sequential media. Blastocyst morphology was assessed using the modified Gardner D. K. scale. Statistical analysis was performed by Mann–Whitney U-test and Pearson's chi-squared test with Yates' correction. Statistically significant differences between the compared groups were considered at  $P < 0.05$ .

**Results.** The studies found that the use of single Origio® 1-Step medium at embryo culture phase improves the morphological quality of the resulting blastocyst compared to embryos cultured in sequential Origio® Sequential Cleav™ / Sequential Blast™ media. No statistically significant difference in the pregnancy and implantation rate of blastocysts obtained after embryo cultivation in the step single or sequential media was detected.

**Conclusions.** The priority in terms of obtaining a large number of high quality blastocysts with high implantation potential is to use a step single medium for the embryo cultivation.

Сьогодні у світовій ембріологічній практиці є декілька підходів, що спрямовані на поліпшення потенціалу імплантації ембріонів людини [1,2]. Одним із найважливіших чинників, що визначає дальший розвиток ембріона, є середовище культивування. Незважаючи на різноманітність комерційних середовищ, повноцінного аналога природним біологічним рідинам жіночої репродуктивної системи натепер немає. Раніше, не маючи середовищ, які здатні підтримувати розвиток ембріонів до стадії бластоцисти, ембріотрансфер проводили на ранніх стадіях розвитку ембріонів. У зв'язку з цим досліджували ефективність імплантації, частоту настання вагітності (ЧНВ) і живородіння (ЧЖ) дво- або триденних ембріонів [3] і морул [4]. З появою середовищ, що здатні забезпечити культивування до стадії бластоцист (5–6 день), стали схилитися до проведення ембріотрансферу саме на цих стадіях розвитку [5]. Але є праці, де показана відсутність вірогідних відмінностей за ЧНВ між морулами та бластоцистами [6]. Зважаючи на це, зрозуміли, що успіх імплантації ембріонів залежить не стільки від стадії розвитку, на якій проводять ембріотрансфер, скільки від інших умов культивування. Серед чинників, що визначають успіх нормального розвитку та імплантації ембріона, найбільшу увагу приділяють таким критично важливим: склад середовища культивування, коливання температури, рН, газова складова атмосфери, що оточує ембріони.

З появою послідовних середовищ якості отриманих бластоцист, їхній імплантаційний потенціал, а поряд з ним частота настання вагітності (ЧНВ) помітно зросли [7]. Сучасні тенденції удосконалення процесу культивування спрямовані на розвиток як одноступеневих, так і послідовних середовищ. Одноступеневі мають низку технологічних переваг, зокрема спрощення процесу культивування шляхом мінімізації стресових навантажень на ембріони від заміни середовища. Однак проблема вибору середовищ з погляду якості отриманих ембріонів залишається не вирішеною. Автори деяких робіт свідчать на користь одноступеневих середовищ [8,9], інші схиляються у бік послідовних [10,11].

### Мета роботи

Оцінити вплив одноступеневого (SAGE 1-Step, Origio®) та послідовних (Sequential Cleav™/Sequential Blast™, Origio®) середовищ культивування на морфологію, частоту імплантації бластоцист.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено на 514 ембріонах, що отримані від 38 жінок віком 30–35 років (середній вік –  $33,4 \pm 1,9$ ),

з січня 2017 до листопада 2018 р. Стимуляцію та ембріотрансфер виконали згідно з протоколом наказу МОЗ України №787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

Зрілі яйцеклітини, що отримані від кожної жінки, запліднювали методом ICSI. Нормально запліднені (двопронуклеарні (2PN)) зиготи довільно поділили на дві групи. У першій групі ( $n = 256$ ) культивування здійснювали в послідовних середовищах Sequential Cleav™ (24–72 год) і Sequential Blast™ (72–120 год). Ембріони другої групи ( $n = 258$ ) культивували в одноступеневому середовищі SAGE 1-Step (24–120 год). Перед ембріотрансфером оцінювали морфологію отриманих бластоцист і порівнювали групи за кількістю та якістю ембріонів. Частоту імплантації оцінювали за рівнем хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) на 14 день після ембріотрансферу. Імплантацію вважали успішною, коли рівень ХГЛ був не нижче ніж 20 мЕд/мл. Частоту настання вагітності визначали як відношення кількості жінок, які завагітніли, до кількості ембріотрансферів. Перенесення ембріонів у порожнину матки виконали на 5 день розвитку стандартним методом із використанням атраumaticного катетера Sydney IVF Cook Medical (Австралія). Кількість перенесених ембріонів у всіх програмах не перевищувала 2.

Морфологічні показники ембріонів оцінювали на стадії бластоцисти за допомогою інвертованого мікроскопа з об'єктивом Гофмана (Olympus XI 71, Японія), за модифікованою шкалою D. K. Gardner et al. [12]. Згідно з цією шкалою, запис морфологічного оцінювання бластоцист представляли у вигляді цифри та двох літер, наприклад, 3AB. Цифра від 1 до 6 вказувала на ступінь експансії порожнини бластоцисти:

1 – порожнина бластоцисти не перевищує 50 % ембріона (рання бластоциста);

2 – порожнина бластоцисти становить 50–60 % ембріона (середня бластоциста);

3 – порожнина бластоцисти становить майже весь об'єм ембріона (повна бластоциста);

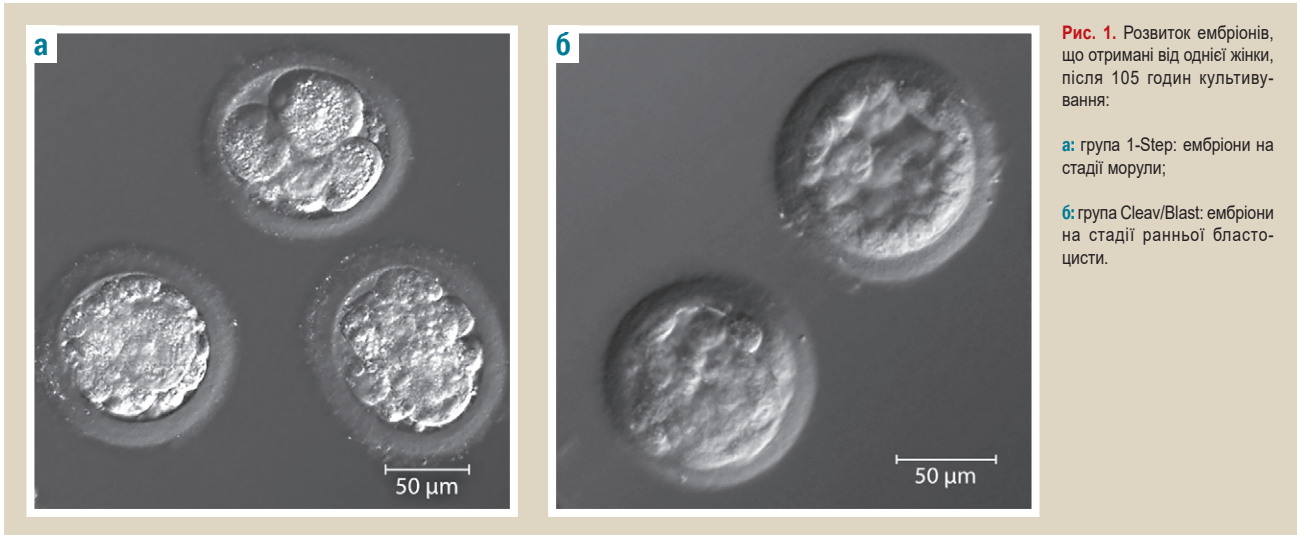
4 – порожнина бластоцисти становить весь об'єм ембріона, блискача оболонки стає тонкою, розмір бластоцисти збільшений в 1,3–1,5 раза (розширена бластоциста);

5 – трофектодерма проникає крізь блискачу оболонку;

6 – бластоциста повністю вийшла з блискачої оболонки.

Перша літера вказує на стан внутрішньоклітинної маси:

A – велика кількість щільно упакованих клітин;



**Рис. 1.** Розвиток ембріонів, що отримані від однієї жінки, після 105 годин культивування:

**а:** група 1-Step: ембріони на стадії морули;

**б:** група Cleav/Blast: ембріони на стадії ранньої бластоцисти.

В – середня кількість нещільно упакованих клітин;  
С – незначна кількість клітин, що розташовані некомпактно.

Друга літера показує стан трофектодерми:

А – велика кількість клітин, що формують безперервний епітеліальний шар;

В – незначна кількість клітин (дещо витягнутих), що формують нещільний епітеліальний шар;

С – мала кількість клітин.

Для перенесення відбирали бластоцисти якості не нижче ніж 4ВВ. Культивували в інкубаторах Thermo Scientific Heracell 150 при температурі 37 °С в атмосфері з вмістом CO<sub>2</sub> 6 %. Підготовку ооцитів (денудацию) виконали в середовищі для запліднення Sequential Fert™. Як одноступеневе середовище використали SAGE 1-Step™, послідовними обрані Sequential Cleav™ і Sequential Blast™. Склад середовищ, згідно з даними виробника, наведений у таблиці 1.

Статистичне опрацювання даних, що одержали, здійснили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA) методами непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні та критерій χ<sup>2</sup> Пірсона з поправкою Йейтса). Статистично значущими вважали відмінності між показниками при  $p < 0,05$ .

## Результати

Порівняльний аналіз двох груп ембріонів, що культивувалися в послідовних (група «Cleav/Blast») та одноступеневому (група «1-Step») середовищах, показав: незважаючи на своєчасний розвиток ембріонів обох груп, спостерігали відставання групи 1-Step від Cleav/Blast на 2–4 години (рис. 1). Різницю за розвитком спостерігали вже після 105 годин культивування. Виявили, що ембріони, які культивувалися в одноступеневих середовищах, перебували на стадії морули. Водночас у групі з використанням послідовних середовищ спостерігали початок кавітації та ранні бластоцисти. Однак не для кожного пула ембріонів, які отримані від однієї жінки, зберігалася така тенденція. У середньому після 120 годин культивування 72,3 ± 2,2 % ембріонів дозріли до стадії бластоцисти в одноступеневому середовищі. У випадку послідовних середовищ цей показник

**Таблиця 1.** Склад середовищ культивування, що використані в роботі

| Речовини, що входять до складу середовищ | Sequential Fert™ | Sequential Cleav™    | Sequential Blast™    | SAGE 1-Step™ |
|--|------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Магнію сульфат                           | +                | +                    | +                    | +            |
| Кальцію хлорид                           | +                |                      |                      |              |
| Кальцію піруват                          | +                | +                    | +                    |              |
| Кальцію пантотенат                       | +                | +                    | +                    |              |
| Кальцій-L-лактат                         |                  |                      |                      | +            |
| Калію хлорид                             | +                | +                    |                      | +            |
| Калію фосфат                             |                  |                      |                      | +            |
| Калію сульфат                            |                  |                      | +                    |              |
| Натрію хлорид                            | +                | +                    | +                    | +            |
| Натрію дигідрофосфат дигідрат            | +                | +                    | +                    |              |
| Натрію піруват                           | +                | +                    | +                    | +            |
| Натрію бікарбонат                        | +                | +                    | +                    | +            |
| Три-натрію цитрат дигідрат               | +                | +                    | +                    |              |
| Гіалуронат натрію                        |                  | +                    | +                    | +            |
| Таурін                                   | +                | +                    |                      |              |
| Амінокислоти                             | замінні          | замінні та незамінні | замінні та незамінні | +            |
| L-аланіл-L-глутамин                      | +                | +                    | +                    | +            |
| Фолієва кислота                          | +                | +                    | +                    |              |
| D-(+)-глюкози                            | +                | +                    | +                    | +            |
| ЕДТА                                     | +                | +                    | +                    | +            |
| Гентаміцин                               | +                | +                    | +                    | +            |
| SSR™                                     |                  |                      | +                    |              |
| Феноловий червоний                       |                  |                      |                      | +            |
| Альбумін сироватковий людський           | +                | +                    | +                    | +            |
| Холін                                    |                  |                      | +                    |              |
| D-Біотин                                 |                  |                      | +                    |              |
| Інозитол                                 |                  |                      | +                    |              |
| Ніацинамід                               |                  |                      | +                    |              |
| Піридоксин HCl                           |                  |                      | +                    |              |
| Рибофлавін                               |                  |                      | +                    |              |
| Тіаміну гідрохлорид                      |                  |                      | +                    |              |

вірогідно не відрізнявся від першої групи та становив 73,3 ± 2,3 %. В окремих пулах ембріонів спостерігали зворотну тенденцію, коли відсоток бластоцист, що отримали культивуванням у одноступеневому середовищі, перевищував такий для послідовних середовищ (60,2 ± 4,4 % проти 41,8 ± 6,2 %). Протилежний результат може бути зумовлений не тільки чинником середовища,

**Таблиця 2.** Морфологічні показники якості бластоцист, що отримані культивуванням в одноступеневому та послідовних середовищах

| Якість бластоцист | Група Cleav/Blast (n = 256), кількість ембріонів, % | Група 1-Step (n = 258), кількість ембріонів % | p        |
|-------------------|---|---|----------|
| 4AA               | 16,8 (43/256)                                       | 22,5 (58/258)                                 | p < 0,05 |
| 4AB               | 18,4 (47/256)                                       | 26,0 (67/258)                                 | p < 0,01 |
| 4BA               | 10,5 (27/256)                                       | 15,1 (39/258)                                 | p < 0,05 |
| 4BB               | 7,4 (19/256)  | 12,4 (32/258)                                 | p < 0,05 |
| 4CB               | 4,7 (12/256)  | 5,0 (13/258)                                  | НД       |
| 4BC               | 5,1 (13/256)  | 4,3 (11/258)                                  | НД       |
| Інші*             | 37,1 (95/256)                                       | 14,7 (38/258)                                 | –        |

\*: ембріони зі ступенем експансії порожнини нижче ніж 4, якості CC і нижче, або ті, що зупинилися в розвитку; **НД**: статистично значущі відмінності не виявили.

**Таблиця 3.** Показники вагітності залежно від середовища культивування

| Показник, % (абс. од.)                              | Cleav/Blast    | 1-Step         | p < 0,05 |
|---|----------------|----------------|----------|
| Біохімічна вагітність                               | 63,2 (12 / 19) | 73,7 (14 / 19) | НД       |
| Частота імплантації <sup>a</sup>                    | 51,4 (18 / 35) | 54,5 (18 / 33) | НД       |
| Частота настання вагітності <sup>b</sup>            | 36,8 (7 / 19)  | 36,8 (7 / 19)  | НД       |
| Позаматкова вагітність                              | 0              | 0              | –        |
| Завмерла вагітність                                 | 5              | 6              | НД       |
| Мимовільний викидень                                | 0              | 1              | НД       |
| Одноплідна вагітність (перенос однієї бластоцисти)  | 8,3 (1 / 12)   | 14,3 (2 / 14)  | НД       |
| Одноплідна вагітність (перенесення двох бластоцист) | 33,3 (4 / 12)  | 21,4 (3 / 14)  | НД       |
| Двоплідна вагітність                                | 16,6 (2 / 12)  | 14,3 (2 / 14)  | НД       |
| Частота живонародження                              | 36,8 (7 / 19)  | 36,8 (7 / 19)  | НД       |

**a**: частота імплантації визначалася як відношення кількості гестаційних мішків, що візуалізовані методом УЗД після 5 тижня вагітності, до загальної кількості перенесених ембріонів; **b**: частота настання вагітності оцінювалася як відношення кількості жінок, які завагітніли, до кількості перенесень; **НД**: недостовірні різниці.

але і морфологічними [13], генетичними [14], іншими аномаліями розвитку [15].

Морфологічні показники трофктодерми та внутрішньої клітинної маси (ВКМ) бластоцист п'ятого дня культивування наведені в *таблиці 2*. Порівнюючи значення відсотка ембріонів за класами якості, виявили, що у групі 1-Step отримано більше бластоцист середньої та вищої якості.

З обох груп відібрано 68 бластоцист якості не нижче ніж 4BB (по 34 з кожної) та перенесено 38 жінкам (по 19 жінок на кожну групу). Загальна кількість перенесень – 38. Всім пацієнткам (3 із групи 1-Step та 5 із Cleav/Blast) здійснили ембріотрансфер однієї бластоцисти, іншим – дві.

Показники вагітності пацієнтів наведені в *таблиці 3*. Відзначили невірогідне підвищення частоти імплантації (ЧІ) бластоцист у групі 1-Step порівняно з ембріонами групи Cleav/Blast. Статистично значущої різниці за частотою настання вагітності і частотою живонародження (ЧЖ) між групами не виявили.

Зафіксували випадок мимовільного викидня у групі 1-Step на 6 тижні вагітності. Незважаючи на перенесення двох ембріонів, в обох групах кількість випадків одноплідної вагітності перевищувала таку для двоплідної.

## Обговорення

Виявлене незначне відставання в розвитку ембріонів, що культивувалися в одноступеневому середовищі

(група 1-Step), від тих, які пройшли послідовну заміну середовищ (група Cleav/Blast), не знизило відсоток отриманих бластоцист вищої якості (4AA). Навпаки, в цій групі отримали більше морфологічно якісніших бластоцист (58 проти 43). Відомо, що ембріони, які розвиваються швидше на перших стадіях дроблення, формують якісніші бластоцисти, котрі мають вищий потенціал до імплантації, ніж ті, що розвивалися своєчасно [16]. Зважаючи на те, що затримка була відносною та обидві групи ембріонів розвивалися своєчасно, не можна стверджувати, що досліджувані середовища культивування відрізняються за способом впливу на частоту бластуляції. Відомо, що остання знижується зі зростанням рівня амонію, який накопичується в середовищі [17]. Враховуючи той факт, що одноступеневе середовище у групі 1-Step не замінювалося на свіже протягом всього часу культивування ембріонів, не виключено, що саме амоній, накопичений за цей період, гальмував початок кавітації. Підвищена концентрація амонію також істотно знижує частоту імплантації ембріонів [18]. У цьому відношенні послідовні середовища завдяки частішому оновленню мають перевагу перед одноступеневими. З іншого боку, перенесення ембріонів з одного культурального середовища в інше може викликати в них осмотичний, метаболічний, окисний, рН і температурний стрес. Знижені показники морфологічної розвиненості ембріонів групи Cleav/Blast порівняно з групою 1-Step можуть бути наслідком стресу, що викликаний перекладанням ембріонів з одного послідовного середовища в інше, пов'язаного зі стрибкоподібною зміною концентрації деяких компонентів останнього. Дані, що отримали, показують: використання одноступеневого середовища дає можливість культивувати більше бластоцист із добре сформованими клітинами трофктодерми та ВКМ порівняно з ембріонами, які пройшли такі самі стадії розвитку в послідовних середовищах, що є інтегральним показником культивування, який поєднує в собі всі названі фактори.

Серед чинників, що зумовлюють успішну імплантацію ембріонів із дальшим їхнім розвитком і народженням здорової дитини, вагому частку становлять ембріональний та ендометріальний. Вважається, що морфологія ембріона визначає результат перших днів вагітності, тоді як її продовження залежить від маткових факторів [19]. Відомо, що рецептивність ендометрію може визначати до 64 % успіху імплантації [20]. Такий внесок зумовлений низкою молекулярних взаємодій між ембріоном і клітинами ендометрія. У цьому каскаді реакцій беруть участь і маркери харчування, як-от лептин, а також фактори, що регулюються інсуліном. Тому в дослідження не включали жінок із цукровим діабетом та індексом маси тіла понад 24.

Високий відсоток біохімічної вагітності та спостережуваної ЧІ в обох групах є наслідком відбору для ембріотрансферу життєздатних ембріонів вищої та середньої якості. Наявність інших чинників, що поліпшують імплантаційний потенціал, не виключається. На жаль, отримані випадки одноплідної вагітності за умов перенесення двох бластоцист указують на втрату одного з ембріонів і недосконале імплантування, незважаючи на високі морфологічні показники. Отже, морфологія бластоцист, що одержали, не є визначальним чинником



успішної вагітності, яка завершиться народженням живої дитини.

Відсутність статистично значущої різниці показників вагітності та живонародження пацієнток, яких досліджували, є свідченням впливу багатьох різних за механізмом дії чинників, серед них середовище культивування не є визначальним.

## Висновки

1. Культивування ембріонів в одноступеневому середовищі Origio® 1-Step дає змогу отримати бластоцисти з високим показником частоти імплантації та морфологічної якості порівняно з послідовними середовищами Origio® Sequential Cleav™ і Sequential Blast™.

2. Відсутність статистично значущої різниці за ЧІ, ЧНВ, ЧЖ між групами не дає можливості обрати та рекомендувати використання одного з досліджуваних середовищ культивування в нативних циклах ЕКЗ. Але більша кількість бластоцист якості 4AA, 4BA, 4AB, 4BB, що отримані в одноступеневому середовищі, дає змогу підвищити кількість спроб завагітніти у протоколах криоємбріотрансферу, що робить пріоритетним використання середовища Origio® 1-Step перед послідовними Origio® Sequential Cleav™ і Sequential Blast™.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 04.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.04.2019

## Відомості про авторів:

Пітько В. А., д-р мед. наук, професор, директор ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», м. Харків, Україна.

Щербаків А. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 1, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Логінова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 1, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Синіло Н. М., зав. відділення допоміжних і репродуктивних технологій, «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», м. Харків, Україна.

Кучков В. М., канд. біол. наук, доцент каф. молекулярної та медичної біофізики, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Черкашина Я. О., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, м. Харків.

Павлов І. В., біолог, ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», м. Харків.

## Сведения об авторах:

Пітько В. А., д-р мед. наук, професор, директор ГУ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», г. Харьков, Украина.

Щербаків А. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 1, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Логінова О. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 1, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Синіло Н. М., зав. відділенням допоміжних і репродуктивних технологій, «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», г. Харьков, Украина.

Кучков В. М., канд. біол. наук, доцент каф. молекулярної та медичної біофізики, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина.

Черкашина Я. О., канд. біол. наук, старший научный сотрудник, Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков, Украина.

Павлов І. В., біолог, ГУ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», г. Харьков, Украина.

## Information about authors:

Pitko V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the State institution "Ukrainian Medical Center of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Ministry of Health of Ukraine", Kharkiv.

Shcherbakov A. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv.

Lohinova O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv.

Sinilo N. M., MD, Head of the Department of Assisted and Reproductive Technologies, State institution "Ukrainian Medical Center of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Ministry of Health of Ukraine", Kharkiv.

Kuchkov V. M., PhD, Associate Professor of the Department of Molecular and Medical Biophysics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Cherkashyna Ya. O., PhD, Senior Researcher, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, NAS of Ukraine.

Pavlov I. V., Biologist, State institution "Ukrainian Medical Center of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Ministry of Health of Ukraine", Kharkiv.

## Список літератури

- [1] Approaches for prediction of the implantation potential of human embryos / G. Stamenov, et al. *J. BioSci. Biotech.* 2013. Vol. 2(2). P. 79–88. doi: 10.3897/http://www.jbb.uni-plovdiv.bg/2013-2-2-79-88?inheritRedirect=true
- [2] Hatimaz S., Pektas M. K. Day 3 embryo transfer versus day 5 blastocyst transfers: A prospective randomized controlled trial. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 14. Issue 2. P. 82–88. doi: 10.4274/tjod.99076
- [3] Efficacy of embryo transfer on day 2 versus day 3 according to maternal age in patients with normal ovarian response / J. W. Lee, et al. *Clin Exp Reprod Med.* 2017. Vol. 44. №3. P. 141–145. doi: 10.5653/cerm.2017.44.3.141
- [4] Day 4 good morula embryo transfer provided compatible live birth rate with day 5 blastocyst embryo in fresh IVF/ET cycles / R.-S. Li, et al. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2018. Vol. 57. Issue 1. P. 52–57. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.008
- [5] Pregnancy outcome after blastocyst transfer as compared to early cleavage stage embryo transfer / P. Schwarzler, et al. *Human Reproduction.* 2004. Vol. 19. P. 2097–2102. doi: 10.1093/humrep/deh398
- [6] Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET / S. M. Kang, et al. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. №5. P. 423–428. doi: 10.1007/s10815-012-9736-8
- [7] Yao T., Asayama, Y. Human preimplantation embryo culture media: past, present, and future. *J. Mamm. Ova Res.* 2016. Vol. 33. №1. P. 17–34. doi: 10.1274/jmor.33.17
- [8] Blastocyst development in a single medium compared to sequential media: a prospective study with sibling oocytes / I. A. Sfontouris, et al. *Reprod Sci.* 2017. Vol. 24. Issue 9. P. 1312–1318. doi: 10.1177/1933719116687653
- [9] Comparison of embryo development and pregnancy rates in continuous single and sequential media cultures of sibling embryos / A. Takashima et al. *Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies.* 2017. Vol. 3. Issue 3. P. 147–154.
- [10] Does Embryo Culture Medium Influence the Health and Development of Children Born after In Vitro Fertilization? / C. Bouillon, et al. *PLoS ONE.* 2016. Vol. 11. Issue 3. P. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0150857
- [11] Sequential versus Monophasic Media Impact Trial (SuMMIT): a paired randomized controlled trial comparing a sequential media system to a monophasic medium / M. D. Werner, et al. *Fertil Steril.* 2016. Vol. 105. Issue 5. P. 1215–1221. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.005

- [12] A prospective randomized trial of sequential blastocyst culture and transfer in *in-vitro* sequential fertilization / D. K. Gardner, et al. *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 13. Issue 12. P. 3434–3440. doi: 10.1093/humrep/13.12.3434
- [13] Ivec M., Kovacic B., Vlaisavljevic V. Prediction of human blastocyst development from morulas with delayed and/or incomplete compaction. *Fertil Steril.* 2011. Vol. 96. Issue 6. P. 1473–1478. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.015
- [14] Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age / S. T. Qi, et al. *J. Ovarian Res.* 2014. Vol. 7. P. 65. doi: 10.1186/1757-2215-7-65
- [15] Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? / N. Desai, et al. *Fertility and Sterility.* 2018. Vol. 109. Issue 4. P. 665–674. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.025
- [16] Cleavage speed and implantation potential of early-cleavage embryos in IVF or ICSI cycles / M.-J. Lee, et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2012. Vol. 29. Issue 8. P. 745–750. doi: 10.1007/s10815-012-9777-z
- [17] Medium without Ammonium Accumulation Supports the Developmental Competence of Human Embryos / S. Hashimoto, et al. *Journal of Reproduction and Development.* 2008. Vol. 54. Issue 5. P. 370–374. doi: 10.1262/jrd.20012
- [18] Ammonium Concentration of Spent Medium Provides a Noninvasive Assessment of Embryonic Developmental Potential in IVF / Q. Li, et al. *Reproductive Sciences.* 2013. Vol. 20. Issue 11. P. 1316–1320. doi: 10.1177/1933719113483016
- [19] Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations / M. J. Lambers, et al. *Human Reproduction.* 2006. Vol. 22. Issue 1. P. 275–279. doi: 10.1093/humrep/del367
- [20] Aghajanova L., Hamilton A. E., Giudice L. C. Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2008. Vol. 19. Issue 2. P. 204–211. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.10.008
- [10] Bouillon, C., Leandri, R., Desch L., Ernst, A., Bruno, C., Cerf, C., et al. (2016). Does Embryo Culture Medium Influence the Health and Development of Children Born after In Vitro Fertilization? *PLOS ONE*, 11(3), 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0150857
- [11] Werner, M. D., Hong, K. H., Franasiak, J. M., Forman, E. J., Reda, C. V., Molinaro, T. A., et al. (2016). Sequential versus Monophasic Media Impact Trial (SuMMIT): a paired randomized controlled trial comparing a sequential media system to a monophasic medium. *Fertility and Sterility*, 105(5), 1215–1221. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.005
- [12] Gardner, D. K., Schoolcraft, W. B., Wagle, L., Schlenker, T., Stevens, J., & Hesla, J. (1998). A prospective randomized trial of sequential blastocyst culture and transfer in *in-vitro* sequential fertilization. *Human Reproduction*, 13(12), 3434–3440. doi: 10.1093/humrep/13.12.3434
- [13] Ivec, M., Kovacic, B., & Vlaisavljevic, V. (2011). Prediction of human blastocyst development from morulas with delayed and/or incomplete compaction. *Fertility and Sterility*, 96(6), 1473–1478. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.015
- [14] Qi, S. T., Liang, L. F., Xian, Y. X., Liu, J. Q., & Wang, W. (2014). Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age. *Journal of Ovarian Research*, 7, 65. doi: 10.1186/1757-2215-7-65
- [15] Desai, N., Goldberg, J. M., Austin, C., & Falcone, T. (2018) Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? *Fertility and Sterility*, 109(4), 665–674. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.025
- [16] Lee, M. -J., Lee, R. K.-K., Lin, M. -H., & Hwu, Y. -M. (2012). Cleavage speed and implantation potential of early-cleavage embryos in IVF or ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29(8), 745–750. doi: 10.1007/s10815-012-9777-z
- [17] Hashimoto, S., Nishihara, T., Murata, Y., Oku, H., Nakaoka, Y., Fukuda, A., & Morimoto, Y. (2008). Medium without Ammonium Accumulation Supports the Developmental Competence of Human Embryos. *Journal of Reproduction and Development*, 54(5), 370–374. doi: 10.1262/jrd.20012
- [18] Li, Q., Wang, W. J., Zhang, N. F., Ouyang, N. Y., Li, R. Q., Mai, M. Q., et al. (2013). Ammonium Concentration of Spent Medium Provides a Noninvasive Assessment of Embryonic Developmental Potential in IVF. *Reproductive Sciences*, 20(11), 1316–1320. doi: 10.1177/1933719113483016
- [19] Lambers, M. J., Mager, E., Goutbeek, J., McDonnell, J., Homburg, R., Schats, R., et al. (2006). Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations. *Human Reproduction*, 22(1), 275–279. doi: 10.1093/humrep/del367
- [20] Aghajanova, L., Hamilton, A. E., & Giudice, L. C. (2008). Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 19(2), 204–211. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.10.008

## References

## Вивчення асоціації Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з ризиком розвитку акушерських ускладнень

С. О. Остафійчук\*

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – вивчити асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з ризиком розвитку акушерських ускладнень.

**Матеріали та методи.** Обстежили 97 жінок із нормальною прегравідарною масою тіла, одноплідною вагітністю, терміном пологів 37 тижнів і більше та відсутністю тяжких хронічних захворювань, які були під спостереженням упродовж вагітності та 1 року після пологів. Виконали антропометрію, визначення відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) методом спектральної біоімпедансометрії, Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції. Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel.

**Результати.** Гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) у жінок з Ala поліморфізмом гена PPAR-γ було більшим в 1,6 раза порівняно з Pro/Pro генотипом ( $p < 0,05$ ). Серед жінок із надлишковою надбавкою у вазі діагностовано зростання у 2,6 раза носіїв Ala12 алеля щодо вагітних із рекомендованим ГЗМТ (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3,  $p < 0,05$ ). PPAR-γ Ala12-носії мали в 1,3 раза більший % ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля ( $p < 0,05$ ). Через 1 рік після пологів пацієнтки з Ala12-алелем мали в 1,3 раза більшу масу тіла ( $p < 0,05$ ) і в 1,2 раза більший індекс маси тіла (ІМТ) ( $p < 0,05$ ) порівняно з особами з Pro/Pro генотипом. Наявність Pro12Ala поліморфізму збільшувала ризик післяпологової затримки редукції ваги (ЗРВ) в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7,  $p < 0,05$ ). Встановили, що в жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ зростає ризик загрози передчасних пологів у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5,  $p < 0,05$ ), плацентарної дисфункції у 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4,  $p < 0,05$ ), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5,  $p < 0,05$ ), преєклампсії у 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2,  $p < 0,05$ ), багатоводдя у 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5,  $p < 0,05$ ), маловоддя у 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0,  $p < 0,05$ ) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

**Висновки.** Зрив метаболічних та ангіогенних адаптаційних процесів під час вагітності на тлі доведеного зміненого генного потенціалу може бути біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань після пологів.

**Ключові слова:**

Pro12Ala поліморфізм гена PPAR-γ, збільшення маси тіла, плацентарна недостатність, післяпологовий період.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 631–637

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179431

\*E-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com

## Изучение ассоциации Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ с риском развития акушерских осложнений

С. А. Остафийчук

**Цель работы** – изучить ассоциацию Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ с риском возникновения акушерских осложнений.

**Материалы и методы.** Обследовали 97 женщин с нормальной прегравидарной массой тела, одноплодной беременностью, сроком родов 37 недель и больше, отсутствием тяжелых хронических заболеваний, которые находились под наблюдением во время беременности и 1 год после родов. Проводили антропометрию, определение процента жировой массы тела (% ЖМТ) методом спектральной биоимпедансометрии, Pro12Ala полиморфизма гена PPAR-γ методом полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистического анализа на основе Microsoft Excel.

**Результаты.** Гестационное увеличение массы тела (ГУМТ) у женщин с Ala полиморфизмом гена PPAR-γ было в 1,6 раза больше по сравнению с Pro/Pro генотипом ( $p < 0,05$ ). Среди беременных с чрезмерной прибавкой в весе определено увеличение в 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3,  $p < 0,05$ ) носителей Ala12 аллеля относительно женщин с рекомендованным ГУМТ. PPAR-γ Ala12-носители имели в 1,3 раза больший % ЖМТ по сравнению с гомозиготными носителями Pro-аллеля ( $p < 0,05$ ). Через 1 год после родов пациентки с Ala12-аллелем имели в 1,3 раза большую массу тела ( $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза высший индекс массы тела (ИМТ) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с женщинами с Pro/Pro генотипом. Наличие Pro12Ala полиморфизма увеличивало риск послеродовой задержки редукции веса в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7,  $p < 0,05$ ). Установлено, что у женщин с PPAR-γ Pro12Ala полиморфизмом увеличивается риск угрозы преждевременных родов в 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5,  $p < 0,05$ ), плацентарной дисфункции в 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4,  $p < 0,05$ ), задержки внутриутробного развития плода в 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5,  $p < 0,05$ ), преэклампсии в 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2,  $p < 0,05$ ), многоводия в 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5,  $p < 0,05$ ), маловодия в 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0,  $p < 0,05$ ) относительно гомозиготных Pro-носителей.

**Выводы.** Срыв метаболічних і ангіогенних процесів адаптації во время беременности на фоне доказанного измененного генного потенциала может служить биологическим маркером генотипа матери и увеличенного риска реализации генетической предрасположенности к развитию метаболіческих и кардиоваскулярных заболеваний после родов.

**Ключевые слова:**

Pro12Ala полиморфизм гена PPAR-γ, увеличение массы тела, плацентарная недостаточность, послеродовой период.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 631–637

## Assessment of association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with the risk of obstetric complications

S. O. Ostafijchuk

**Aim** – to determine the association between Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with the risk of obstetric complications.

**Key words:**

Pro12Ala polymorphism of PPAR- $\gamma$  gene, weight gain, placental insufficiency, postpartum period.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (5), 631–637

**Materials and methods.** A total of 97 women with normal prepregnancy weight, singleton pregnancy, delivery at 37 weeks or more and without chronic diseases with follow-up of pregnancy and 1 year after delivery at antenatal clinics. Anthropometry, determination of body fat percentage (BF %) by spectral bioimpedansometry method, Pro12Ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$  gene using the polymerase chain reaction were performed. Statistical analyses were carried out using Microsoft Excel-based statistical analysis package.

**Results.** Gestational weight gain (GWG) was diagnosed 1.6 times higher in women with PPAR- $\gamma$  Pro12Ala polymorphism, than in those with the Pro/Pro genotype ( $P < 0.05$ ). In the group of women with an excessive weight gain, the number of Ala-allele carriers was 2.6 times (OR 3.2, 95 % CI 1.1–9.3,  $P < 0.05$ ) higher than among subjects with recommended weight gain. PPAR- $\gamma$  Ala12 carriers had 1.3 times greater BF % compared to homozygous Pro-carriers ( $P < 0.05$ ). One year postpartum, Ala12-allele patients had body weight and body mass index (BMI) 1.3 ( $P < 0.05$ ) and 1.2 ( $P < 0.05$ ) times higher, respectively, compared to Pro/Pro genotype women. The presence of Pro12Ala polymorphism 1.8 times (OR 3.1; 95 % CI 1.3–7.7;  $P < 0.05$ ) increased the risk of postpartum weight retention. It has been found, that in women with Pro12Ala polymorphism of PPAR- $\gamma$  gene, the risk of preterm delivery was increased by 2.7 times (OR 3.7, 95 % CI, 1.3–10.5,  $P < 0.05$ ), placental dysfunction – by 2.1 times (OR 3.6, 95 % CI 1.4–9.4,  $P < 0.05$ ), intrauterine growth retardation (UGR) – by 2.7 times (OR 3.7, 95 % CI 1.3–10.5,  $P < 0.05$ ), preeclampsia – by 2.0 times (OR 2.9; 95 % CI 1.1–7.2,  $P < 0.05$ ), polyhydramnios – by 3.3 times (OR 4.2, 95 % CI, 1.3–13.5,  $P < 0.05$ ), oligohydramnios – by 2.8 times (OR 3.5, 95 % CI, 1.1–11.0,  $P < 0.05$ ) as compared to Pro/Pro genotype carriers.

**Conclusions.** The failure of metabolic and angiogenic adaptive processes during pregnancy with proven altered gene potential, can serve as a biological marker for the mother's genotype and an increased risk of genetic predisposition to metabolic and cardiovascular diseases development after delivery.

Вагітність – це унікальна складна система, що включає адаптаційні механізми материнського організму до чужорідного організму плода, які забезпечуються молекулярною та генетичною будовою, створенням тимчасового органа – плаценти – та взаємодією сигналів між матір'ю та плодом для повноцінного забезпечення їхніх потреб. Добре налагоджений контакт на ранніх стадіях вагітності має вирішальне значення для виношування та народження. Відомо, що у процесі диференціації трофобласта та плацентації відбувається створення прямого контакту між хоріоном плода та материнським кровотоком. Під час імплантації екстраембріональні трофобластні клітини швидко проліферують і диференціюються на два шари: внутрішній цитотрофобласт і зовнішній синцитіотрофобласт. Із зовнішнього шару утворюються ворсини трофобласта з зовнішньою оболонкою – хоріоном, які при контакті зі слизовою матки розростаються та руйнують її. Ворсинчастий трофобласт формує основний материнсько-плодовий обмінний майданчик. З розвитком вагітності зростає поверхня розгалуженої плацентарної хоріонічної ворсинки, яка перебуває в безпосередньому контакті з материнською кров'ю, що забезпечує харчування, газообмін та обмін речовинами для компенсування потреб плода, які збільшуються. Диференціація трофобласта – чітко регульований процес, і при порушенні механізмів регуляції розвивається плацентарна дисфункція та розлади, що пов'язані з нею [1,2]. Деякі зрушення можуть зберігатися після пологів, негативно впливати на віддалений стан матері, викликаючи серцево-судинні, аутоімунні захворювання, метаболічний синдром [3].

Рецептори активації проліферації пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) – група ядерних рецепторних білків, що діють як фактори транскрипції та регулюють експресію генів, які залучені у процеси диференціації та проліферації клітин, гомеостазу енергії, катаболізму жирних кислот та адипогенезу. Сімейство PPAR ядерних рецепторів складається з трьох ізотипів:  $\alpha$ -,  $\beta$  і  $\gamma$ . Відомо, що у плаценті експресуються всі три ізотипи, але, за результатами експериментальних досліджень, PPAR- $\gamma$  виявляється в основному на клітинах трофобласта та відіграє ключову роль у його диференціюванні та інвазії [4]. PPAR- $\gamma$  регулює біоак-

тивність інсуліноподібного фактора росту-2 (insulin like growth factor 2, IGF2), який є, згідно з дослідженнями H. Zeisler et al., промоутером інвазії трофобласта, і під час блокування IGF2 сповільнюється утворення судинної сітки плаценти [5]. Peeters L. et al. продемонстрували, що PPAR- $\gamma$  активує експресію хоріонічного гонадотропіну (human chorionic gonadotropin, hCG) і продукцію фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), який відіграє провідну роль у розвитку судин плаценти: контролює всі стадії ангіогенезу, бере участь у формуванні первинних судин, а також підвищує життєздатність ендотеліальних клітин, захищаючи їх від апоптозу, та блокує активність фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) [6]. Fournier et al. також доводять вагомий внесок PPAR- $\gamma$  у процеси імплантації, плацентації та розвитку ембріона [7]. З іншої боку, роль системи PPARs активно вивчають у контексті енергетично-баланс-асоційованих станів, що супроводжуються змінами складу тіла та метаболічним стресом, одним із них є вагітність. PPAR- $\gamma$  – регулятор мережі генів, які контролюють різноманітні гомеостатичні процеси при нормальній вагітності, що включають запалення, адипогенез, ліпідний обмін, гомеостаз глюкози та резистентність до інсуліну [8,9].

Мутація, що виявлена на В екзоні NH<sub>2</sub>-терміналу PPAR- $\gamma$  гена, заміщення проліну аланіном у позиції 12 амінокислотної послідовності ізоформи PPAR- $\gamma$ 2, викликає зниження здатності PPAR- $\gamma$  Pro12Ala зв'язуватися з промоторами генів-мішеней, які він активує [9]. У фаховій літературі є дані про наявність асоціації між PPAR- $\gamma$  Pro12Ala поліморфізмом та ускладненнями вагітності: передчасними пологами та затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода [10], гестаційним діабетом [11], пreeклямпсією [12]. Проте результати є суперечливими й різняться в різних популяціях. Так, у вагітних жінок у фінській популяції дослідники не встановили зв'язок між цим поліморфізмом і пreeклямпсією або тяжкістю пreeклямпсії [13]. Stuebe A. M. et al. [14], Chavan N. R. et al. [15] довели асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$  з гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ) у вагітних із прегравідарним ожирінням. Коларо M.A. et al. [16] констатують позитивний зв'язок збільшення маси тіла під час вагітності в Ala носіїв на тлі високоенергетич-

ної дієти. Дубоссарська З. М. і Дука Ю. М. [17] показали вірогідну кореляцію між Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR- $\gamma$  і збільшенням концентрації глікозильованого гемоглобіну у вагітних із надлишковою масою тіла.

Отже, можна припустити: такі різнобічні висновки пов'язані із залученням у дослідження осіб різного віку, расової належності, стилю життя, наявністю таких супутніх захворювань, як ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, з чим погоджуються інші науковці [18]. На нашу думку, вивчення поширення PPAR- $\gamma$  поліморфізму Pro12Ala серед населення України є перспективним, оскільки може допомогти висвітлити механізми реалізації спадкової схильності до акушерських ускладнень для прогнозування ризику їх виникнення.

## Мета роботи

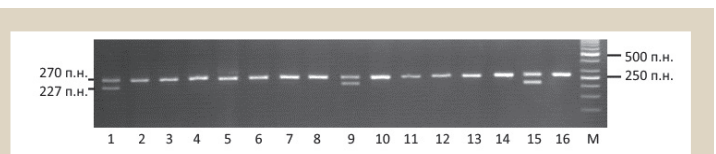
Вивчити асоціацію Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$  із ризиком розвитку акушерських ускладнень.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження включили 97 вагітних жінок, які перебували під спостереженням протягом вагітності та 1 року після пологів у жіночих консультаціях і в міському клінічному перинатальному центрі Івано-Франківська. Критерії включення пацієнток у дослідження: вік 18 років і старше, нормальна прегравідарна маса тіла, одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, відсутність тяжких екстрагенітальних захворювань, письмова згода пацієнтки. Критерії виключення з групи: вік до 18 років, недостатня або надлишкова маса тіла до вагітності, багатоплідна вагітність, вагітні, в яких відбулися пологи до 37 тижнів, наявність тяжких хронічних соматичних захворювань, ожиріння та цукрового діабету. Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 93/16 від 01.12.2016 р.).

Середній вік пацієнток на момент залучення в обстеження становив  $27,8 \pm 3,1$  року (95 % CI 27,4–28,2). Уперше народжували 59 (60,8 %) жінок, повторні пологи мали 38 (39,2 %) жінок. Маса тіла до вагітності в середньому становила  $55,2 \pm 4,8$  кг (95 % CI 54,4–56,0), середній зріст –  $165,1 \pm 5,2$  см (95 % CI 164,3–165,9), індекс маси тіла (ІМТ)  $20,3 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup> (95 % CI 20,1–20,5), що відповідало рекомендованій масі тіла згідно з рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) у США (2009) [19] і наказу МОЗ України № 417 (2011) (ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) [20], 84 (86,6 %) пацієнтки були у шлюбі, 13 (13,4 %) – одначки. Половина жінок (52,6 %) мали вищу освіту; 41,2 % – середню, 6,2 % пацієнток не мали середньої освіти. Більшість жінок (66,5 %) не палили до вагітності, 24 (24,7 %) кинули палити під час вагітності, а 9 (9,3 %) продовжували палити протягом усього гестаційного періоду. Рекомендоване ГЗМТ діагностували у 33 (34,0 %), недостатнє – в 19 (19,6 %), а надлишкове – в 45 (46,4 %) пацієнток.

Антропометрію виконали під час першого відвідування лікаря в  $9,8 \pm 1,4$  тижня (95 % CI 9,6–10,1), у 22–24 тижні перед пологами та через 12 місяців після пологів. Масу тіла пацієнток визначали на електронних вагах, вимірювання зросту здійснювали за допомогою ростоміру



**Рис. 1.** Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів гена PPAR $\gamma$  (Pro12Ala). Зразки 1, 9, 15 – генотип Pro/Ala, зразки 2–8, 10–14, 16 – генотип Pro/Pro; зразок 17 – маркер молекулярної ваги.

з точністю до 1 см. ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрата зросту (м<sup>2</sup>). Інформацію про масу тіла жінок до вагітності отримували під час опитування пацієнток і з медичної документації. ГЗМТ оцінювали загалом за вагітність шляхом вирахування різниці між показниками ваги перед пологами та вихідної. Результати порівнювали з рекомендованим збільшенням ваги під час вагітності для жінок із нормальним прегравідарним ІМТ – 11,5–16,0 кг, за рекомендаціями Інституту медицини (ІОМ) США (2009) і наказу МОЗ України № 417 (2011) [19,20]. Післяпологову затримку редуції ваги (ЗРВ) оцінювали як різницю між вагою через 1 рік після пологів і маси тіла до вагітності.

Діагностику складу тіла – відсоток жиркової маси тіла (ЖМТ) здійснили на підставі методики спектральної біоімпедансометрії за допомогою біоімпедансного аналізатора «Діамант-АІСТ», що з'єднаний із комп'ютером, та пакета прикладних програм [21].

Дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$  виконали у ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи «inpuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena AG, ФРН), використовуючи центрифужні фільтри. Для визначення поліморфних варіантів генів PPAR $\gamma$  (Pro12Ala) rs 1801282 використовували модифіковані протоколи із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДФ) [22]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів PPAR $\gamma$  гідролітично розщеплювали за допомогою ендонуклеаз рестрикції BstUI та Alw261 (BsmAI) («Thermo Scientific», США). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували у 2 % агарозному гелі, а рестрикційних фрагментів PPAR $\gamma$  (Pro12Ala) – у 3 % агарозному гелі (агароза фірми «Clever Scientific», Велика Британія) із додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією у транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran (рис. 1). Амплікони ділянки гена PPAR $\gamma$  підлягали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'...CG↓CG...3', унаслідок чого утворювалися рестрикти молекулярною вагою 227 п.н. і 43 п.н. (генотип Ala/Ala).

Ведення вагітності з рекомендаціями щодо харчування та фізичної активності відбувалося згідно з чинними національними нормативними документами [20].

Цифровий матеріал, що одержали, опрацювали статистично з використанням пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel. Вирахували середню арифметичну величину (M), середнє стандартне відхи-

Таблиця 1. Розподіл Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у вагітних жінок із різним ГЗМТ (M ± m), (n = 97)

| Генотип гена PPAR-γ | Нормальне ГЗМТ, n = 33                     | Недостатнє ГЗМТ, n = 19   | Надлишкове ГЗМТ, n = 45   |
|---------------------|--|---|---|
| Pro/Pro, n          | 28 (84,8 ± 6,2 %)                          | 14 (73,7 ± 10,1 %)<br>p <sub>2</sub> > 0,05                         | 27 (60,0 ± 7,3 %)<br>p <sub>2</sub> < 0,05                          |
| Ala носії, n        | 5 (15,2 ± 6,2 %)<br>p <sub>1</sub> < 0,001 | 5 (26,3 ± 10,1 %)<br>p <sub>1</sub> < 0,01<br>p <sub>2</sub> > 0,05 | 18 (40,0 ± 7,3 %)<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>2</sub> < 0,05 |

p<sub>1</sub>: порівняно з жінками, які є носіями Pro/Pro генотипу; p<sub>2</sub>: порівняно з жінками, які є носіями Pro та Ala – алелів із нормальним ГЗМТ.

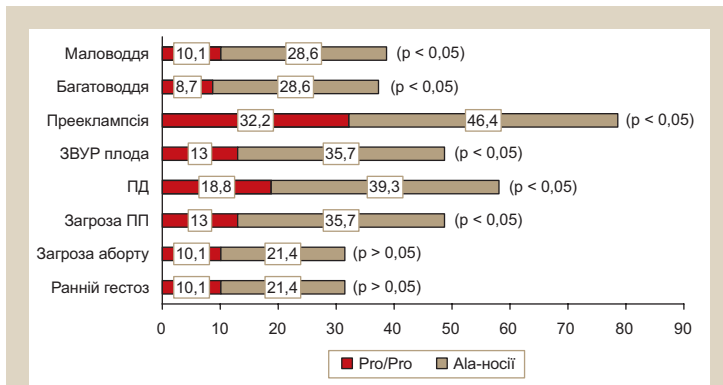


Рис. 2. Частота акушерських ускладнень у вагітних жінок залежно від PPAR-γ генотипів, %.

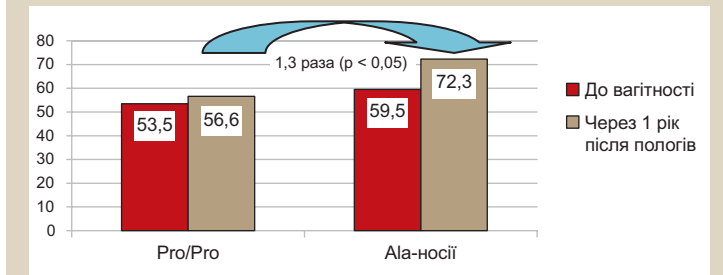


Рис. 3. Маса тіла жінок до вагітності та через 1 рік після пологів залежно від PPAR-γ генотипів, %.

лення (m), кореляційний зв'язок (r), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Для аналізу асоціації поліморфізму гена PPAR-γ із ризиком розвитку акушерських ускладнень розраховували відношення шансів (Odds Ratio (OR)) із 95 % довірчим інтервалом (Confidence interval (CI)), різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при p < 0,05.

### Результати

Здійснюючи молекулярно-генетичне дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ, встановили наявність Pro/Pro-генотипу у 69 (71 %), Pro/Ala – генотипу у 26 (27 %), Ala/Ala – генотипу у 2 (2 %) вагітних. Враховуючи дуже малу кількість Ala/Ala гомозиготних осіб (n = 2), для забезпечення адекватної статистичної сили об'єднали жінок із поліморфізмом Pro/Ala і Ala/Ala в одну групу – носії Ala алеля – 28 (29 %). Встановлена частота варіанта Ala12-носіїв 0,28 перебувала в межах характерних для європейської популяції [23].

Не виявили вірогідну різницю між сімейним статусом, освітою, палінням у вагітних із гомозиготним Pro-генотипом і носіями Ala поліморфізму гена PPAR-γ (p > 0,05). Вивчаючи асоціації між цим поліморфізмом

та акушерськими ускладненнями, отримали такі результати: збільшення маси тіла під час вагітності у вагітних із Pro/Pro-генотипом становило 12,1 ± 2,6 кг (95 % CI 11,1–13,1), в Ala12-носіїв 19,5 ± 2,7 кг (95 % CI 17,8–21,2). У жінок з Ala поліморфізмом гена PPAR-γ ГЗМТ статистично вірогідно в 1,6 раза більше порівняно з Pro/Pro генотипом (p < 0,05). Розподіл генотипів поліморфізму гена PPAR-γ у вагітних жінок із різним ГЗМТ наведений у таблиці 1.

Не встановили вірогідну різницю між частотою гомозиготних носіїв Pro-алеля та носіїв Ala-алеля серед вагітних із нормальним і недостатнім ГЗМТ (p > 0,05): вірогідна більшість – представниці Pro/Pro генотипу (p < 0,01). Але серед жінок із надлишковим збільшенням ваги діагностували вірогідне збільшення у 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3, p < 0,05) носіїв Ala12 алеля щодо вагітних із рекомендованим ГЗМТ, а також утрату статистичної вірогідності між особами з Pro/Pro-генотипом і носіями Ala поліморфізму гена PPAR-γ (p > 0,05).

Здійснене дослідження показало, що в жінок із нормальною прегравідарною масою тіла ГЗМТ прямо пропорційне збільшенню відсотка ЖМТ (r = 0,87 (p < 0,01)). У вагітних із Pro/Pro генотипом відсоток ЖМТ у третьому триместрі становив 24,5 ± 3,0 (95 % CI 23,2–25,8), а в носіїв Ala-алеля – 32,9 ± 3,0 (95 % CI 31,0–34,8). Отже, PPAR-γ Ala12-носії мали в 1,3 раза вірогідно більший відсоток ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля (p < 0,05).

Не виявили вірогідний зв'язок між цим поліморфізмом і частотою раннього гестозу та загрози невиношування вагітності в першому триместрі вагітності (p > 0,05) (рис. 2). Однак підтвердили вірогідно вищий ризик гестаційних ускладнень у другому та третьому триместрах, що пов'язаний із розвитком і функцією плаценти. Так, у жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ зростає ризик загрози передчасних пологів (ПП) у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, p < 0,05), плацентарної дисфункції (ПД) – у 2,1 раза (OR 3,6; 95 % CI 1,4–9,4, p < 0,05), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода – у 2,7 раза (OR 3,7; 95 % CI 1,3–10,5, p < 0,05), преєклампсії – у 2,0 раза (OR 2,9; 95 % CI 1,1–7,2, p < 0,05), багатоводдя – у 3,3 раза (OR 4,2; 95 % CI 1,3–13,5, p < 0,05), маловоддя – у 2,8 раза (OR 3,5; 95 % CI 1,1–11,0, p < 0,05) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

Встановили, що в жінок із Pro12Ala поліморфізмом гена PPAR-γ через 1 рік після пологів вага становила 72,3 ± 5,1 кг (95 % CI 69,6–75,0), ІМТ – 24,5 ± 1,8 кг/м<sup>2</sup> (95 % CI 23,9–25,0), а у носіїв Pro/Pro генотипу відповідно вага була 56,6 ± 4,5 кг (95 % CI 55,3–57,9), а ІМТ – 19,9 ± 1,1 кг/м<sup>2</sup> (95 % CI 19,7–20,1). Отже, пацієнтки з Ala12-алелем вірогідно мали в 1,3 раза більшу масу тіла та в 1,2 раза більший ІМТ порівняно з особами з

Pro/Pro генотипом (в обидвох випадках  $p < 0,05$ ) (рис. 3). Середня післяпологова затримка редукції ваги (ЗРВ) в нашому дослідженні становила  $6,0 \pm 3,8$  кг (95 % CI 4,7–7,3). ЗРВ у Ala12-носіїв була в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ) вірогідно більша порівняно з гомозиготними Pro-носіями (відповідно  $12,8 \pm 3,7$  кг (95 % CI 10,2–15,4) і  $3,3 \pm 3,1$  кг (95 % CI 2,3–4,3)). Через 1 рік після пологів серед жінок з PPAR-γ Pro12Ala поліморфізмом 60,7 % мали зайву вагу, а серед гомозиготних Pro-носіїв – 33,3 %. Дійшли до висновку, що наявність Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ вірогідно збільшує ризик післяпологової ЗРВ у 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7,  $p < 0,05$ ) порівняно з PPAR-γ Pro/Pro генотипом.

## Обговорення

Вагітність – це динамічний процес, протягом якого відбуваються виражені анатомічні, фізіологічні та метаболічні зміни в організмі жінки та плода. Плацента є унікальним органом, що дає можливість матері адаптуватися до нового імунологічного, метаболічного, ангіогенного середовища, що викликане вагітністю [24,25]. Нормальна вагітність супроводжується змінами у вуглеводному та жировому метаболізмі, але дисрегуляція призводить до розвитку ускладнень вагітності, як-от надмірна вага та прееклампсія. Нині однією з провідних фізіологічних систем, дія якої спрямована на підтримку метаболічної регуляції, вважають γ-рецептори активації проліферації пероксисом, а Pro12Ala поліморфізм гена PPAR-γ є одним із найчастіше досліджуваних генетичних варіантів, асоційованих із ліпідним і вуглеводним обміном [9,26].

У нашому дослідженні довели статистично вірогідну асоціацію між PPAR-γ Pro12Ala поліморфізмом і збільшенням маси тіла під час вагітності. Серед жінок, які є носіями Ala12 алеля гена PPAR-γ, ГЗМТ статистично вірогідно в 1,6 раза було більше порівняно з Pro/Pro генотипом ( $p < 0,05$ ). Ризик надлишкової надбавки ваги у жінок PPAR-γ Ala12-носіїв зростає у 2,6 раза (OR 3,2; 95 % CI 1,1–9,3,  $p < 0,05$ ) порівняно з вагітними, гомозиготними носіями Pro-алеля. Svensson H. et al. під час морфологічного дослідження адипоцитів у жінок протягом вагітності продемонстрували, що рівномірне збільшення жирової маси в першій половині вагітності відбувається внаслідок гіпертрофії жирових клітин, посиленого синтезу жирів, зниження ліполізу, що проявляється збільшенням жирового депо. В пізні терміни вагітності зростає ліполітична активність, перехід жирних кислот і глюкози через плаценту до плода, в якого в цей час відбувається інтенсивний ріст і збільшення жирових відкладень, та, відповідно, поступовим їхнім зниженням в організмі матері [27]. Довели, що PPAR-γ Ala12-носії мали в 1,3 раза вірогідно більший відсоток ЖМТ порівняно з гомозиготними носіями Pro-алеля ( $p < 0,05$ ). Знижена транскрипційна активність PPAR-γ в Ala-носіїв викликає ефективну супресію ліполізу в жировій тканині та поліпшує інсуліностимулюючу утилізацію глюкози в м'язах. Антиліполітична дія інсуліну зміщує баланс між ліполізом і ліпогенезом у бік ліпогенезу, що призводить до накопичення тригліцеридів і надлишкового збільшення ваги. Mansoor A. et al. також дотримуються думки щодо вищого ІМТ за наявності Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ за результатами метааналізу [28].

За результатами здійсненого дослідження, через 1 рік після пологів пацієнтки з Ala12-алелем вірогідно мали в 1,3 раза більшу вагу ( $p < 0,05$ ) і в 1,2 раза більший ІМТ ( $p < 0,05$ ) порівняно з особами, гомозиготними носіями Pro-алеля. Отже, наявність Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ вірогідно збільшувала ризик післяпологової затримки редукції ваги в 1,8 раза (OR 3,1; 95 % CI 1,3–7,7,  $p < 0,05$ ) порівняно з PPAR-γ Pro/Pro генотипом. Дійшли до висновку, що асоційований із ліпідним і вуглеводним обміном Pro12Ala поліморфізм гена PPAR-γ має не тільки прямий вплив на збільшення маси тіла під час вагітності, але й на надмірне ГЗМТ, а також може бути маркером генотипу матері та генетичної схильності до розвитку метаболічних захворювань після пологів.

Нині розрізняють два етапи механізму розвитку плацентарної дисфункції. Початкова стадія ініціюється порушенням інвазії трофобласта й спотворенням ремоделюванням маткових судин. Другий етап постулюється результатом циркуляційних факторів, що потрапляють у кровоплин унаслідок ішемії плаценти та стимулюють запальну активацію ендотеліальних клітин судин матері. Клінічна маніфестація плацентарної дисфункції у вигляді прееклампсії, ЗВУР плода, передчасних пологів проявляється у другому та третьому триместрах, але запальні та ангіогенні біомаркери в сироватці крові в таких жінок виявляють уже в першому триместрі. Підвищені концентрації VEGF, TNFα і знижені концентрації IGF2, hCG у крові матері передують клінічним проявам [5,29,30]. Враховуючи те, що PPAR-γ система відіграє ключову роль у регуляції цих процесів, зниження транскрипційної активності гена PPAR-γ за наявності алеля 12Ala є ініціатором каскаду патологічних процесів, які призводять до плацентарної дисфункції. У нашому дослідженні встановлено вірогідний вищий ризик виникнення гестаційних ускладнень, котрі пов'язані з розвитком і функцією плаценти, у жінок із PPAR-γ Pro12Ala поліморфізмом порівняно з гомозиготними Pro-носіями ( $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. Доведена асоціація між PPAR-γ Pro12Ala поліморфізмом і гестаційними ускладненнями. У вагітних з Ala12-алелем зростає ризик надлишкової надбавки ваги під час вагітності у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з рекомендованим ГЗМТ, затримки редукції ваги після пологів в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), ризик загрози передчасних пологів у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), плацентарної дисфункції у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), ЗВУР плоду в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), прееклампсії у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), багатоводдя у 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), маловоддя у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з гомозиготними Pro-носіями.

2. Зрив метаболічних та ангіогенних адаптаційних процесів під час вагітності на тлі доведеного зміненого генного потенціалу може бути біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних та кардіо-васкулярних захворювань після пологів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ролі асоціації генних поліморфізмів ендотеліальної дисфункції (eNOS Glu298Asp) з ризиком виникнення гестаційних ускладнень.

**Подяка**

Автор статті висловлює вдячність колективу ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна за допомогу у здійсненні молекулярно-генетичного дослідження.

**Фінансування**

Робота є фрагментом комплексної НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (№ держреєстрації 0114U004747).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2019

**Відомості про автора:**

Остафійчук С. О., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8301-814X

**Сведения об авторе:**

Остафийчук С. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

**Information about author:**

Ostafichuk S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia / L. Ji, et al. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013. Vol. 34. Issue 5. P. 981–1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008
- [2] Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler et al. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374. Issue 1. P. 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
- [3] The feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health / V. L. Clifton et al. *Placenta*. 2012. №33. Suppl: S37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.005
- [4] Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor-g in the pathogenesis of preeclampsia / F. P. McCarthy et al. *Hypertension*. 2011. №58. P. 882–887. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179440
- [5] The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting: sFlt-1/PlGF ratio to rule out pre-eclampsia. / H. Zeisler et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 53. Issue 3. doi: 10.1002/uog.19178
- [6] PPARgamma represses VEGF expression in human endometrial cells: implications for uterine angiogenesis / L. L. Peeters et al. *Angiogenesis*. 2005. Vol. 8. Issue 4. P. 373–379. doi: 10.1007/s10456-005-9027-4
- [7] Fournier T. PPARg and human trophoblast differentiation / T. Fournier. *J Reprod Immunol*. 2011. Vol. 90. Issue 1. P. 41–49. doi: 10.1016/j.jri.2011.05.003
- [8] Kadam L., Kohan-Ghadri R., Drewlo H.S. The balancing act – PPAR-c's roles at the maternal-fetal interface. *Syst Biol Reprod Med*. 2015. Vol. 61. Issue 2. P. 65–71. doi: 10.3109/19396368.2014.991881
- [9] Corrales P., Vidal-Puig A., Medina-Gómez G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19. Issue 7. P. 2124. doi: 10.3390/ijms19072124
- [10] PPAR-g – a possible drug target for complicated pregnancies / F. P. McCarthy et al. *British Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 168. Issue 5. P. 1074–1085. doi: 10.1111/bph.12069
- [11] Gao Y., She R., Sha W. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activator receptor expression in a Chinese population. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 69. P. 113928–113937. doi: 10.18632/oncotarget.23043

- [12] Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia / F. P. McCarthy et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 58. Issue 2. P. 280–286. doi: 110.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172627
- [13] Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-g gene in women with preeclampsia / J. Laasanen et al. *Early Human Development*. 2002. Vol. 69. Issue 1–2. P. 77–82. doi: 10.1016/S0378-3782(02)00069-5
- [14] Obesity and diabetes genetic variants associated with gestational weight gain / A. M. Stuebe et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 203. Issue 3. P. 283–300. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.069
- [15] 603: PPARG expression varies with excess gestational weight gain (GWG) in pregnancy: An important target in developmental programming / N. R. Chavan et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement*. 2018. Vol. 218. Issue 1. P. 360. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.131
- [16] Kolapo M. A., Emily J. A., Shawn S. D. Excessive gestational calorie intake in sows regulates early postnatal adipose tissue development in the offspring. *BMC Nutrition*. 2016. Vol. 2. P. 29. doi: 10.1186/s40795-016-0069-3
- [17] Дубоссарська З. М., Дука Ю. М. Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням. *Здоров'я жінки*. 2014. №9(95). 113–115.
- [18] Becer E. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-g2 gene on lipid profile and gene of lipid and adipokines levels in obese subjects. *BJMG*. 2017. Vol. 20. Issue 1. P. 71–80. doi: 10.1515/bjmg-2017-0007
- [19] IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines / Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families, ed. K. M. Rasmussen, A. L. Yaktine. Washington, D.C.: The National Academies Press. 2009.
- [20] Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Методичні рекомендації щодо організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 р. №417. Київ, 2011.
- [21] Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis / A. S. Staelens et al. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016. Vol. 204. P. 69–73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502
- [22] Genetic variants of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  are associated with gastric cancer / C. Jeon et al. *Dig Dis Sci*. 2013. Vol. 58. Issue 10. P. 2881–2887. doi: 10.1007/s10620-013-2770-2
- [23] Meirhaeghe A., Amouyel P. Impact of genetic variation of PPAR gamma in humans. *Mol Genet Metab*. 2004. Vol. 83. Issue 1–2. P. 93–102. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.08.014
- [24] The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies / C. A. Zera et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 211. Issue 3. P. 247.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.020
- [25] Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa / Y. Baumfeld et al. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 56. Issue 3. P. 331–335.
- [26] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Modulates Late-Pregnancy Homeostatic Metabolic Adaptations / Y. Vivas et al. *Mol Med*. 2016. Vol. 22. P. 724–736. doi: 10.2119/molmed.2015.00262
- [27] Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance / H. Svensson et al. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016. Vol. 44. Issue 4. P. 646–653. doi: 10.1038/ijo.2015.232
- [28] Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mansoori et al. *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 67. Issue 2. P. 104–118. doi: 10.1159/000439285
- [29] ANGPTL4 mediates the protective role of PPAR activators in the pathogenesis of preeclampsia / L. Liu et al. *Cell Death Dis*. 2017. Vol. 8. Issue 9. P. 3054. doi: 10.1038/cddis.2017.419
- [30] Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars Nephrology*. 2017. Vol. 37. Issue 4. P. 386–397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

**References**

- [1] Ji, L., Brkić, J., Liu, M., Fu, G., Peng, C., & Wang, Y. L. (2013). Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(5), 981–1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008
- [2] Zeisler, H., Llorca, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., et al. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*, 374(1), 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
- [3] Clifton, V. L., Stark, M. J., Osei-Kumah, A., & Hodyl, N. A. (2012). Review: The feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health. *Placenta*, 33, Suppl: S37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.005



- [4] McCarthy, F. P., Drewlo, S., English, F. A., Kingdom, J., Johns, E. J., Kenny, L. C., & Walsh, S. K. (2011). Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension*, 58(5), 882–887. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179440
- [5] Zeisler, H., Llorca, E., Chantraine, F. J., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., et al. (2018). The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting: sFlt-1/PlGF ratio to rule out pre-eclampsia. *Ultras Obstet Gynecol*, 53(3). doi: 10.1002/uog.19178
- [6] Peeters, L. L., Vigne, J. L., Tee, M. K., Zhao, D., Waite, L. L., & Taylor, R. N. (2005). PPAR $\gamma$  represses VEGF expression in human endometrial cells: implications for uterine angiogenesis. *Angiogenesis*, 8(4), 373–379. doi: 10.1007/s10456-005-9027-4
- [7] Fournier, T., Guibourdenche, J., Handschuh, K., Tsatsaris, V., Rauwel, B., Davrinche, C., & Evain-Brion, D. (2011). PPAR $\gamma$  and human trophoblast differentiation. *J Reprod Immunol*, 90(1), 41–49. doi: 10.1016/j.jri.2011.05.003
- [8] Kadam, L., Kohan-Ghadri, R., & Drewlo, H. S. (2015). The balancing act – PPAR- $\gamma$ 's roles at the maternal-fetal interface. *Syst Biol Reprod Med*, 61(2), 65–71. doi: 10.3109/19396368.2014.991881
- [9] Corrales, P., Vidal-Puig, A., & Medina-Gómez, G. (2018). PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci*, 19(7), 2124. doi: 10.3390/ijms19072124
- [10] McCarthy, F. P., Delany, A. C., Kenny, L. C., & Walsh, S. K. (2013). PPAR- $\gamma$  – a possible drug target for complicated pregnancies. *Br J Pharmacol*, 168(5), 1074–1085. doi: 10.1111/bph.12069
- [11] Gao, Y., She, R., & Sha, W. (2017). Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activated receptor expression in a Chinese population. *Oncotarget*, 8(69), 113928–113937. doi: 10.18632/oncotarget.23043
- [12] McCarthy, F. P., Drewlo, S., Kingdom, J., Johns, E. J., Walsh, S. K., & Kenny, L. C. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$  as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia. *Hypertension*, 58(2), 280–286. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172627
- [13] Laasanen, J., Heinonen, S., Hiltunen, M., Mannermaa, A., & Laakso, M. (2002). Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene in women with preeclampsia. *Early Hum Develop*, 69(1-2), 77–82. doi: 10.1016/S0378-3782(02)00069-5
- [14] Stuebe, A. M., Lyon, H., Herring, A. H., Ghosh, J., Wise, A., North, K. E., & Siega-Riz, A. M. (2010). Obesity and diabetes genetic variants associated with gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol*, 203(3). doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.069
- [15] Chavan, N. R., 603: PPAR $\gamma$  expression varies with excess gestational weight gain (GWG) in pregnancy: An important target in developmental programming. *Am J Obstet Gynecol Suppl*, 218 (1), 360. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.131
- [16] Kolapo, M. A., Emily, J. A., & Shawn, S. D. (2016). Excessive gestational calorie intake in sows regulates early postnatal adipose tissue development in the offspring. *BMC Nutrition*, 2, 29. doi: 10.1186/s40795-016-0069-3
- [17] Dubossarskaya, Z. M. & Duka Y. M. (2014). Kharakterystyka pokaznykh vuhlevodnoho obminu u vahitnykh z ozhyrinniam [The characteristic of indicators of the carbohydrate exchange at pregnant women with obesity]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 9(95), 113–115. [in Ukrainian].
- [18] Becer, E., & Çirakoğlu, A. (2017). Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene on lipid profile and gene of lipid and adipokines levels in obese subjects. *BJMG*, 20(1), 71–80. doi: 10.1515/bjmg-2017-0007
- [19] Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families (2009). *IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, D. C.: The National Academies Press.
- [20] (2011) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Metodychni rekomendatsii shchodo orhanizatsii ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy» vid 15.07.2011 r. №417 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Methodological recommendations for the organization of ambulatory obstetric and gynecological care » from July 15, 2011 №417]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [21] Staelens, A. S., Vonck, S., Molenberghs, G., Malbrain, M. L., & Gyselaers, W. (2016). Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *The European J of Obstet & Gynecol and Reprod Biol*, 204, 69–73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502
- [22] Jeon, C., Chang, S. C., Mu, L., Zhao, J., Rao, J. Y., Lu, Q. Y., & Zhang, Z. F. (2013). Genetic variants of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  are associated with gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 58(10), 2881–2887. doi: 10.1007/s10620-013-2770-2
- [23] Meirhaeghe, A., & Amouyel, P. (2004). Impact of genetic variation of PPAR  $\gamma$  in humans. *Mol Genet Metab*, 83(1–2), 93–102. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.08.014
- [24] Zera, C. A., Seely, E. W., Wilkins-Haug, L. E., Lim, K. H., Parry, S. I., & McElrath, T. F. (2014). The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 211(3), 247.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.020
- [25] Baumfeld, Y., Herskovitz, R., Niv, Z. B., Mastrolia, S. A., & Weintraub, A. Y. (2017). Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56(3), 331–335. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.012
- [26] Vivas, Y., Díez-Hochleitner, M., Izquierdo-Lahuerta, A., Corrales, P., Horrillo, D., Velasco, I., et al. (2016). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Modulates Late-Pregnancy Homeostatic Metabolic Adaptations. *Mol Med*, 22, 724–736. doi: 10.2119/molmed.2015.00262
- [27] Svensson, H., Wetterling, L., Bosaeus, M., Odén, B., Odén, A., Jennische, E., et al. (2016). Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance. *Int. J. Obes. (Lond)*, 40(4), 646–653. doi: 10.1038/ijo.2015.232
- [28] Mansoori, A., Amini, M., Kolaheer, F., & Seyedrezazadeh, E. (2015). Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*, 67(2), 104–118. doi: 10.1159/000439285
- [29] Liu, L., Zhuang, X., Jiang, M., Guan, F., Fu, Q., & Lin, J. (2017). ANGPTL4 mediates the protective role of PPAR activators in the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Death Dis*, 8(9), e3054. doi: 10.1038/cddis.2017.419
- [30] Jim, B., & Karumanchi, S. A. (2017). Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars Nephrology*, 37(4), 386–397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

## Взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК та особливостями клінічного перебігу функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одди в дітей

О. Є. Абатуров\*<sup>A,C,E,F</sup>, В. Л. Бабиц<sup>A-D</sup>

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я 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:

жовчних шляхів дискінезія, дисфункція сфінктера Одди, епігенез генетичний, мікро-РНК, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 638–644

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179434

\*E-mail: alexabaturov@i.ua

**Мета роботи** – встановити взаємозв'язок між рівнями експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3p та анамnestичними, клініко-параклінічними параметрами функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одди (ФР ЖМ і СФО) в дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежили 50 дітей із ФР ЖМ і СФО віком від 4 до 14 років. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових дітей аналогічного віку. Всім дітям, крім загальноклінічного обстеження, здійснили молекулярно-генетичне дослідження з визначенням рівня експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3p у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією згідно з протоколом TaqMan Gene Expression Assays. Проаналізували 140 клініко-лабораторних та інструментально-діагностичних показників 50 пацієнтів із верифікованими ФР ЖМ і СФО за допомогою кореляційного аналізу.

**Результати.** Виявили асоціацію рівня експресії мікро-РНК-378f із сімейною спадковістю щодо захворювань біліарного тракту: ФР ЖМ і СФО в матерів ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) і сестер ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) пацієнтів. Позитивний зв'язок зареєстрували між рівнями експресії мікро-РНК-378f і мікро-РНК-4311 та ФР ЖМ і СФО в родичів за материнською лінією ( $r = +0,35$  і  $r = +0,32$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Встановили асоціацію рівнів експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3p та обтяженого алергологічного анамнезу дітей із ФР ЖМ і СФО ( $r = +0,41$ ;  $r = +0,37$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Аналіз кореляційної діаграми показав, що рівень експресії мікро-РНК-4714-3p позитивно корелював зі зниженням скоротливості жовчного міхура ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановили вірогідні кореляції рівнів експресії мікро-РНК-378f і мікро-РНК-4311 із сімейною агрегацією патології біліарного тракту в родовах дітей із ФР ЖМ і СФО. Обтяжений алергологічний анамнез асоціюється з рівнями експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3p в обстежених дітей. Виявили асоціацію між рівнями експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3p і клінічними проявами больового абдомінального, диспептичного та астеновегетативного синдромів ФР ЖМ і СФО в дітей. Встановили, що зниження рівня експресії мікро-РНК-4714-3p асоційоване зі зниженням скоротливості жовчного міхура в дітей із ФР ЖМ і СФО.

### Ключевые слова:

желчных путей дискинезия, дисфункция сфинктера Одди, эпигенез генетический, микро-РНК, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 638–644

## Взаимосвязь между уровнем экспрессии микро-РНК и особенностями клинического течения функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей

А. Е. Абатуров, В. Л. Бабиц

**Цель работы** – установить взаимосвязь между уровнями экспрессии микро-РНК-378f, микро-РНК-4311, микро-РНК-4714-3p и анамnestическими, клинико-параклінічними параметрами функціональних расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (ФР ЖП и СФО) у детей.

**Материалы и методы.** Обследовали 50 детей с ФР ЖП и СФО в возрасте от 4 до 14 лет. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Всем детям кроме общеклинического обследования проведено молекулярно-генетическое исследование с определением уровня экспрессии микро-РНК-378f, микро-РНК-4311, микро-РНК-4714-3p в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией согласно с протоколом TaqMan Gene Expression Assays. Проанализированы 140 клинико-лабораторных и инструментально-диагностических показателей 50 пациентов с верифицированными ФР ЖП и СФО с помощью корреляционного анализа.

**Результаты.** Установлены ассоциации уровня экспрессии микро-РНК-378f с семейной наследственностью по заболеваниям билиарного тракта ФР ЖП и СФО у матерей ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) и сестер ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) пациентов. Положительная связь зарегистрирована между уровнями экспрессии микро-РНК-378f и микро-РНК-4311 и ФР ЖП и СФО у родственников по материнской линии ( $r = +0,35$  и  $r = +0,32$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Отмечены ассоциации уровней экспрессии микро-РНК-4311 и микро-РНК-4714-3p и отягощенного алергологического анамнеза детей с ФР ЖП и СФО ( $r = +0,41$ ;  $r = +0,37$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Анализ корреляционной диаграммы показал, что уровень экспрессии микро-РНК-4714-3p положительно коррелировал со снижением сократимости желчного пузыря ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Установлены достоверные корреляции уровней экспрессии микро-РНК-378f и микро-РНК-4311 с семейной агрегацией патологии билиарного тракта в родословных детей с ФР ЖП и СФО. Отягощенный алергологический анамнез ассоциируется с уровнями экспрессии микро-РНК-4311 и микро-РНК-4714-3p у обследованных детей. Установлены ассоциации между уровнями экспрессии микро-РНК-4311 и микро-РНК-4714-3p и клиническими проявлениями болевых абдомінального, диспептического и астеновегетативного синдромов ФР ЖП и СФО у детей. Отмечено, что снижение уровня экспрессии микро-РНК-4714-3p ассоциировано со снижением сократимости желчного пузыря у детей с ФР ЖП и СФО.

## Relationship between the expression level of microRNA and the features of clinical course of the gallbladder and Oddi's sphincter functional disorders in children

O. Ye. Abaturov, V. L. Babych

**The aim of the work** is to establish the relationship between the expression levels of microRNA-378f, microRNA-4311, microRNA-4714-3p and anamnestic, clinical and paraclinical parameters of functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter (FD GB and OS) in children.

**Materials and methods.** We examined 50 children with FD GB and OS aged from 4 to 14 years old. The control group included 20 healthy children of the same age. All the children, in addition to general clinical examination, underwent a molecular genetic study with the determination of the expression level of microRNA-378f, microRNA-4311, microRNA-4714-3p in blood serum by the method of real-time reverse transcription polymerase chain reaction according to TaqMan Gene Expression Assays protocol. In total, 140 clinical, laboratory and instrumental diagnostic indicators of 50 patients with verified FD GB and OS were analyzed using correlation analysis.

**Results.** Associations between the expression level of microRNA-378f and familial heredity of the biliary tract diseases with FD GB and OS in mothers ( $r = +0.27$ ;  $P < 0.05$ ) and sisters ( $r = +0.39$ ;  $P < 0.05$ ) of patients were identified. A positive correlation was registered between the expression levels of microRNA-378f and microRNA-4311 and FD GB and OS in maternal relatives ( $r = +0.35$  and  $r = +0.32$ , respectively;  $P < 0.05$ ). Associations between the expression levels of microRNA-4311 and microRNA-4714-3p and burdened allergic history in children with FD GB and OS ( $r = +0.41$ ;  $r = +0.37$ , respectively;  $P < 0.05$ ) were established. Analysis of the correlation diagram showed that the expression level of microRNA-4714-3p was positively correlated with a decrease in the gallbladder contractility ( $r = +0.36$ ;  $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Significant correlations between the expression levels of microRNA-378f and microRNA-4311 and familial aggregation of the biliary tract pathology in the pedigrees of children with FD GB and OS were established. It was determined that the burdened allergic history was associated with the expression levels of microRNA-4311 and microRNA-4714-3p in the examined children. Associations between the expression levels of microRNA-4311 and microRNA-4714-3p and clinical manifestations of abdominal pain syndrome, dyspeptic and asteno-vegetative syndromes of FD GB and OS in children were found. It was revealed that a decrease in the expression level of microRNA-4714-3p was associated with a decrease in the gallbladder contractility in children with FD GB and OS.

### Key words:

biliary dyskinesia, Oddi's sphincter dysfunction, genetic epigenesis, microRNA, children.

Zaporozhye  
medical journal

2019; 21 (5), 638–644

Науково-практичні дослідження останніх років свідчать про чималу поширеність функціональних гастроінтестинальних розладів як однієї з найбільш актуальних проблем сучасної дитячої гастроентерології [1,2]. Згідно з Римською класифікацією функціональних розладів травлення IV [3], функціональними розладами біліарної системи (ФРБС) у дітей є функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО), які, за офіційними даними, становлять 65–85 % від усіх захворювань біліарного тракту в дітей [4]. Актуальність проблеми функціональних розладів біліарної системи зумовлена поширеністю, недостатньою вивченістю основних патогенетичних ланок формування цієї патології, можливістю переходу в органічну патологію [2,5].

Доведено, що основним механізмом формування функціональних розладів біліарного тракту (ФРБТ) є порушення взаємодії вегетативної нервової системи та гуморального впливу секретину, холецистокініну, що зумовлює дисфункцію жовчного міхура, сфінктерів та виділення жовчі. Зміни вегетативної та гуморальної регуляції біліарного тракту, які зумовлені різними чинниками, призводять до порушення фізико-хімічних властивостей жовчі та моторики жовчовивідних шляхів. Функціонування біліарної системи регулюється епігенетичними механізмами, що впливають на гуморальну ланку формування функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді [2,6,7].

У результаті досліджень останніх років визначено роль неінвазивних високочутливих і специфічних маркерів у діагностиці захворювань біліарної системи [8–10]. До таких маркерів належать мікро-РНК (microRNA, miRNA, miR) – епігенетичні фактори регуляції генної експресії на посттранскрипційному рівні. Мікро-РНК – це малі некодувальні молекули РНК довжиною 21–23

нуклеотиди, які опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин і тканин [11–13]. Можливість використання мікро-РНК як діагностичних і прогностичних маркерів обґрунтована високим рівнем стабільності цих молекул у сироватці крові та інших біологічних середовищах [14]. Науковці довели асоціацію рівня експресії різних мікро-РНК із розвитком і прогресуванням таких захворювань біліарної системи, як первинний склерозивний холангіт, первинний біліарний холангіт, біліарна атрезія, полікістоз печінки, холангіокарцинома, фіброз печінки, первинний біліарний цироз печінки [8,15]. Однак не визначено роль зміни спектра експресії мікро-РНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

### Мета роботи

Встановлення взаємозв'язку між рівнями експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3p та анамнестичними, клініко-параклінічними параметрами функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 50 дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді віком від 4 до 14 років. Серед хворих були 29 (58 %) хлопчиків і 21 (42 %) дівчинка. Середній вік пацієнтів із ФР ЖМ та СФО становив  $7,84 \pm 0,39$  року. Критерії залучення: вік дітей від 1 до 18 років і діагностовані функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді. Критерії виключення: вік дитини менше ніж 1 рік, наявність симптомів органічного ураження травної системи, наявність гострих

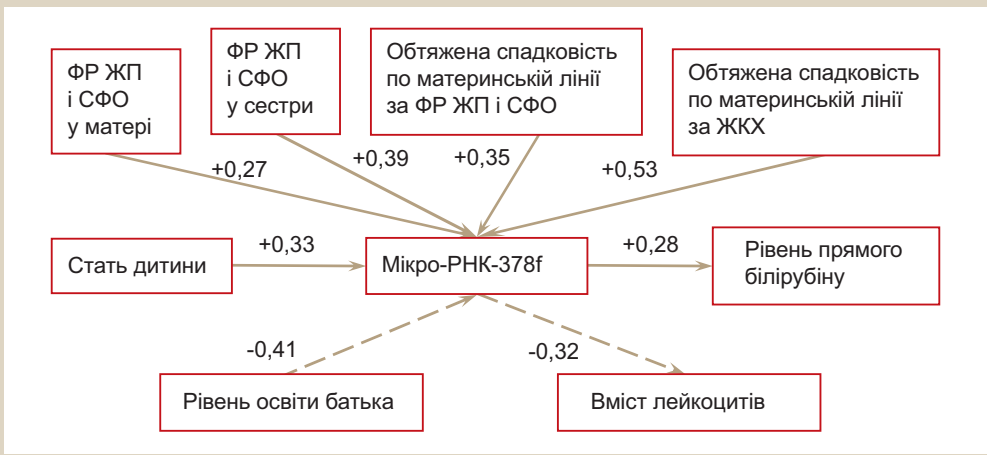


Рис. 1. Кореляційна діаграма взаємозв'язків між рівнем експресії мікро-РНК-378f у сироватці крові та анамnestичними, клініко-пара-клінічними параметрами в дітей із ФР ЖМ і СФО.

(або декомпенсованих) захворювань. Обстежили 20 практично здорових дітей відповідної вікової групи, серед них – 10 (50 %) хлопчиків і 10 (50 %) дівчаток, середній вік –  $8,15 \pm 0,60$  року. Діти з ФР ЖМ і СФО та практично здорові – зіставні за статтю та віком ( $p > 0,05$ ). Наукове дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації та з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за наявності інформованої згоди з боку батьків або опікунів пацієнтів і практично здорових дітей.

Комплексне обстеження здійснили на базі КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня № 1 ДМР». Верифікацію діагнозу виконали на підставі результатів клініко-анамnestичних, загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів дослідження згідно з клінічними критеріями функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді за Римською класифікацією функціональних розладів травлення IV (2016) [3] та положеннями наказу МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [4]. Серед біохімічних показників сироватки крові, які визначали за стандартними методиками, досліджували вміст холестерину, лужної фосфатази, загального білірубину і його фракцій, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові. Усім пацієнтам виконували динамічну трансабдомінальну ультрасонографію з використанням ентерального холекінетика з визначенням моторно-тонічної та евакуаторної функцій біліарної системи.

До початку лікування всім дітям із ФР ЖМ і СФО та практично здоровим дітям здійснили молекулярно-генетичне дослідження з визначенням рівня експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3р у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією згідно з протоколом TaqMan Gene Expression Assays у сертифікованій лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (директор – д-р мед. наук, професор О. О. Кришталь). Дослідження мало такі етапи: виділення тотальної РНК із первинного матеріалу (сироватки крові), виділення ДНК із первинного матеріалу (сироватки крові), зворотна транскрипція, полімеразна ланцюгова

реакція (ПЛР), рестрикційний аналіз, полімеразно-ланцюгова реакція в реальному часі, розрахунок кількості молекул ампліфікату та побудова калібрувальної кривої.

Статистичний аналіз результатів виконали, використовуючи пакет прикладних програм Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium 4. Залежно від результату перевірки застосовували параметричні та непараметричні методи статистики. Кількісні показники наведені як середнє значення та стандартна похибка середнього ( $M \pm m$ ), для порівняння середніх показників у всіх групах використовували t-критерій Стюдента. Відмінності між ознаками, що порівнювали, для всіх видів аналізу вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Проаналізували 140 клініко-лабораторних та інструментально-діагностичних показників 50 пацієнтів із верифікованими функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді за допомогою кореляційного аналізу. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними ознаками використовували кореляційний аналіз за методом Пірсона, а між якісними ознаками – за непараметричним ранговим аналізом Спірмена (rs). До уваги брали тільки значущі зв'язки ( $p < 0,05$ ).

## Результати

Результати молекулярно-генетичних досліджень свідчать, що в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді середній рівень експресії мікро-РНК-378f у сироватці крові до терапії становив  $2,02 \pm 0,57$  УО. Значення цього показника у хворих дітей статистично не відрізнялося від середнього значення у практично здорових дітей ( $5,05 \pm 2,85$  УО) ( $p > 0,05$ ). Розглядаючи кореляційну діаграму співвідношень між рівнем експресії мікро-РНК-378f та анамnestичними, клініко-параклінічними показниками в дітей із ФР ЖМ і СФО, можна визначити низку кореляційних взаємозв'язків (рис. 1).

У результаті дослідження визначили, що рівень експресії мікро-РНК-4311 у сироватці крові пацієнтів із ФР ЖМ і СФО становив  $1,48 \pm 0,35$  УО. Ці значення вірогідно не відрізнялися від аналогічного показника у практично здорових дітей ( $3,07 \pm 1,41$  УО) ( $p > 0,05$ ). Кореляційні взаємозв'язки між рівнем експресії мікро-РНК-4311 та

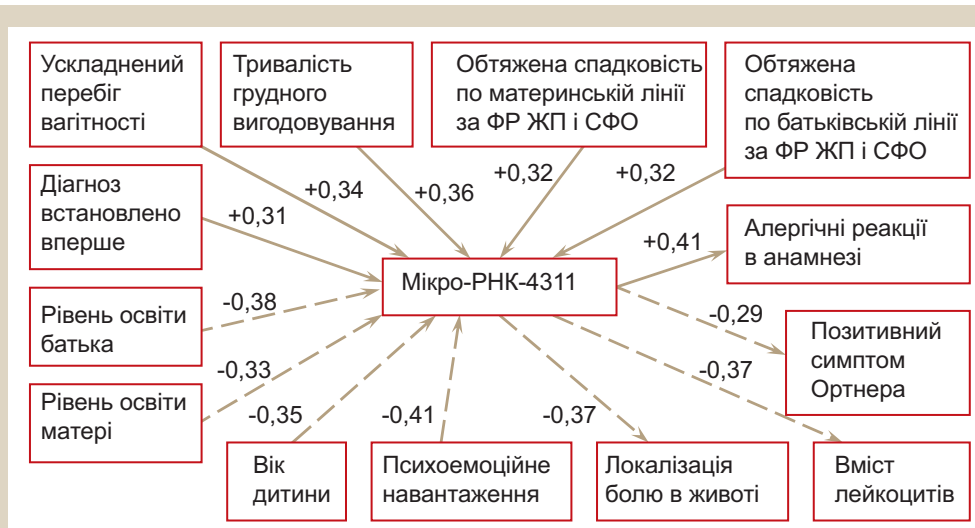


Рис. 2. Кореляційна діаграма взаємозв'язків між рівнем експресії мікро-РНК-4311 у сироватці крові та анамнестичними, клініко-параклінічними параметрами в дітей із ФР ЖМ і СФО.

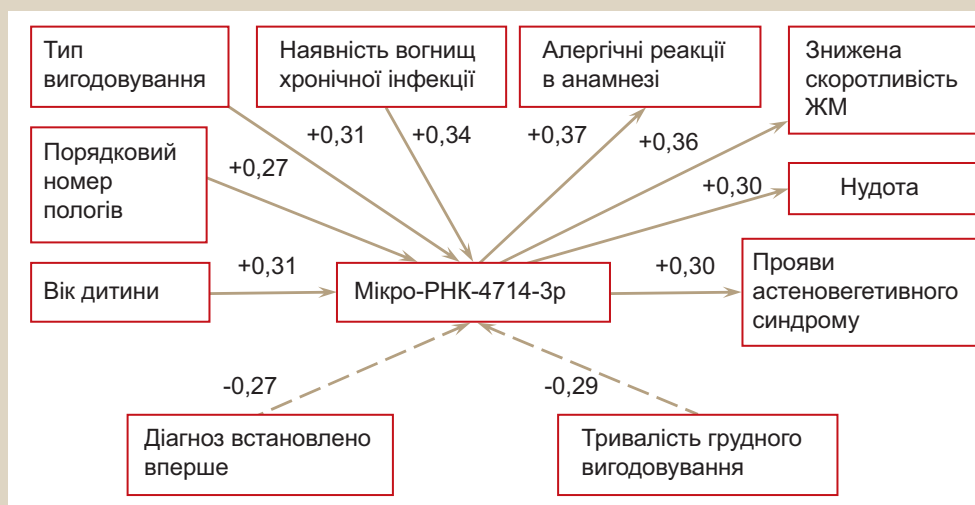


Рис. 3. Кореляційна діаграма взаємозв'язків між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3p у сироватці крові та анамнестичними, клініко-параклінічними параметрами в дітей із ФР ЖМ і СФО.

анамнестичними, клініко-параклінічними параметрами в дітей із ФР ЖМ і СФО наведені на рис. 2.

За даними нашого дослідження, при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді середнє значення рівня експресії мікро-РНК-4714-3p у сироватці крові було вірогідно нижчим, ніж у практично здорових дітей ( $5,56 \pm 1,50$  УО та  $53,62 \pm 10,42$  УО відповідно) ( $p < 0,05$ ). Кореляційні взаємозв'язки між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3p та анамнестичними, клініко-параклінічними показниками перебігу ФР ЖМ і СФО в дітей наведені на рис. 3.

Проаналізували особливості рівнів експресії маркерів епігенетичних механізмів функціональних порушень біліарного тракту: мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311 та мікро-РНК-4714-3p – у сироватці крові в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді. За допомогою кореляційного аналізу встановили взаємозв'язок між основними чинниками, анамнестичними даними, клінічно-параклінічними ознаками перебігу ФР ЖМ і СФО та рівнями експресії названих мікро-РНК у дітей.

**Вік і стать дитини.** На підставі кореляційного аналізу визначили наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3p і віком пацієнтів

( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ), негативного – між рівнем експресії мікро-РНК-4311 та віком дітей із ФР ЖМ та СФО ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Встановили позитивний зв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-378f і статтю дитини ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

**Сімейна спадковість на захворювання біліарної системи.** Визначили сімейну агрегацію патології біліарного тракту в родовах дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді. Обтяжений спадковий анамнез щодо ФР ЖМ і СФО, хронічного холециститу та жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) виявили в усіх дітей. Так, ФР ЖМ і СФО визначили у 30 (60 %) матерів і в 4 (8 %) сестер пацієнтів. Встановили асоціацію рівня експресії мікро-РНК-378f із сімейною спадковістю щодо захворювання біліарного тракту, зокрема наявність ФР ЖМ і СФО у матерів ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) і сестер ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) пацієнтів. Обтяжену спадковість обстежених дітей за ФР ЖМ і СФО за материнською лінією спостерігали в 13 (26 %) випадках. Позитивний зв'язок зареєстрували між рівнями експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311 і встановленими ФР ЖМ і СФО у родичів за материнською лінією ( $r = +0,35$  і  $r = +0,32$  відповідно;  $p < 0,05$ ).

У 29 (58 %) батьків пацієнтів виявляли функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді. У дітей із ФР ЖМ і СФО за батьківською лінією спорідненості ФР

ЖМ і СФО визначили в 7 (14 %) випадках. Встановили позитивний зв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4311 та сімейною спадковістю щодо ФР ЖМ і СФО за батьківською лінією ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

Спадкування жовчнокам'яної хвороби встановили в пацієнтів із ФР ЖМ і СФО. Так, на ЖКХ страждали 3 (6 %) матері дітей, а також ця патологія визначена за материнською лінією спорідненості в 4 (8 %) пацієнтів, за батьківською лінією – у 8 (16 %) дітей. Виявили високий рівень кореляційного взаємозв'язку між рівнем експресії мікро-РНК-378f і спадковістю за материнською лінією на жовчнокам'яну хворобу ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,05$ ).

*Рівень освіти батьків.* За рівнем освіти в обстежених дітей із ФР ЖМ і СФО превалювали батьки та матері (26 (52 %) та 30 (60 %) відповідно), які мали вищу освіту ( $p > 0,05$ ). На кореляційних діаграмах взаємовідношень наведені зворотні взаємозв'язки між рівнями активності мікро-РНК-378f у сироватці крові та рівнем освіти батька ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), мікро-РНК-4311 і рівнем освіти батька, матері ( $r = -0,38$  і  $r = -0,33$  відповідно;  $p < 0,05$ ) дитини з ФР ЖМ і СФО.

*Клінічний діагноз функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді встановлено вперше.* У результаті дослідження виявили, що у 28 (56 %) пацієнтів клінічний діагноз функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді встановлено вперше ( $p > 0,05$ ). Середній вік маніфестації захворювання в обстежених із ФР ЖМ і СФО становив  $6,76 \pm 0,35$  року. Визначили прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4311 у сироватці крові та фактом вперше встановленого клінічного діагнозу функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді в дитини на час дослідження ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотний кореляційний зв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3р і цим фактом ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

*Перинатальний анамнез.* Патологія в антенатальному періоді виявлена в кожній п'ятій дитини, що обстежили. Перебіг вагітності в матерів дітей із ФР ЖМ і СФО був ускладнений у 10 (20 %) випадках гестозами, у 5 (10 %) вагітних – ГРВІ. На кореляційних діаграмах взаємовідношень наведений позитивний взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3р і порядковим номером пологів ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), а також між рівнем активності мікро-РНК-4311 та ускладненим перебігом вагітності ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Після народження 45 (90 %) дітей із ФР ЖМ і СФО перебували на природному вигодовуванні, його тривалість становила  $10,67 \pm 0,89$  місяця. Кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3р і типом вигодовування ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ). З тривалістю грудного вигодовування позитивно корелював рівень активності мікро-РНК-4311 ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), негативно – рівень експресії мікро-РНК-4714-3р ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

*Алергологічний анамнез.* Визначення алергологічного анамнезу в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді дало інформацію про наявність алергічних реакцій у 6 (12 %) пацієнтів. Встановили асоціацію рівнів експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3р та обтяженого алергологічного анамнезу дітей із ФР ЖМ і СФО ( $r = +0,41$ ;  $r = +0,37$  відповідно;  $p < 0,05$ ).

*Чинники, що зумовлюють початок або загострення клінічного перебігу ФР ЖМ і СФО в дітей.* Чинниками початку або загострення перебігу захворювання в пацієнтів із ФР ЖМ і СФО були порушення режиму харчування (36 (72 %) випадків), психоемоційне навантаження (25 (50 %)), гіподинамічний спосіб життя (15 (30 %)) і наявність вогнищ хронічної інфекції (7 (14 %)). Кореляційний аналіз показав зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем експресії мікро-РНК-4311 і скаргами на психоемоційне навантаження ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), позитивний – між рівнем активності мікро-РНК-4714-3р і таким чинником початку або загострення клінічного перебігу ФР ЖМ і СФО в дітей, як наявність вогнищ хронічної інфекції ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

*Особливості клініко-параклінічних проявів ФР ЖМ і СФО.* Усі пацієнти із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді надійшли у стаціонар із проявами больового абдомінального, диспептичного та астеновегетативного синдромів різної тривалості та вираженості. Так, біль у ділянці живота в обстежених дітей до госпіталізації спостерігали протягом  $9,58 \pm 0,80$  доби. У 9 (18 %) дітей біль у животі був локалізований у правому підребер'ї, у 28 (56 %) пацієнтів – в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, у 13 (26 %) обстежених – у навіколопупковій ділянці ( $p > 0,05$ ). Під час пальпації живота в 42 (84 %) пацієнтів визначали болючість у правому підребер'ї. Позитивний симптом Кера виявили в усіх дітей, позитивний симптом Мерфі – у 38 (76 %), болючість під час пальпації в панкреатичних точках (Дежардена, Мейо–Робсона, зоні Шоффара) – у 10 (20 %) пацієнтів. У результаті кореляційного аналізу виявили асоціацію проявів больового синдрому з епігенетичними механізмами ФР ЖМ і СФО в дітей на підставі визначення зворотного кореляційного взаємозв'язку між рівнем експресії мікро-РНК-4311 і клінічними симптомами, як-от локалізація болю в животі ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ) і позитивний симптом Ортнера ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

Диспептичний синдром у пацієнтів із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді до терапії характеризувався тривалістю  $10,95 \pm 0,99$  доби та скаргами на нудоту (22 (44 %)), знижений апетит (26 (52 %)), відрижку гірким (11 (22 %)), нестійкі випороження (23 (46 %)). Виявили позитивні кореляційні взаємозв'язки середньої сили між рівнем експресії мікро-РНК-4714-3р і проявом диспептичного синдрому (нудотою) ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Астеновегетативний синдром в обстежених із ФР ЖМ і СФО до лікування мав тривалість  $12,24 \pm 0,82$  доби та включав скарги та прояви зниженої працездатності, підвищеної стомлюваності, загальної слабкості. У результаті кореляційного аналізу визначили пряму залежність між рівнем активності мікро-РНК-4714-3р та ознаками астеновегетативного синдрому ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

В обстежених із ФР ЖМ і СФО не визначили вірогідні зміни показників клінічного аналізу крові щодо аналогічних параметрів у практично здорових дітей. Кореляційний аналіз показав наявність зворотного зв'язку між рівнями експресії мікро-РНК-378f і мікро-РНК-4311 і вмістом лейкоцитів у сироватці крові ( $r = -0,32$  і  $r = -0,37$  відповідно;  $p < 0,05$ ).

За результатами біохімічного дослідження крові в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді виявили ознаки холестази: зміни рівня АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази при нормальному рівні холестерину, загального та прямого білірубину в сироватці крові. Так, спостерігали статистично вірогідне підвищення рівня аспартатамінотрансферази в сироватці крові до  $34,96 \pm 1,31$  мкмоль/л у дітей із ФР ЖМ і СФО щодо відповідного значення у практично здорових дітей ( $24,20 \pm 0,89$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Вміст аланінамінотрансферази в сироватці крові дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді вірогідно відрізнявся від цього параметра у практично здорових дітей ( $18,76 \pm 0,91$  н/л та  $14,50 \pm 0,57$  н/л відповідно) ( $p < 0,05$ ). Рівень лужної фосфатази в сироватці крові підвищувався до  $507,92 \pm 19,94$  н/л у пацієнтів із ФР ЖМ і СФО, що статистично відрізнявся від  $202,95 \pm 9,07$  н/л у практично здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз показав позитивний взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-378f і вмістом прямого білірубину в сироватці крові ( $r = +0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

Визначення евакуаторної функції біліарної системи за даними динамічної трансабдомінальної ультрасонографії в обстежених дітей із ФР ЖМ і СФО свідчило про зниження скоротливості жовчного міхура при його випорожненні. Так, у дітей із ФР ЖМ і СФО скоротливість жовчного міхура в середньому становила  $29,66 \pm 2,57$  %, а у практично здорових дітей –  $49,55 \pm 1,11$  % ( $p < 0,05$ ). Аналіз кореляційної діаграми показав: рівень експресії мікро-РНК-4714-3р позитивно корелював зі зниженням скоротливості жовчного міхура за даними УЗД ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) в обстежених дітей.

## Обговорення

Дослідження показали наявність взаємозв'язку між маркерами епігенетичних механізмів регуляції генної експресії на посттранскрипційному рівні та особливостями клінічного перебігу функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей. Під час аналізу кореляційних зв'язків встановили важливу роль у формуванні ФР ЖМ і СФО в дітей спадкових факторів, ускладненого перебігу вагітності, тривалості грудного вигодовування, психоемоційного навантаження, наявності вогнищ хронічної інфекції. У результаті дослідження визначили імовірність асоціації алергологічних та епігенетичних механізмів ФР ЖМ і СФО в дітей. Асоціація клінічних проявів больового абдомінального, диспептичного та астеновегетативного синдромів у дітей з епігенетичними механізмами ФР ЖМ і СФО, можливо, пов'язана з опосередкованою участю мікро-РНК у синтезі білків, диференціюванні клітин і тканин. Зниження скоротливої функції жовчного міхура при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей корелює зі зниженням рівня експресії мікро-РНК-4714-3р, що, ймовірно, зумовлено впливом епігенетичних механізмів на моторно-евакуаторну функцію біліарної системи.

## Висновки

1. Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей супроводжуються зниженням рівнем

експресії мікро-РНК-4714-3р, нормальними рівнями експресії мікро-РНК-378f і мікро-РНК-4311 у сироватці крові.

2. Рівні експресії мікро-РНК-378f і мікро-РНК-4311 мають зв'язок із сімейною агрегацією патології біліарного тракту в родах дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді переважно за материнською лінією спадковості.

3. У дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді обтяжений алергологічний анамнез асоціюється з рівнями експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3р.

4. Визначили зв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-4311 і психоемоційним навантаженням, а також між рівнем активності мікро-РНК-4714-3р і наявністю вогнищ хронічної інфекції в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді.

5. Встановили асоціацію між рівнями експресії мікро-РНК-4311 і мікро-РНК-4714-3р і клінічними проявами больового абдомінального, диспептичного та астеновегетативного синдромів функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

6. Зниження рівня експресії мікро-РНК-4714-3р асоційоване зі зниженням скоротливості жовчного міхура в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановлені взаємозв'язки між рівнями експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3р та анamnестичними, клініко-параклінічними параметрами функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей потребують продовження дослідження для підвищення ефективності медикаментозної корекції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 25.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.04.2019

## Відомості про авторів:

Абатуров О. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-6291-5386

Бабич В. Л., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-9261-9051

## Сведения об авторах:

Абатуров А. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии 1 и медицинской генетики, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Бабич В. Л., ассистент каф. педиатрии 1 и медицинской генетики, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

## Information about the authors:

Abaturov O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Babych V. L., MD, Assistant of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

## Список літератури

- [1] Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / О. Г. Шадрін та ін. *Перинатологія і педіатрія*. 2016. №1(65). С. 104–111. doi: 10.15574/PP.2016.65.104
- [2] Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник / О. П. Волосовець та ін. Одеса, 2017. 264 с.
- [3] Майданник В. Г. Римські критерії IV (2016): що нового? *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 10. №1. С. 8–18.
- [4] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. №59. *Современная педиатрия*. 2013. №4. С. 20–31.
- [5] Марушко Ю. В., Нагорна К. І., Брюзгіна Т. С. Клінічні прояви і жирнокислотний баланс у дітей із біліарною дисфункцією і дефіцитом заліза. *Перинатологія і педіатрія*. 2016. №2(66). С. 116–121. doi: 10.15574/PP.2016.66.116
- [6] Тяжка О. В., Сміщук В. В., Брюзгіна Т. С. Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холелітазом. *Перинатологія і педіатрія*. 2015. №1(61). С. 63–67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63
- [7] Механізми порушеної моторно-евакуаторної функції желчного пузьря і їх значення в розвитку холелітаза / Я. М. Вахрушев і др. *Архивъ внутренней медицины*. 2018. №1. С. 53–58.
- [8] Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers / P. Letelier et al. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. Issue 5. P. 791. doi: 10.3390/ijms17050791
- [9] Panella M., Carotenuto P., Braconi C. MicroRNAs link inflammation and primary biliary cholangitis. *Non-coding RNA Investig*. 2018. Vol. 2. P. 29. doi: 10.21037/ncr.2018.05.02
- [10] Circulating biliary tract microRNA signature discriminates cholangiocarcinoma from pancreatic cancer [abstract] / J. R. Puik et al. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018*; 2018 Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 493. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-493
- [11] Абатуров О. Є., Бабич В. Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоровье ребенка*. 2017. №7(12). С. 155–161. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191
- [12] Microarray Study of Pathway Analysis Expression Profile Associated with MicroRNA-29a with Regard to Murine Cholestatic Liver Injuries / S. C. Li et al. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. Issue 3. P. 324. doi: 10.3390/ijms17030324
- [13] MicroRNAs and liver disease / M. Otsuka et al. *J Hum Genet*. 2016. Vol. 62. Issue 1. P. 75–80. doi: 10.1038/jhg.2016.53
- [14] Hayes C. N., Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 17. Issue 3. P. 280. doi: 10.3390/ijms17030280
- [15] Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis / T. Sakamoto et al. *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14. Issue 4. P. 3350–6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606
- [6] Tyazhka, O. V., Smishchuk, V. V., & Bryuzgina, T. S. (2015) Znachennia biokhimichnoho doslidzhennia zhovchi yak indykatora porushen metabolizmu zhyrnykh kyslot, fosfolipidiv ta kholesterynu v ditei z kholelitirozom [Importance of bile biochemical studies as an indicator of fatty acids, phospholipids and cholesterol metabolic disorders in children with cholelithiasis]. *Perinatologia i pediatria*, 1(61), 63–67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63 [in Ukrainian].
- [7] Vakhrushev, Ya. M., Khokhlacheva, N. A., Mikheeva, P. S., & Suchkova, E. V. (2018) Mekhanizmy narushenij motorno-e'vakuatornoj funkcii zhelchnogo puzyrya i ikh znachenie v razvitii kholelitiyaza [The mechanisms of the disorders of motor-evacuation function of gall bladder and their importance in the development of cholelithiasis]. *Arhiv' vnutrennej medicyny*, 1, 53–58. [in Russian].
- [8] Letelier, P., Riquelme, I., Hernández, A. H., Guzmán, N., Fariás, J. G., & Roa, J. C. (2016) Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int J Mol Sci*, 17(5), 791. doi: 10.3390/ijms17050791
- [9] Panella, M., Carotenuto, P., & Braconi, C. (2018) MicroRNAs link inflammation and primary biliary cholangitis. *Non-coding RNA Investig*, 2, 29. doi: 10.21037/ncr.2018.05.02
- [10] Puik, J. R., Meijer, L. L., Le Large, T. Y., Heger, M., Dijk, F., Funel, N., et al. (2018) Circulating biliary tract microRNA signature discriminates cholangiocarcinoma from pancreatic cancer [abstract]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018*, Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018; 78(13 Suppl): Abstract nr 493. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-493
- [11] Abatur, O. E., & Babich, V. L. (2017) Rol mikro-RNK pry zakhvoriuvanniakh biliarnoi systemy [The role of microRNA in diseases of the biliary system]. *Zdorov'e rebenka*, 7(12), 155–161. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191 [in Ukrainian].
- [12] Li, S. C., Wang, F. S., Yang, Y. L., Tiao, M. M., Chuang, J. H., & Huang, Y. H. (2016) Microarray Study of Pathway Analysis Expression Profile Associated with MicroRNA-29a with Regard to Murine Cholestatic Liver Injuries. *Int J Mol Sci*, 17(3), 324. doi: 10.3390/ijms17030324
- [13] Otsuka, M., Kishikawa, T., Yoshikawa, T., Yamagami, M., Ohno, M., Takata, A., et al. (2016) MicroRNAs and liver disease. *J Hum Genet*, 62(1), 75–80. doi: 10.1038/jhg.2016.53
- [14] Hayes, C. N., & Chayama, K. (2016) MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 17(3), 280. doi: 10.3390/ijms17030280
- [15] Sakamoto, T., Morishita, A., Nomura, T., Tani, J., Miyoshi, H., Yoneyama, H., et al. (2016) Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*, 14(4), 3350–6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606

## References

- [1] Shadrin, O. G., Marushko, T. L., Radushinskaya, T. Yu., Marushko, R. V., Fisun, V. N., Kovalchuk, A. A., & Bondarenko, N. Y. (2016). Kharchova neperenosymist u patopenezi funktsionalnykh zakhvoriuvan shlunkovo-kyshkovoho traktu v ditei rannoho viku: pidkhody do diahnozyky ta likuvannia [Food intolerance in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders in infants: approaches to diagnosis and treatment]. *Perinatologia i pediatria*, 1(65), 104–111. doi: 10.15574/PP.2016.65.104 [in Ukrainian].
- [2] Volosovets, O. P., Zubarenko, O. V., & Kryvopustov, S. P. (2017) *Pediatria (hastroenterologia ta patologia rannoho viku) [Pediatrics (Gastroenterology and Pathology of the Early Age)]*. Odessa. [in Ukrainian].
- [3] Maidannyk, V. G. (2016). Rymski kryterii IV (2016): shcho novoho? [Rome IV (2016) criteria: What is new?]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, 1(10), 8–18. [in Ukrainian].
- [4] (2013) Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia : nakaz MOZ Ukrainy vid 29.01.2013. №59 [Unified clinical protocol of medical aid for children with diseases of the digestive system: Order of the Ministry of Health of Ukraine from January 29, 2013. №59]. *Sovremennaya pediatriya*, 4, 20–31. [in Ukrainian].
- [5] Marushko, U. V., Nagorna, K. I., & Bryuzgina, T. S. (2016). Klinichni proiavy i zhynokyslotnyi balans u ditei iz biliarnoiu dysfunksiei u defitsytom zaliza [Clinical manifestation and fatty acid balance in children with biliary dysfunction and iron deficiency]. *Perinatologia i pediatria*, 2(66), 116–121. doi: 10.15574/PP.2016.66.116 [in Ukrainian].



## Патогенетична роль дефіциту вітаміну D та імунотропних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям

Н. А. Гайструк<sup>\*A</sup>, А. Н. Гайструк<sup>E,F</sup>, А. В. Мельник<sup>B,C</sup>, Л. Г. Дубас<sup>B,D</sup>, О. Л. Льовкіна<sup>B</sup>

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

Залишається невивченою роль дефіциту вітаміну D та імунотропних порушень у механізмах розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям.

**Мета роботи** – оцінити роль дефіциту вітаміну D та асоційованих імунотропних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям.

**Матеріали та методи.** Обстежили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та 90 вагітних із хронічним багатоводдям. У сироватці крові визначали рівень метаболіту вітаміну D (25(OH)D) і цитокинів IL-10 і IL-6 імунотропними методами з використанням стандартних наборів. Статистичну обробку результатів здійснили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel і Statistica SPSS 10.0 for Windows.

**Результати.** У вагітних із хронічним багатоводдям відзначали вірогідне зменшення в сироватці крові метаболіту вітаміну D – 25(OH)D на 21 %, зниження рівня протизапального цитокину IL-10 на 26,4 % і зростання концентрації прозапального IL-6 на 17 % щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Виникнення дистресу плода на тлі хронічного багатоводдя супроводжувався посиленням дефіциту вітаміну D та імунотропних порушень: рівні 25(OH)D та IL-10, відповідно, на 18,5 % та 17,5 % менше, а IL-6 на 13,3 % більше, ніж у жінок із хронічним багатоводдям без дистресу плода.

Виразність імунотропних порушень в організмі вагітних із хронічним багатоводдям детермінується рівнем вітаміну D в організмі. Так, у жінок із дефіцитом 25(OH)D у сироватці крові зафіксували вірогідне зменшення вмісту IL-10 на 47,8 % та вірогідне збільшення рівня IL-6 на 34,6 % порівняно з показниками в жінок із недостатністю вітаміну D.

**Висновки.** У розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям важливу роль відіграє дефіцит вітаміну D та асоційовані з ним імунотропні порушення.

**Ключові слова:**  
вітамін D,  
багатоводдя,  
дистрес плода,  
цитокини.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 645–649

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179436

\*E-mail:  
anata21g@gmail.com

## Патогенетическая роль дефицита витамина D и иммуновоспалительных нарушений в развитии дистресса плода у беременных с хроническим многоводием

Н. А. Гайструк, А. Н. Гайструк, А. В. Мельник, Л. Г. Дубас, Е. Л. Левкина

Остается неизученной роль дефицита витамина D и иммуновоспалительных нарушений в механизмах развития дистресса плода у беременных с хроническим многоводием.

**Цель работы** – оценить роль дефицита витамина D и ассоциированных иммуновоспалительных нарушений в развитии дистресса плода у беременных с хроническим многоводием.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 женщин с физиологическим течением беременности и 90 беременных с хроническим многоводием. В сыворотке крови определяли уровень метаболита витамина D (25 (OH)D) и цитокинов IL-10 и IL-6 иммуноферментными методами с использованием стандартных наборов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных методов с применением пакета прикладных программ MS Excel и Statistica SPSS 10.0 for Windows.

**Результаты.** У беременных с хроническим многоводием отмечается достоверное уменьшение в сыворотке крови метаболита витамина D – 25 (OH)D на 21 %, снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 на 26,4 % и рост концентрации провоспалительных IL-6 на 17 %, относительно женщин с физиологическим течением беременности.

Возникновение дистресса плода на фоне хронического многоводия сопровождается усилением дефицита витамина D и иммуновоспалительных нарушений: уровни 25 – (OH)D и IL-10, соответственно, на 18,5 % и 17,5 % меньше, а IL-6 на 13,3 % больше, чем у женщин с хроническим многоводием без дистресса плода.

Выразительность иммуновоспалительных нарушений в организме беременных с хроническим многоводием определяется уровнем витамина D в организме. Так, у женщин с дефицитом 25 (OH)D в сыворотке крови зафиксировано достоверное уменьшение содержания IL-10 на 47,8 % и достоверное увеличение уровня IL-6 на 34,6 % по сравнению с показателями у женщин с недостаточностью витамина D.

**Выводы.** В развитии дистресса плода у беременных с хроническим многоводием важную роль играет дефицит витамина D и ассоциированные с ним иммуновоспалительные нарушения.

**Ключевые слова:**  
витамин D,  
многоводие,  
дистресс плода,  
цитокины.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 645–649

**Key words:**

vitamin D,  
hydramnion, fetal  
distress, cytokines.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (5), 645–649

## Pathogenetic role of vitamin D deficiency and immune-inflammatory disorders in development of fetal distress in pregnant women with chronic hydramnion

N. A. Hastruk, A. N. Hastruk, A. V. Melnyk, L. H. Dubas, O. L. Lovkina

The role of vitamin D deficiency and immune-inflammatory disorders in the mechanisms of fetal distress development in pregnant women with chronic polyhydramnios remains unstudied.

**Objective:** to evaluate the role of vitamin D deficiency and associated immune inflammatory disorders in the development of fetal distress in pregnant women with chronic polyhydramnios.

**Materials and methods.** In total, 30 women with a physiological course of pregnancy and 90 pregnant women with chronic polyhydramnios were examined. The serum levels of vitamin D metabolite (25 (OH)D) and cytokines IL-10 and IL-6 were determined by enzyme immunoassay using standard kits. Statistical processing of the obtained results was performed using standard methods with MS Excel and Statistica SPSS 10.0 for Windows application package.

**Results.** In pregnant women with chronic polyhydramnios, there is a significant decrease in the serum level of vitamin D metabolite 25 (OH)D by 21 % and anti-inflammatory cytokine IL-10 by 26.4 %, and an increase in the concentration of pro-inflammatory IL-6 by 17 % compared to women with physiological course of pregnancy. The occurrence of fetal distress in chronic polyhydramnios is accompanied by worsening of vitamin D deficiency and immune-inflammatory disorders: the levels of 25 (OH)D and IL-10 are 18.5 % and 17.5 % decreased, respectively, and IL-6 is 13.3 % increased than in women with chronic polyhydramnios without fetal distress. The intensity of immune disorders in pregnant women with chronic polyhydramnios is determined by the level of vitamin D in the organism. Thus, in women with 25 (OH)D deficiency, a significant decrease in serum IL-10 concentration by 47.8 % and a significant increase in IL-6 by 34.6 % were recorded in comparison with these indicators in women with vitamin D deficiency.

**Conclusions.** Vitamin D deficiency and associated immune-inflammatory disorders play an important role in the development of fetal distress in pregnant women with chronic polyhydramnios.

Важливими індикаторами соціально-економічного добробуту країни є перинатальна захворюваність та смертність. Зниження цих показників включено в головні цілі розвитку тисячоліття, які визначила ООН згідно з рекомендованою ВООЗ новою програмою Європейської політики охорони здоров'я «Здоров'я – 2020» [1].

В Україні показники перинатальної захворюваності та смертності є доволі високими та суттєво вищими порівняно з європейськими країнами [2]. Тому актуальною проблемою сучасного акушерства в Україні та світі є пошук шляхів зниження цих показників здоров'я. Для розв'язання цієї проблеми необхідним є аналіз факторів ризику, що найбільшою мірою причетні до розвитку ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду. Серед цих чинників важливим є багатоводдя у вагітних, яке часто супроводжується різними ускладненнями та найбільше розвитком дистресу плода [3]. Дотепер залишаються невирішеними питання щодо механізмів розвитку порушень стану плода у вагітних на тлі багатоводдя, що затримує розроблення ефективних засобів прогнозування та корекції цього ускладнення вагітності.

Важливі ланки патогенезу багатоводдя – імунізопальні порушення, але ступінь їхньої інтеграції у формування дистресу плода залишається невивченим [3]. Невідомо також причетність порушення забезпеченості вітаміном D до розвитку дистресу плода, адже його дефіцит доволі поширений у загальній популяції та відіграє важливу роль у виникненні різноманітних порушень під час вагітності, зокрема індукції запалення [4–6].

### Мета роботи

Оцінити роль дефіциту вітаміну D та асоційованих імунізопальних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності (1 група) та 90 вагітних із хронічним багатоводдям (2 група), серед них дистрес плода виявили у 50 жінок (55,6 %). Обстеження виконали у 24–36 тижнів вагітності. Для встановлення діагнозу враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, загальноклінічних лабораторних досліджень, ультразвукового дослідження. Дистрес плода під час вагітності встановлювали на підставі доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу та кардіотокографії. Клінічні, лабораторні, інструментальні дослідження здійснили на базі Вінницького клінічного пологового будинку № 2. Отримали інформовану згоду пацієнтів на дослідження.

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ імені М. І. Пирогова, що сертифікована МОЗ України (атестат акредитації виміральної лабораторії серія КДЛ № 002087, свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015). Збір крові здійснювали у стандартних умовах із ліктьової вени у пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку отримували при центрифугуванні крові при 1500 об/хв протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірці Eppendorf і до аналізу зберігали при -20 °С. У сироватці крові обстежених вагітних визначали рівень метаболіту вітаміну D (25(OH)D), цитокинів-регуляторів імунізопальних реакцій (інтерлейкіни IL-10, IL-6. Уміст 25(OH)D, інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів, відповідно, «Maglumi 25-OH Vitamin D» («Snibe», Лондон, Велика Британія), «IL-10 ELISA», «IL-6 ELISA» («Diacclone», Франція) згідно з інструкцією фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

**Вірогідність даних і статистичний аналіз.** Статистичне опрацювання результатів, що одержали, виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel і Statistica SPSS 10.0 for Windows. Результати навели у вигляді середньої арифметичної та середньої помилки середньої ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Для оцінювання зв'язків між показниками здійснили кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали дані при  $p < 0,05$ .

## Результати

Хронічне багатоводдя у вагітних супроводжувалося вірогідним зменшенням вмісту у крові активного метаболіту вітаміну D кальцидіолу – 25(OH)D (табл. 1). Так, у сироватці крові в жінок із фізіологічним перебігом вагітності середній вміст 25(OH)D становив 24,7 нг/мл (95 % CI 16,7–32,5), а перцентильний інтервал  $P_{25}$ – $P_{75}$  перебував у межах 20,6–30,6 нг/мл. У вагітних із хронічним багатоводдям рівень цього метаболіту в сироватці крові вірогідно менший на 21,0 % порівняно з показниками практично здорових вагітних. Середній рівень 25(OH)D у вагітних із хронічним багатоводдям становив 20,5 (95 % CI 8,56–30,9) нг/мл, а перцентильний інтервал  $P_{25}$ – $P_{75}$  перебував у діапазоні 12,4–24,9 нг/мл.

Ранжування рівня 25(OH)D у сироватці крові (оптимальний, недостатність, дефіцит) проводили відповідно до клінічних рекомендацій Міжнародної ендокринологічної спільноти (Dawson-Hughes B. et al., 2010). Виявилось, що у групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності найбільша кількість припадає на осіб з оптимальним рівнем і недостатністю цього вітаміну, тільки кожна п'ята вагітна мала його дефіцит. Натомість серед вагітних із хронічним багатоводдям відзначали вірогідне зменшення частки жінок з оптимальним рівнем вітаміну D (у 3,3 раза,  $p < 0,01$ ) і збільшення відсотка вагітних, в яких реєстрували дефіцит цього вітаміну (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ). За цих умов частка осіб із недостатністю вітаміну D вірогідно не відрізнялась від такої у практично здорових вагітних.

Виникнення дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям асоціюється з вірогідним зменшенням рівня 25(OH)D у сироватці крові (табл. 2). Так, у вагітних із багатоводдям без дистресу плода медіана вмісту 25(OH)D у сироватці крові становила 22,1 нг/мл (95 % CI 10,2–32,8), а перцентильний інтервал  $P_{25}$ – $P_{75}$  перебував у діапазоні 15,3–30,0 нг/мл. У вагітних із багатоводдям і дистресом плода медіана вмісту 25(OH)D у сироватці крові становила 20,5 нг/мл (95 % CI 6,64–26,3),  $P_{25}$ – $P_{75}$  перебував у діапазоні 11,4–23,2 нг/мл, а середній показник статистично вірогідно нижчий на 18,5 % порівняно з показником у жінок без дистресу плода.

Ранжування рівня 25(OH)D у сироватці крові показало, що у вагітних із багатоводдям без дистресу плода оптимальний рівень цього вітаміну має тільки кожна четверта жінка, переважає відсоток вагітних із недостатністю та дефіцитом вітаміну D. Розвиток дистресу плода на тлі хронічного багатоводдя супроводжувався вірогідним зменшенням частки осіб з оптимальним рівнем 25(OH)D (у 12,5 раза,  $p < 0,01$ ) і вірогідним збільшенням відсотка жінок із недостатністю цього вітаміну (в 1,4 раза,  $p < 0,01$ ).

Дослідили рівень про- і протизапальних цитокінів, фактора росту ендотелію судин у сироватці крові вагітних із хронічним багатоводдям залежно від рівня вітаміну D і наявності дистресу плода. У вагітних жінок із хронічним багатоводдям порушується гуморальна регуляція запальної реакції. Доказово про це свідчить виникнення дисбалансу між рівнем про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові (табл. 3). У групі практично здорових вагітних рівень IL-10 у сироватці крові коливався в межах 9,71–17,6 нг/л, а IL-6 – 4,26–8,74 нг/л ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ), їхня медіана становила 13,5 нг/л та 6,36 нг/л відповідно. У жінок із хронічним багатоводдям спостерігали вірогідне зменшення вмісту в сироватці крові IL-10 на 26,4 % та збільшення рівня IL-6 на 17 % щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності. У групі вагітних із цією патологією рівень IL-10 у сироватці крові коливався в межах 3,20–16,8 нг/л, а IL-6 – 4,5–10,7 нг/л ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ), їхня медіана становила 10,2 нг/л та 8,25 нг/л відповідно.

На тлі дистресу плода реєстрували поглиблення пертурбацій у системі регуляції розвитку імунзапальних реакцій (табл. 4). Так, у групі вагітних із хронічним

**Таблиця 1.** Вміст 25(OH)D у сироватці крові та його ранжування у практично здорових вагітних і жінок із хронічним багатоводдям

| Характеристика груп<br>$M \pm m$  | 25(OH)D, нг/мл | Частота виявлення рівня 25(OH)D, n (%) |                              |                      |
|-----------------------------------|----------------|--|------------------------------|----------------------|
|                                   |                | оптимальний<br>>30 нг/мл               | недостатність<br>20–30 нг/мл | дефіцит<br><20 нг/мл |
| Практично здорові вагітні, n = 30 | 25,2 ± 1,05    | 12 (40,0 %)                            | 12 (40,0 %)                  | 6 (20,0 %)           |
| Хронічне багатоводдя, n = 90      | 19,9 ± 0,80    | 11 (12,2 %)                            | 47 (52,2 %)                  | 32 (35,6 %)          |
| $P_{1,2}$                         | <0,001         | <0,01                                  | >0,05                        | <0,05                |

**Таблиця 2.** Вміст 25(OH)D у сироватці крові та його ранжування у вагітних із хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода

| Характеристика груп<br>$M \pm m$                  | 25(OH)D, нг/мл | Частота виявлення рівня 25(OH)D, n (%) |                              |                      |
|---|----------------|--|------------------------------|----------------------|
|   |                | оптимальний<br>>30 нг/мл               | недостатність<br>20–30 нг/мл | дефіцит<br><20 нг/мл |
| Вагітні з багатоводдям без дистресу плода, n = 40 | 22,2 ± 1,24    | 10 (25,0 %)                            | 17 (42,5 %)                  | 13 (32,5 %)          |
| Вагітні з багатоводдям та дистресом плода, n = 50 | 18,1 ± 0,96    | 1 (2,0 %)                              | 30 (60,0 %)                  | 19 (38,0 %)          |
| $P_{1,2}$   | <0,001         | <0,01                                  | <0,05                        | >0,05                |

**Таблиця 3.** Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові практично здорових вагітних і жінок із хронічним багатоводдям ( $M \pm m$ )

| Характеристика груп<br>$M \pm m$  | IL-10, нг/л  | IL-6, нг/л  |
|-----------------------------------|--------------|-------------|
| Практично здорові вагітні, n = 30 | 13,5 ± 0,44  | 6,48 ± 0,28 |
| Хронічне багатоводдя, n = 90      | 9,93 ± 0,424 | 8,00 ± 0,20 |
| $P_{1,2}$                         | <0,001       | <0,001      |

**Таблиця 4.** Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові вагітних із хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода ( $M \pm m$ )

| Характеристика груп                             | IL-10, нг/л | IL-6, нг/л  |
|---|-------------|-------------|
| Хронічне багатоводдя без дистресу плода, n = 40 | 11,0 ± 0,64 | 7,45 ± 0,35 |
| Хронічне багатоводдя з дистресом плода, n = 50  | 9,08 ± 0,59 | 8,44 ± 0,21 |
| $P_{1,2}$                                       | <0,05       | <0,05       |

**Таблиця 5.** Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові вагітних із хронічним багатоводдям залежно від забезпеченості вітаміном D ( $M \pm m$ )

| Характеристика груп                            | IL-10, нг/л | IL-6, нг/л  |
|--|-------------|-------------|
| Оптимальний рівень 25(OH)D (>30 нг/мл), n = 11 | 16,3 ± 0,38 | 4,83 ± 0,22 |
| Недостатність 25(OH)D (20–30 нг/мл), n = 47    | 11,2 ± 0,38 | 7,41 ± 0,14 |
| $P_{1,2}$                                      | <0,001      | <0,001      |
| Дефіцит 25(OH)D (<20 нг/мл), n = 32            | 5,85 ± 0,44 | 9,97 ± 0,11 |
| $P_{1,3}$                                      | <0,001      | <0,001      |
| $P_{2,3}$                                      | <0,001      | <0,001      |
| Коефіцієнти кореляції з рівнем 25(OH)D, r      | 0,63*       | -0,69*      |

багатоводдям без дистресу плода середній вміст IL-10 у сироватці крові становив 11,0 нг/л (95 % CI 4,50–17,4),  $P_{25-P_{75}}$  перебував у діапазоні 7,80–13,9 нг/л, медіана вмісту IL-6 – 7,28 нг/л (95 % CI 4,30–10,4),  $P_{25-P_{75}}$  – 5,70–9,50 нг/л. Розвиток дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям супроводжувався вірогідним зменшенням рівня в сироватці крові протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові на 17,5 % та вірогідним зростанням прозапального цитокіну IL-6 на 13,3 % порівняно з вагітними без дистресу плода. У групі жінок із хронічним багатоводдям та дистресом плода середній показник вмісту IL-10 у сироватці крові становив 9,08 нг/л (95 % CI 2,40–15,8),  $P_{25-P_{75}}$  перебував у діапазоні 6,0–12,1 нг/л, медіана вмісту IL-6 – 8,60 нг/л (95 % CI 6,30–10,7),  $P_{25-P_{75}}$  – 7,10–9,60 нг/л.

Рівень про- і протизапальних цитокінів у вагітних із хронічним багатоводдям залежить від рівня 25(OH)D у сироватці крові (табл. 5). Так, у групі вагітних із оптимальним рівнем 25(OH)D спостерігали найменші середні показники IL-6 і найвищий рівень IL-10 у сироватці крові.

У жінок із недостатністю вітаміну D спостерігали вірогідне зниження вмісту IL-10 на 31,2 % та вірогідне збільшення рівня IL-6 на 53,4 % порівняно з показниками в жінок з оптимальним вмістом цього вітаміну у крові. Найвиразніший дисбаланс про- і протизапальних цитокінів зареєстрували у вагітних із дефіцитом 25(OH)D у сироватці крові. У цій групі жінок зафіксовано вірогідне зменшення вмісту IL-10 на 47,8 % та вірогідне збільшення рівня IL-6 на 34,6 % порівняно з показниками жінок із недостатністю вітаміну D у крові. Результати кореляційного аналізу показали: між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та вмістом IL-10 виникають тісні прямі кореляції, а з рівнем IL-6 – обернені зв'язки. Дані, що

одержали, свідчать: дефіцит вітаміну D в організмі вагітних із хронічним багатоводдям асоціюється з індукцією запалення.

Під час дослідження встановили, що хронічне багатоводдя у вагітних супроводжується зменшенням забезпеченості організму вітаміном D та індукцією імунозапальних реакцій. На тлі розвитку дистресу плода за хронічного багатоводдя відзначали поглиблення дефіциту вітаміну D і системного запалення. Можна припускати, що патобіохімічні зміни, котрі виникають в організмі вагітних із хронічним багатоводдям, інтегровані в розвиток порушень стану плода. З фахової літератури відомо [4–6], що дефіцит вітаміну D має важливе значення у формуванні дистресу плода, який реалізується через різноманітні молекулярні та патофізіологічні механізми: 1) порушення процесів плацентарної та ангіогенезу плаценти; 2) розлади матково-плацентарного кровотоку; 3) розвиток імунозапальних реакцій у фетоплацентарному комплексі; 4) порушення транспорту нутрієнтів (амінокислот, іонів кальцію тощо) через плацентарний бар'єр. Отже, порушення метаболізму вітаміну D, які зафіксовані у вагітних із хронічним багатоводдям, є одним із важливих метаболічних чинників розвитку дистресу плода.

## Висновки

1. Під час хронічного багатоводдя у вагітних відзначається вірогідне зменшення в сироватці крові рівня метаболіту вітаміну D – 25(OH)D на 21 % порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності. У групі вагітних із хронічним багатоводдям фіксували вірогідне зменшення частки жінок з оптимальним рівнем вітаміну D (у 3,3 раза,  $p < 0,01$ ) та збільшення відсотка вагітних, в яких реєстрували дефіцит цього вітаміну (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ).

2. Дефіцит вітаміну D в організмі вагітних із хронічним багатоводдям асоціюється з індукцією запалення. У жінок із дефіцитом 25(OH)D у сироватці крові зафіксовано вірогідне зменшення вмісту IL-10 на 47,8 % та вірогідне збільшення рівня IL-6 на 34,6 % порівняно з показниками в жінок із недостатністю вітаміну D.

3. Порушення метаболізму вітаміну D у вагітних із хронічним багатоводдям є одним із важливих метаболічних чинників дистресу плода під час вагітності. Виникнення дистресу плода на тлі хронічного багатоводдя супроводжувався поглибленням дефіциту вітаміну D: рівень 25(OH)D у крові на 18,5 % менший, ніж у жінок із хронічним багатоводдям без дистресу плода.

**Перспективи подальших досліджень.** Дані, що отримали, переконливо показали: дефіцит вітаміну D – важлива молекулярна ланка патогенезу дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям, а отже використання препаратів цього вітаміну є перспективним напрямом терапії порушень стану плода за цього патологічного стану.

## Фінансування

Робота виконана в рамках планової НДР Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Діагностика, профілактика та комплексне лікування дистресу плода при акушерській та екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0109U003395).

**Подяка**

За проведення досліджень у Вінницькому клінічному пологовому будинку № 2 вдячні головному лікарю Фесуну Анатолію Григоровичу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.11.2018

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.02.2019

**Відомості про авторів:**

Гайструк Н. А., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Гайструк А. Н., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Мельник А. В., д-р мед. наук, професор каф. біологічної та загальної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Дубас Л. Г., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Льовкіна О. Л., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

**Сведения об авторах:**

Гайструк Н. А., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Гайструк А. Н., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Мельник А. В., д-р мед. наук, профессор каф. биологической и общей химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Дубас Л. Г., ассистент каф. акушерства и гинекологии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Левкина Е. Л., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

**Information about authors:**

Hastruk N. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Hastruk A. N., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Melnyk A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Biological and General Chemistry, National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Dubas L. H., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lovkina O. L., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Знаменская Т. К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2011. №1(2). С. 6–10.
- [2] Лехан В. М., Гинзбург В. Г. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми. *Україна. Здоров'я нації*. 20№1(21). С. 15–25.
- [3] Ласитчук О.М. Багатоводдя: акушерська тактика та заходи профілактики. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2013. №1(3). С. 292–300.

- [4] The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies / E. K. Calton, et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. Issue 11. e0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770
- [5] IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults / B. Dawson-Hughes, et al. *Osteoporos Int*. 2010. Vol. 21. Issue 7. P. 1151–1154.
- [6] Yates N., Crew R. C., Wyrwoll C. S. Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? *Reproduction*. 2017. Vol. 153. Issue 5. P. R163–R171. doi: 10.1530/REP-16-0647

**References**

- [1] Znamenskaya, T. K. (2011) Prioritetnye napravleniya razvitiya perinatal'noj sluzhby v Ukraine [Priority directions of development perinatal service in Ukraine]. *Neonatology, khirurgiya ta perynatalna medytsyna*, 1(2), 6–10. [in Ukrainian].
- [2] Lekhan, V. M. & Ginzburg, V. G. (2012) Perynatalna smertnist v Ukraini: dosiahnennia ta problemy [Perinatal mortality in Ukraine: achievements and problems]. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*, 1(21), 15–25. [in Ukrainian].
- [3] Lasytchuk, O. M. (2013) Bahatovoddia: akusherska taktyka ta zakhody profilaktyky [Polyhydramnios: management and methods of prevention]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzen*, 1(3), 292–300. [in Ukrainian].
- [4] Calton, E. K., Keane, K. N., Newsholme, P., & Soares, M. J. (2015) The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One*, 10(11), e0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770
- [5] Dawson-Hughes, B., Mithal, A., Bonjour, J. P., Boonen, S., Burckhardt, P., Fuleihan, G. E., et al. (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, 21(7), 1151–1154. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3
- [6] Yates, N., Crew, R. C., & Wyrwoll, C. S. (2017) Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? *Reproduction*, 153(5), R163–R171. doi: 10.1530/REP-16-0647

## Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Л. М. Боярська<sup>1,A,E,F</sup>, Л. В. Гребенюк\*<sup>1,A-E</sup>, К. О. Иванова<sup>1,C,E</sup>, В. В. Ахтырский<sup>2,B</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5», 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:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний тонзиліт, діти, дошкільний вік, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, *Haemophilus influenzae*.

### Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 650–655

### DOI:

10.14739/2310-1210.2019.5.179441

### \*E-mail:

larisavasilevna@gmail.com

### Ключевые слова:

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический тонзиллит, дети, дошкольный возраст, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, *Haemophilus influenzae*.

### Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 650–655

**Мета роботи** – дослідити мікробну контамінацію носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності патологічного гастроєзофагеального рефлюксу.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 44 дитини віком 4,60 ± 0,14 року: 1 група – 22 особи з хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), 2 група – 22 особи з хронічним тонзилітом без ГЕРХ. Проводили аналіз результатів бактеріологічного дослідження виділень носоглотки на поживні середовища. Результати статистично опрацювали, використовуючи програми Microsoft Office Excel і Statistica 13.

**Результати.** У дітей 1 групи в бактеріологічному дослідженні з зіву встановили тенденцію до частішого виявлення *H. influenzae* (у 77,3 %,  $p = 0,06$ ), із носа цей мікроорганізм висівають у 31,8 % дітей ( $p = 0,02$ ), тільки у дітей зі змішаними та кислими рефлюксами (у 30,0 % та 80,0 % відповідно). У 63,6 % дітей 1 групи висівали понад 2 мікроорганізми ( $p = 0,002$ ). Проте це притаманне половині дітей зі змішаними та кислими рефлюксами ( $p = 0,05$ ). У дітей 1 групи за наявності *H. influenzae* встановили вірогідно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів (193,86 ± 40,46 проти 104,80 ± 2,06,  $p = 0,05$ ), кількості тривалих кислих рефлюксів (7,50 ± 1,62 проти 3,67 ± 1,20,  $p = 0,04$ ) і відсоток кислих рефлюксів за добу (26,17 ± 7,23 проти 7,44 ± 2,06,  $p = 0,004$ ).

**Висновки.** Контамінація слизових оболонок зіву та носа у дітей із ГЕРХ та хронічним тонзилітом представлена умовно-патогенною мікрофлорою (у 95,5 %) з превалюванням *H. influenzae*. У дітей зі змішаними та кислими рефлюксами висівали понад 2 мікроорганізми ( $p = 0,05$ ). Для дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом за наявності *H. influenzae* притаманні вірогідно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів ( $p = 0,05$ ), кількості тривалих кислих рефлюксів ( $p = 0,04$ ) і відсоток кислих рефлюксів за добу ( $p = 0,004$ ).

## Микробная контаминация носоглотки у детей с хроническим тонзиллитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Л. Н. Боярская, Л. В. Гребенюк, Е. А. Иванова, В. В. Ахтырский

**Цель работы** – исследовать микробную контаминацию носоглотки у детей с хроническим тонзиллитом в зависимости от наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса.

**Материалы и методы.** Обследовали 44 ребенка в возрасте 4,60 ± 0,14 года: 1 группа – 22 ребенка с хроническим тонзиллитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), 2 группа – 22 ребенка с хроническим тонзиллитом без ГЭРБ. Проводили анализ результатов бактериологического исследования выделений носоглотки на питательные среды. Результаты статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel и Statistica 13.

**Результаты.** У детей 1 группы при бактериологическом исследовании с зева отмечена тенденция к более частому выявлению *H. influenzae* (у 77,3 %,  $p = 0,06$ ). В посевах из носа этот микроорганизм определили у 31,8 % детей 1 группы ( $p = 0,02$ ) и только у детей со смешанными и кислыми рефлюксами (у 30,0 % и 80,0 % соответственно). У 63,6 % детей 1 группы высевали более двух микроорганизмов ( $p = 0,002$ ), также у детей со смешанными и кислыми рефлюксами ( $p = 0,05$ ). У детей с ГЭРБ и хроническим тонзиллитом при наличии *H. influenzae* определены достоверно более высокие показатели общего количества кислых рефлюксов (193,86 ± 40,46 против 104,8 ± 2,06,  $p = 0,05$ ), количества длительных кислых рефлюксов (7,50 ± 1,62 против 3,67 ± 1,20,  $p = 0,04$ ) и процент кислых рефлюксов за сутки (26,17 ± 7,23 против 7,44 ± 2,06,  $p = 0,004$ ).

**Выводы.** Контаминация слизистых оболочек зева и носа у детей с ГЭРБ и хроническим тонзиллитом представлена условно-патогенной микрофлорой (в 95,5 %) с преобладанием *H. influenzae*. У детей со смешанными и кислыми рефлюксами высевали более двух микроорганизмов ( $p = 0,05$ ). Для детей с ГЭРБ и хроническим тонзиллитом при наличии *H. influenzae* присущи достоверно более высокие показатели общего количества кислых рефлюксов ( $p = 0,05$ ), количества длительных кислых рефлюксов ( $p = 0,04$ ) и процент кислых рефлюксов за сутки ( $p = 0,004$ ).

## Condition of nasopharynx contamination in children with chronic tonsillitis and gastroesophageal reflux disease

L. M. Boiarska, L. V. Hrebenuk, K. O. Ivanova, V. V. Akhtyrskyi

**The aim** was to study the condition of nasopharynx contamination in children with chronic tonsillitis depending on the presence of pathological gastro-esophageal reflux.

**Materials and methods.** In total, 44 children aged  $4.60 \pm 0.14$  years were enrolled in the study. The index group comprised 22 people with chronic tonsillitis and gastroesophageal reflux disease (GERD); the control group consisted of 22 people with chronic tonsillitis but without GERD. Samples of nasopharynx secretion (pharyngeal and nasal swabs) were taken for culture and their results were analyzed. The results were statistically processed with the use of Microsoft Office Excel and Statistica 13 software.

**Results.** It was found that pharyngeal cultures obtained from children of the index group tended to reveal *H. influenzae* in the swab more frequently (in 77.3 %,  $P = 0.06$ ). This microorganism was revealed in nasal cultures of children with GERD (in 31.8 %,  $P = 0.02$ ) and only in mixed and acid reflux (30.0 % and 80.0 %, respectively). 63.6 % of children from the index group were culture positive for more than two microorganisms, which was typical for half of the children with mixed and acid reflux (13.6 %,  $P = 0.002$ ). It was defined that children with GERD and colonized by *H. influenzae*, demonstrated higher rates of total quantity of acid reflux ( $193.86 \pm 40.46$  compared to  $104.80 \pm 2.06$ ,  $P = 0.05$ ), persistent acid reflux ( $7.50 \pm 1.62$  compared to  $3.67 \pm 1.20$ ,  $P = 0.04$ ), as well as percentage of acid reflux per day ( $26.17 \pm 7.23$  compared to  $7.44 \pm 2.06$ ,  $P = 0.004$ ).

**Conclusions.** Contamination of pharyngeal and nasal mucous membranes in children with GERD and chronic tonsillitis was represented by potentially pathogenic bacterial microflora (in 95.5 %) with the prevalence of *H. influenzae*. More than two microorganisms were revealed in children with mixed and acid reflux ( $P = 0.05$ ). Children with GERD and chronic tonsillitis, provided *H. influenzae* colonization, demonstrated higher rates of total quantity of acid reflux ( $P = 0.05$ ), persistent acid reflux ( $P = 0.04$ ), as well as percentage of acid reflux per day ( $P = 0.004$ ).

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, chronic tonsillitis, children, preschool child, pathological gastroesophageal reflux, *Haemophilus influenzae*.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 650-655

Стан контамінації носоглотки відіграє важливу роль у формуванні місцевого імунітету людини. Слизові оболонки верхніх дихальних шляхів населяють багато коменсальних видів бактерій, які утворюють складну спільноту. Ці види включають ряд потенційно патогенних бактерій, які зазвичай колонізують носоглотку, не викликаючи розвиток захворювання, але вони можуть спричинити захворювання у разі впливу додаткових факторів. Потенціальними патогенними мікроорганізмами, що виявлені в носоглотці, є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* і *Staphylococcus aureus* [1].

Мікроорганізми, які в нормі знаходяться на слизових оболонках носоглотки, виконують ряд важливих функцій, наприклад, можуть запобігати респіраторним захворюванням, що викликаються патогенними коменсальними видами як за допомогою колонізації, конкуренції, заняття однієї ніші, так і активним способом, шляхом продукування антимікробних пептидів, які безпосередньо впливають на розмноження та ріст патогенних мікроорганізмів [1,2]. Отже, порушення рівноваги мікробіоцинозу носоглотки може призводити до зниження місцевого імунітету та виникнення захворювання.

Мікробну контамінацію носоглотки вивчили в дітей, які часто хворіють, віком понад 4 роки. Виявили мікробне обміненіння носоглотки умовно-патогенною та патогенною флорою [3,4].

Є різні погляди на причини, які призводять до розвитку хронічних назофарингеальних захворювань, як-от хронічного тонзиліту. Для педіатрів важливою проблемою є формування хронічної патології ЛОР-органів із частими рецидивами в дітей, вплив на фактори розвитку та прогресування якої дасть змогу покращити результати консервативної терапії та зберегти важливі лімфоїдні органи дитини, адже лімфоїдоткове (лімфоаденоїдне) кільце Пирогова-Вальдеєра є важливим органом периферичної імунної системи. Воно забезпечує захист слизових оболонок, надає організму інформацію про антигенний склад довкілля, бере участь у формуванні оральної толерантності та механізми протиракового захисту [5]. Останніми роками зберігається тенденція до збільшення захворюваності органів лімфоїдоткового кільця. У Європі та Америці отоларингологи вважають, що до формування тонзиліту може призводити ГЕРХ у зв'язку з близьким анатомічним положенням ротоглотки

та шлунково-кишкового тракту [6]. Досліджували вплив високого гастроєзофагеального рефлюксу на розвиток отитів, хронічного аденоїдиту та хронічного фарингіту. За даними Д. А. Тулупова (2009), у 86,8 % дітей із кислотозалежними захворюваннями шлунка виявили хронічний аденоїдит [7]. У роботі А. С. Єпачинцевої (2010), у 83,7 % дітей із хронічним фарингітом, що резистентний до традиційного лікування, виявили патологічні гастроєзофагеальні рефлюкси, здебільшого внаслідок кислотних рефлюксів [8]. Fatih Yüksel зі співавт. (2013) встановили, що тільки фарингіт/тонзиліт вірогідно частіше виявляли у групі дітей за наявності ГЕРХ, ніж іншу патологію ЛОР органів [9]. Здійснили дослідження, котрі показують, що гастроентерологічне медикаментозне лікування ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) позитивно впливало на клінічний перебіг простої форми хронічного тонзиліту на тлі ЛФР. Дослідники вважають, що проста форма хронічного тонзиліту може бути наслідком впливу ларингофарингеального рефлюксу на піднебінні мигдалики, а не результатом інфекційно-запального процесу [10]. Рефлюктат при ГЕРХ із високими рефлюксами має не тільки пряму пошкоджувальну дію на слизові оболонки носоглотки, він впливає на стан її контамінації.

В Україні недостатньо досліджено механізм впливу ГЕРХ на піднебінні мигдалики, його значення в генезі хронічного тонзиліту, а також на контамінацію носоглотки в дітей дошкільного віку.

## Мета роботи

Дослідити мікробну контамінацію носоглотки в дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

## Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 44 дитини дошкільного віку із Запорізької області та м. Запоріжжя, які перебували на стаціонарному лікуванні в отоларингологічному відділенні КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» із діагнозом рекурентний тонзиліт. Середній вік дітей –  $4,60 \pm 0,14$  року. Після проведення рН моніторингу у стравоході дітей поділили на дві групи: основна група – 22 особи з хронічним тонзилітом і ГЕРХ, група

порівняння – 22 особи з хронічним тонзилітом без ГЕРХ. Серед дітей обох груп суттєвих відмінностей за статтю не було.

ГЕРХ діагностували на підставі наявності відповідних стравохідних симптомів: печії, регургітації, дисфагії, відрижки, відчуття «клубка» в горлі та підтверджували добовим моніторингом рН у стравоході у клінічних умовах на базі КУ «ЗМБДЛ № 5» в ендоскопічному відділенні за допомогою апарата ацидогастрограф АГ-1рН-М (виробник ТОВ «Старт», Україна). Для внутрішньостравохідного рН-моніторингу використовували трансназальне розташування мікросонда протягом 16–24 годин. Датчик мікросонда розташовували за 5 см у проксимальному напрямку від шлунково-стравохідного переходу. Діагностували наявність або відсутність патологічних рефлюксів за класифікацією Т. R. DeMeester (1993).

Мікробну контамінацію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів вивчали шляхом загальноприйнятого бактеріологічного дослідження, що включало посіви виділень носоглотки (мазки із зіву та носа) на поживні середовища. Дослідження виконано централізованою бактеріологічною лабораторією КУ «ЗМБДЛ № 5». Дослідили 44 висіви зі слизової піднебінних мигдаликів та 44 висіви зі слизової носа. Виділені культури ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками. Результати статистично опрацювали, використовуючи програми Microsoft Office Excel і Statistica 13. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Якісні ознаки наведені як абсолютні частоти і відсотки. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи U-критерій Манна–Уїтні, якісні – за допомогою двостороннього критерію Фішера.

## Результати

Порівняння кількості епізодів гострої респіраторно вірусної інфекції (ГРВІ) впродовж року у дітей із хронічним тонзилітом не показало вірогідні відмінності залежно від наявності ГЕРХ. Так, загальна кількість епізодів ГРВІ у дітей 1 групи (діти із ГЕРХ і хронічним тонзилітом) становила 8,5 (8,0; 10,0), в дітей 2 групи (діти з хронічним тонзилітом без ГЕРХ) – 9,0 (7,0; 10,0).

За результатами посівів із зіву та носа визначили певні особливості в дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності патологічних гастроєзофагеальних рефлюксів у дітей. Так, у дітей 1 групи під час бактеріологічного дослідження з зіву встановили тенденцію до частішого виявлення *Haemophilus influenzae* в мазку, ніж у дітей 2 групи (у 77,3 % проти 45,5 %,  $p = 0,06$ ), у посівах із носа цей мікроорганізм виявляли вірогідно частіше у дітей за наявності патологічних рефлюксів (у дітей 1 групи – у 31,8 %, у дітей 2 групи – у 9,1 %,  $p = 0,02$ ). Виявили тенденцію до частішого виявлення *Staphylococcus aureus* у посівах із носа в дітей 1 групи (50,0 % проти 22,7 %,  $p = 0,1$ ). Інші мікроорганізми однаково часто виявляли в обох групах (табл. 1).

За наявності ГЕРХ у дітей із хронічним тонзилітом мікрофлору майже не висівали у вигляді монокультур. Так, у 63,6 % дітей 1 групи висівали понад 2 мікроорганізми, що вірогідно частіше, ніж у дітей 2 групи (13,6 %,  $p = 0,002$ ). Виявлення комбінованої мікрофлори може вказувати на суттєве порушення стану колонізаційної резистентності в піднебінних мигдаликах.

Аналіз якісного складу рефлюксату показав: у 50 % дітей із хронічним тонзилітом і наявністю ГЕРХ реєстрували змішані рефлюкси, у 31,8 % – лужні, у 18,2 % – кислі рефлюкси. За даними фахової літера-

**Таблиця 1.** Особливості мікрофлори носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності патологічних гастроєзофагеальних рефлюксів

| Мікроорганізми                                    | 1 група, n = 22 |      |     |       | 2 група, n = 22 |      |     |      |
|---|-----------------|------|-----|-------|-----------------|------|-----|------|
|   | зів             |      | ніс |       | зів             |      | ніс |      |
|   | n               | %    | n   | %     | n               | %    | n   | %    |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                     | 17              | 77,3 | 7   | 31,8* | 10              | 45,5 | 1   | 9,1  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | 10              | 45,5 | 11  | 50    | 8               | 36,4 | 5   | 22,7 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   | 2               | 9,1  | 3   | 13,6  | 1               | 4,5  | 6   | 27,3 |
| <i>Streptococcus haemolyticus</i> (β, ні А, ні Б) | 2               | 9,1  | 2   | 9,1   | 1               | 4,5  | 0   | 0    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                     | 1               | 4,5  | 0   | 0     | 0               | 0    | 0   | 0    |
| <i>Candida albicans</i>                           | 4               | 18,2 | 0   | 0     | 1               | 4,5  | 0   | 0    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                      | 0               | 0    | 1   | 4,5   | 2               | 9,1  | 0   | 0    |
| Відсутність мікроорганізмів у посівах             | 2               | 9,1  | 2   | 9,1   | 3               | 13,6 | 9   | 49,9 |

\*: статистично вірогідна різниця між 1 і 2 групою,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Особливості патологічного гастроєзофагеального рефлюксу у дітей залежно від наявності *Haemophilus influenzae* в зіві і носі

| Показник рН моніторингу у стравоході (M ± m)         | Діти з патологічними гастроєзофагеальними рефлюксами та хронічною ЛОР патологією |                 |                                   |                |
|--|--|-----------------|-----------------------------------|----------------|
|  | <i>Haemophilus influenzae</i> (+)  |                 | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) |                |
|  | зів, n = 17  | ніс, n = 7      | зів, n = 5                        | ніс, n = 15    |
| Загальна кількість рефлюксів рН <4                   | 140,76 ± 27,64   | 193,86 ± 40,46* | 107,20 ± 51,55                    | 104,80 ± 2,06  |
| Кількість рефлюксів рН <4 тривалістю більше ніж 5 хв | 5,47 ± 1,27  | 7,50 ± 1,62*    | 3,00 ± 1,1                        | 3,67 ± 1,20    |
| % рефлюксів рН <4                                    | 14,86 ± 4,05   | 26,17 ± 7,23*   | 8,41 ± 2,63                       | 7,44 ± 2,06    |
| Загальна кількість рефлюксів рН >7                   | 123,06 ± 33,41   | 29,29 ± 13,56*  | 202,20 ± 64,92                    | 193,20 ± 36,26 |
| Кількість рефлюксів рН >7 тривалістю понад 5 хв      | 4,65 ± 1,18  | 2,00 ± 0,98*    | 6,60 ± 3,27                       | 6,53 ± 1,45    |
| % рефлюксів рН >7                                    | 14,45 ± 4,54#  | 5,97 ± 2,15*    | 35,96 ± 11,03                     | 25,59 ± 6,09   |

#: статистично вірогідна різниця між 1 і 2 групою (зів),  $p < 0,05$ ; \*: статистично вірогідна різниця між 1 та 2 групою (ніс),  $p < 0,05$ .



тури, здебільшого рееструють кислі рефлюкси, але у 20 % випадків рефлюктат має лужну реакцію внаслідок дуоденогастрального рефлюксу, що має агресивніший вплив на слизову оболонку ротової порожнини [11].

Аналіз посівів на мікрофлору показав певні особливості залежно від складу рефлюксату, що наведені на рис. 1 та 2.

*Haemophilus influenzae* в носі висівали тільки в дітей зі змішаними та кислими рефлюксами (у 30,0 % та 80,0 % відповідно), це не притаманне дітям із лужними рефлюксами ( $p = 0,05$ ). У половини дітей зі змішаними та кислими рефлюксами висівали з носа понад 2 мікроорганізми, що також не реестрували в дітей із лужними рефлюксами ( $p = 0,05$ ).

Враховуючи, що в посівах із зіву та носа в дітей 1 групи частіше висівали *Haemophilus influenzae*, надалі здійснили порівняння показників рН моніторингу у стравоході залежно від наявності цього збудника (табл. 2).

У дітей із *Haemophilus influenzae* у зіві (у 77,3 %) виявили вірогідно менший відсоток лужних рефлюксів ( $14,45 \pm 4,54$  проти  $35,96 \pm 11,03$ ,  $p = 0,005$ ). У результаті дослідження посівів із носа визначили, що в дітей за наявності *Haemophilus influenzae* (у 31,8 % дітей) був вірогідно менший відсоток лужних рефлюксів ( $5,97 \pm 2,15$  проти  $25,59 \pm 6,09$ ,  $p = 0,007$ ), нижчі показники загальної кількості лужних рефлюксів ( $29,29 \pm 13,56$  проти  $193,20 \pm 36,26$ ,  $p = 0,005$ ) та менша кількість тривалих лужних рефлюксів ( $2,00 \pm 0,98$  проти  $6,53 \pm 1,45$ ,  $p = 0,03$ ). Виявили також, що у дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом за наявності *Haemophilus influenzae* вірогідно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів ( $193,86 \pm 40,46$  проти  $104,8 \pm 2,06$ ,  $p = 0,05$ ), більша кількість тривалих кислих рефлюксів ( $7,50 \pm 1,62$  проти  $3,67 \pm 1,20$ ,  $p = 0,04$ ) і відсоток кислих рефлюксів за добу ( $26,17 \pm 7,23$  проти  $7,44 \pm 2,06$ ,  $p = 0,004$ ).

## Обговорення

Останніми роками зберігається тенденція до збільшення захворюваності органів лімфоглоткового кільця, зокрема хронічного тонзиліту. Здійснюють дослідження впливу патології шлунково-кишкового тракту на прогресування та хронізацію ЛОР-патології. Чималу увагу приділяють саме позастравохідним оториноларингологічним проявам ГЕРХ. Постійний закид шлункового вмісту в носоглотку при ГЕРХ призводить до порушення механізмів місцевого імунітету, що зумовлює ріст і колонізацію патогенної бактеріальної мікрофлори. За даними багатьох авторів, при хронічних назофарингеальних захворюваннях у дітей у посівах із носоглотки виявляють частіше такі мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Так, при хронічному аденоїдиті та наявності патологічного ГЕР, за одними даними, майже у 75 % випадків виявляли *Staphylococcus aureus*, за іншими, *S. aureus* встановили у 38,8 %, *Klebsiella pneumoniae* – у 32,4 % [7,11]. Здійснили ретроспективний аналіз культури аденоїдної тканини дітей, які підлягали аденоїдектомії. Виявили, що *S. aureus*, *S. pneumoniae* і *H. influenzae* – основні мікроорганізми, культивовані в результаті цих аденоїдектомій (23,4 %, 21,6 % і 18,2 % відповідно). *S. pneumoniae* і *H. influenzae* були найбільш

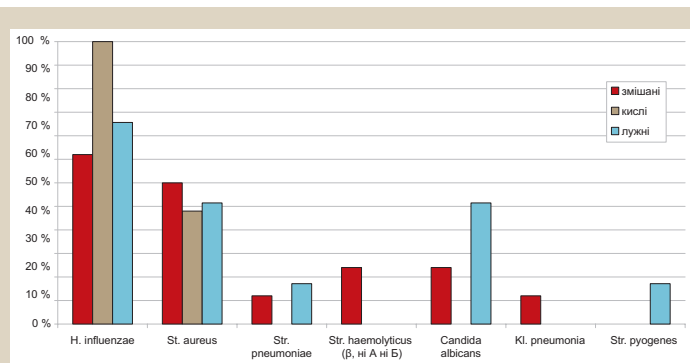


Рис. 1. Стан мікрофлори зіву у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою залежно від складу рефлюксату.

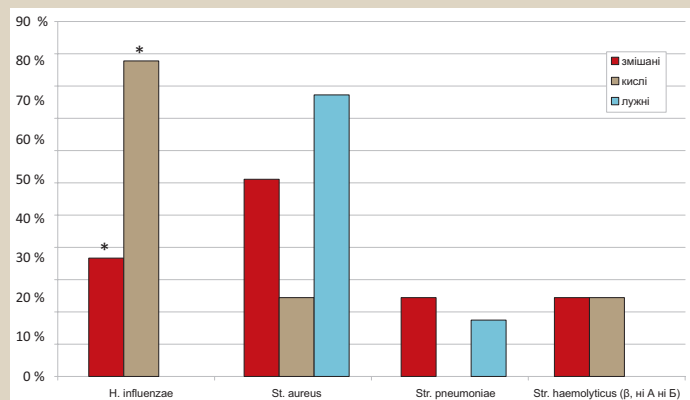


Рис. 2. Стан мікрофлори носа в дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою залежно від складу рефлюксату.

поширені в дітей дошкільного віку (3–6 років), а *S. aureus* поширеніший у дітей грудного та молодшого віку (до 3 років) і дітей шкільного віку (понад 6 років) [12]. Дослідження мікрофлори мигдаликів до початку лікування показало непатогенну й умовно-патогенну мікрофлору (але з переважанням умовно-патогенної) в нормальній концентрації чи такій, що перевищує норму; після 2-місячного курсу антирефлюксної терапії та протягом наступних 6 місяців склад мікрофлори змінювався в бік зменшення видового складу умовно-патогенної мікрофлори, зниження її концентрації [10].

За даними Є. П. Карпової, Д. А. Тулупова (2013), у дітей із хронічним аденоїдитом за наявності ГЕРХ у посівах із носоглотки превалює *Staphylococcus aureus* [11]. За даними Є. В. Хрустальова та співавт. (2013), у хворих на ГЕРХ за наявності ЛОР-патології в носоглотці превалювали гриби роду *Candida* (у 83,95 % випадків) [13]. У дослідженнях, що здійснені в дорослих, встановлено, що у пацієнтів із хронічним фарингітом і ГЕРХ здебільшого висівали умовно-патогенну мікрофлору, а у хворих на ЛОР-патологію без ГЕРХ висівали в майже половині випадків патогенну мікрофлору [10,14]. Наші дані це підтверджують, і в посівах у дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом спостерігали умовно-патогенну мікрофлору (у 95,5 %), проте з відмінністю за видовим складом: у посівах превалює *Haemophilus influenzae* та встановлена тенденція до частішого визначення *Staphylococcus aureus*. *Candida albicans* у 4 рази частіше визначали в дітей із хронічним тонзилітом на тлі ГЕРХ,

але ці дані не вірогідні (18,2 % проти 4,5 %,  $p = 0,15$ ). Виявлення комбінованої мікрофлори у дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом вказувало на суттєве порушення стану колонізаційної резистентності в піднебінних мигдаликах.

Дані, що одержали, можуть свідчити про відсутність впливу бактеріальної інфекції на розвиток рекурентного тонзиліту та вказувати на вирішальне значення подразнювальної та пошкоджувальної дії рефлюксату шлункового та дуоденального вмісту на слизову оболонку назофарингеальної зони.

Аналіз якісного складу рефлюксату показав перевагу змішаних і лужних рефлюксів у дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом, що має агресивніший вплив на слизову оболонку ротової порожнини [11].

При змішаних і кислих рефлюксах *Haemophilus influenzae* висівали як із зіву, так і з носа, а за наявності лише лужних рефлюксів – тільки з зіву. Це можна пояснити більшим впливом кислого вмісту рефлюксату на слизову оболонку ротової порожнини з її ураженням і колонізацією *Haemophilus influenzae*.

*Haemophilus influenzae* при ЛОР патології в дітей визначають, за даними фахової літератури, достатньо часто. Це можна пояснити тим, що відсоток *H. influenzae* зменшується зі збільшенням віку дітей і дорівнює нулю у дорослих. Так, при дослідженні мікрофлори в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини в ротоглотці домінували бактерії роду *Haemophilus* (65,7 %) [15]. За даними Saad Musbah Alasil (2013), основними патогенами при хронічному тонзиліті були *S. aureus* і *H. influenzae* [16]. Визначено, що *Haemophilus influenzae* має високу здатність формувати біоплівки *in vitro*. Це може пояснювати обмежену ефективність антибактеріальної терапії та хронізацію інфекції. *H. influenzae* є опортуністичною інфекцією, що наявна у носоглотці, а її перехід до патогенної форми може відбуватися у відповідь на зміни в організмі людини, зокрема при змінах мукоциліарного транспорту [16]. У нашому випадку можемо припустити: це відбувається при контакт з рефлюксатом при закиді шлункового вмісту.

У дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом за наявності *Haemophilus influenzae* встановили вірогідно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів, кількості тривалих кислих рефлюксів і відсоток кислих рефлюксів за добу. Ці дані підтверджують, що кислий вміст рефлюксату не тільки має подразнювальний вплив на слизову оболонку ротової порожнини, але і призводить до порушення механізмів місцевого імунітету та створює сприятливі умови для колонізації та росту бактеріальної мікрофлори, що спричиняє розвиток деструктивних і недеструктивних уражень слизової оболонки горлянки. Тобто хронічний тонзиліт у цьому випадку може бути наслідком патології стравоходу, зокрема ГЕРХ.

## Висновки

1. Контамінація слизових оболонок зіву та носа у дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом представлена умовно-патогенною мікрофлорою (у 95,5 %), превалює *Haemophilus influenzae*, встановлена тенденція до частішого визначення *Staphylococcus aureus*. У 63,6 % дітей цієї групи висівали понад 2 мікроорганізми, що

вірогідно частіше, ніж у дітей 2 групи, котрі мають лише рекурентний тонзиліт (у 13,6 %),  $p = 0,002$ . Виявлення комбінованої мікрофлори може вказувати на суттєве порушення стану колонізаційної резистентності в піднебінних мигдаликах.

2. У дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом за наявності *Haemophilus influenzae* встановили вірогідно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів ( $p = 0,05$ ), кількості тривалих кислих рефлюксів ( $p = 0,04$ ) і відсоток кислих рефлюксів за добу ( $p = 0,004$ ).

3. У дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом не виявили вірогідний зв'язок лужних рефлюксів із певними мікроорганізмами, але частота їх виявлення становила 31,8 % проти 18,2 % для кислих рефлюксів.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи отримані дані щодо впливу ГЕРХ на розвиток хронічного тонзиліту, надалі потрібно визначити фактори, які призводять до розвитку ГЕРХ та призводять до формування назофарингеальних ускладнень ГЕРХ, зокрема хронічного тонзиліту.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках планової НДР Запорізького державного медичного університету «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень у стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № держреєстрації 0114U001397.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 05.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.04.2019

## Відомості про авторів:

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гребенюк Л. В., аспірант каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Іванова К. О., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ахтирський В. В., зав. централізованої бактеріологічної лабораторії, КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5», Україна.

## Сведения об авторах:

Боярская Л. Н., канд. мед. наук, профессор, зав. каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гребенюк Л. В., аспирант каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Иванова Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ахтырский В. В., зав. централизованной бактериологической лабораторией, КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница № 5», Украина.

## Information about authors:

Boiarska L. M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hrebeniuk L. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivanova K. O., MD, PhD, Assistant, Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Akhtyrskiy V. V., Head of the Centralized Bacteriological Laboratory, Municipal Institution "Zaporizhzhia City Multi-field Children's Hospital No 5", Ukraine.

## Список літератури

- [1] Chan W.-Y., Cohen J. M., Brown J. S. The new first-line defense: the potential of nasopharyngeal colonization in vaccine strategies. *Centre for Inflammation and Tissue Repair, UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London*, 2016. Vol. 2016. Issue 6. P. 47-57. doi: <https://doi.org/10.2147/VDT.S89026>
- [2] Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota / N. Kamada et al. *Nat Immunol.* 2013. Vol. 14. Issue 7. P. 685-690. doi: 10.1038/ni.2608
- [3] Марушко Ю. В., Мовчан О. С. Состояние местного иммунитета и характеристика микробного пейзажа ротоглотки у детей с частыми респираторными заболеваниями. *Актуальная инфектология*. 2014. №1(2). С. 28-31.
- [4] Горбачевский П. Р., Парамонова Н. С. Микробиоценоз слизистой оболочки носоглотки у часто болеющих детей и возможности его коррекции. *Семейная медицина*. 2016. №2. С. 27-29.
- [5] Мещеряков К. Л. Цитокины и оксид азота при хронической патологии лимфоидного кольца глотки у детей : автореф. дис. ... к.мед.н. : 14.10.08 / Научный центр здоровья детей РАМН. Москва, 2010.
- [6] Busaba N., Doron, Sh. Tonsillectomy in adults: Indications. 2015. URL.: [https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications?search=Tonsillectomy%20in%20adults:%20Indications&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications?search=Tonsillectomy%20in%20adults:%20Indications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [7] Тулупов Д. А., Карпова Е. П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. №13(1). С. 172-175. doi: 10.15690/vsp.v13i1.930
- [8] Епанчинцева А. С. Фактор высокого гастроэзофагеального рефлюкса в развитии различных форм хронического фарингита : автор. дис. ... к.мед.н. : 14.01.03 / ГУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии». Москва, 2010. 20 с.
- [9] Clinical presentation of gastroesophageal reflux disease in children with chronic otitis media with effusion / F. Yüksel, et al. *J Craniofac Surg.* 2013. Vol. 24. Issue 2. P. 380-383. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827feb08
- [10] Особенности диагностического обследования и лечения хронического тонзиллита у пациентов на фоне ларингофарингеального рефлюкса / С. Я. Косяков и др. *Лечащий врач*. 2016. №6. С. 89-91.
- [11] Карпова Е. П., Тулупов Д. А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей. *Лечащий врач*. 2013. №1. С. 26-28.
- [12] The bacterial interactions in the nasopharynx of children receiving adenoidectomy / H.-X. Chen et al. *Biomedicine (Taipei)*. 2015. Vol. 5. Issue 1. doi: 10.7603/s40681-015-0006-9
- [13] Взаимосвязь уровня pH слизистой оболочки ротоглотки и наличия грибковой флоры у больных ГЭРБ / Е. В. Хрусталева и др. *Медицина и образование в Сибири*. 2013. №6. С. 36.
- [14] Яровой И. Ю., Буцель А. Ч. Микрофлора слизистой оболочки глотки при фарингитах у пациентов с проявлением гастроэзофагеального рефлюкса болезни. *Медицинский журнал*. 2016. №2. С. 129-132.
- [15] Леженко Г. О., Абатуров О. С., Пашкова О. Е. Роль эндогенных антимикробных пептидов у бактериальной колонизации носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини. *Здоровье ребенка*. 2016. №6(74). С. 74-79.
- [16] Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases / S. M. Alasil, et al. *Int J Otolaryngol.* 2013. 2013. doi: 10.1155/2013/408238

## References

- [1] Chan, W.-Y., Cohen, J. M., & Brown, J. S. (2016). The new first-line defense: the potential of nasopharyngeal colonization in vaccine strategies. *Centre for Inflammation and Tissue Repair, UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London*, 2016(6), 47-57. doi: <https://doi.org/10.2147/VDT.S89026>
- [2] Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nat Immunol.*, 14(7), 685-690. doi: 10.1038/ni.2608
- [3] Marushko, Yu. V., & Movchan, O. S. (2014). Sostoyanie mestnogo immuniteta i kharakteristika mikrobного пейзажа ротоглотки у детей с

- chastymi respiratornymi zabolevaniyami [State of the local immunity and characteristics of microflora of the oropharynx in children with recurrent respiratory infections]. *Aktual'naya infektologiya*, 1(2), 28-31. [in Russian].
- [4] Gorbachevskiy, P. R., & Paramonova, N. S. (2016). Mikrobiocenoз slizistoy obolochki nosoglotki u chasto boleyuschikh detej i vozmozhnosti ego korektsii [Microbiocenosis of the mucous membrane of the nasopharynx in frequently ill children and the possibility of its correction]. *Semejnaya medicina*, 2, 27-29. [in Russian].
- [5] Meshcheryakov, K. L. (2010). *Citokiny i oksid azota pri khronicheskoy patologii limfoidnogo kol'ca glotki u detej* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Cytokines and nitric oxide in chronic pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [6] Busaba, N., & Doron, Sh. (2015) Tonsillectomy in adults: Indications. Retrieved from [https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications?search=Tonsillectomy%20in%20adults:%20Indications&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications?search=Tonsillectomy%20in%20adults:%20Indications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [7] Tulupov, D. A., & Karpova, E. P. (2014). O roli bakterial'noj mikroflory v etiologii khronicheskogo adenoidita u detej [On the role of bacterial microflora in etiology of chronic adenoiditis in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 13(1), 172-175. doi: 10.15690/vsp.v13i1.930 [in Russian].
- [8] Epanchinceva, A. S. (2010) *Faktor vysokogo gastroe'zofageal'nogo refljuxsa v razvitii razlichnykh form khronicheskogo faringita* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Factor of high gastroesophageal reflux in the development of various forms of chronic pharyngitis Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [9] Yüksel, F., Doğan, M., Karataş, D., Yüce, S., Şentürk, M., & Külahlı İ. (2013). Clinical presentation of gastroesophageal reflux disease in children with chronic otitis media with effusion. *J Craniofac Surg.*, 24(2), 380-383. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827feb08
- [10] Kosyakov, S. Ya., Loranskaya, I. D., Angotoeva, I. B., & Muldasheva, A. A. (2016). Osobennosti diagnosticheskogo obsledovaniya i lecheniya khronicheskogo tonzillita u pacientov na fone laringofaringeal'nogo refljuxsa [Features of diagnostic tests and treatment of chronic tonsillitis in patients against the background of laryngopharyngeal reflux]. *Lechashchij vrach*, 6, 89-91. [in Russian].
- [11] Karpova, E. P., & Tulupov, D. A. (2013). O roli razlichnykh etiologicheskikh faktorov v razvitii khronicheskoy patologii nosoglotki u detej [On the meaning of different etiological factors in the development of chronic pathology of nasopharynx in children]. *Lechashchij vrach*, 1, 26-28. [in Russian].
- [12] Chen, H. X., Lai, C. H., Hsu, H. Y., Huang, J. C., Wu, H. S., Ho, M. W., et al. (2015). The bacterial interactions in the nasopharynx of children receiving adenoidectomy. *Biomedicine (Taipei)*, 5(1), 6. doi: 10.7603/s40681-015-0006-9
- [13] Khrustaleva, E. V., Pedder, V. V., Shishkina, N. M., & Lubyanskaya, T. G. (2013). Vzaimosv'яз' urovnya pH slizistoy obolochki rotoglotki i nalichiya gribov'oy flory u bol'nykh GE'RB [Interrelation of pH level of mucous membrane of stomatopharynx and mucology existence at patients with gerd]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 6, 36. [in Russian].
- [14] Yaravy, I. Y., & Butsel, A. Th. (2016). Mikroflora slizistoy obolochki glotki pri faringitakh u pacientov s proyavleniem gastroe'zofageal'nogo refljuxsa bolezni [Microflora of the mucous membrane of the pharynx with chronic pharyngitis caused by gerd]. *Medicinskij zhurnal*, 2, 129-132. [in Russian].
- [15] Lezhenko, H. O., Abaturov, O. Ye., & Pashkova, O. Ye. (2016). Rol endohennykh antimikrobynykh peptydiv u bakterialnii kolonizatsii nosoglotky v ditei iz hiperplazieiu retronazalnoi myhdalyny [The role of endogenous antimicrobial peptides in the bacterial colonization of the nasopharynx in children with hyperplasia of the pharyngeal tonsil]. *Zdorov'e rebenka*, 6(74), 74-79. [in Ukrainian].
- [16] Alasil, S. M., Omar, R., Ismail, S., Yusof, M. Y., Dhakaan, Gh. N., & Abdulla M. A. (2013). Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol.*, 2013. doi: 10.1155/2013/408238

## Клініко-психопатологічна характеристика ремісій шизоафективного розладу в контексті постманіфестних патоперсонологічних трансформацій (клініко-етологічний аспект)

М. Є. Хоміцький\*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** шизоафективний розлад, афективний синдром, поведінка, патоперсонологічні особливості, аналіз.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 656–661

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179443

\*E-mail: nhomitsky@gmail.com

Вивчення поведінки пацієнта – невіддільна складова клініко-психопатологічного дослідження, значення якої складно переоцінити. Своєчасна діагностика в період ремісії при шизоафективному розладі (ШАР) є перспективним напрямом сучасної психіатрії з високим рівнем вірогідності завдяки використанню клініко-етологічного підходу, а також можливості кількісного оцінювання динаміки психопатологічних розладів. Розв'язання цієї проблеми дасть можливість оптимізувати терапевтичні та реабілітаційні заходи, шляхом яких буде підвищено якість життя пацієнтів та їхніх родин.

**Мета роботи** – вивчення клініко-психопатологічних (із використанням клініко-етологічного методу) характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на ШАР.

**Матеріали та методи.** В обласній клінічній психіатричній лікарні (м. Запоріжжя) обстежили 81 особу з встановленим діагнозом шизоафективний розлад. Діагностику захворювань здійснили згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Середній вік у вибірці становив  $41,8 \pm 8,9$  року. Поділ за статтю: 41 жінка та 40 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці – від 3 до 35 років (середній показник –  $15,5 \pm 6,3$  року). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Обов'язковий критерій включення до вибірки – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики. Основними методами дослідження були клініко-психопатологічний, клініко-етологічний, клініко-катамнестичний та клініко-анамнестичний, а також медико-статистичний аналіз.

**Результати.** Клініко-етологічні характеристики соціально-комунікативної взаємодії пацієнтів із ШАР, що одержані по каналах пози, міміки, жести, мають статистично значущі відмінності щодо характеристик здорових осіб і свідчать про наявність стійких трансформацій патоперсонологічного кола. Пацієнти, які страждають на ШАР, демонструють специфічний комплекс невербальних поведінкових компонентів, що характеризується суттєвим вмістом агресивно-попереджувальних елементів: поза агресії ( $p < 0,001$ ), агресивний випад головою ( $p < 0,001$ ), пильний погляд ( $p < 0,01$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), стиснуті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), піднімання руки ( $p < 0,05$ ), кулак ( $p < 0,001$ ), розведені коліна ( $p < 0,01$ ). За рівнем невербальної агресії при соціально-комунікативній взаємодії, а також за вмістом елементів, що свідчать про підвищений рівень тривоги (жест із фіксацією на шиї ( $p < 0,01$ ), жест із фіксацією на животі ( $p < 0,01$ ), жест-відсторонення ( $p < 0,01$ ), жест потирання рук ( $p < 0,001$ )), пацієнти з ШАР перевищують відповідні показники у здорових осіб.

**Висновки.** Наявні при ШАР стійкі патоперсонологічні трансформації потребують комплексного вивчення структури, типології, чинників формування, розроблення системи превенції та корекції з метою зменшення їхнього дезадаптувального впливу.

**Ключевые слова:** шизоаффективное расстройство, поведение, патоперсонологические особенности, анализ.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 656–661

## Клинико-психопатологическая характеристика ремиссий шизоаффективного расстройства в контексте постманifestных патоперсонологических трансформаций (клинико-этологический аспект)

Н. Е. Хомицкий

Изучение поведения пациента – неотъемлемая составляющая клинико-психопатологического исследования, значение которой трудно переоценить. Своевременная диагностика в период ремиссии при шизоаффективном расстройстве (ШАР) является перспективным направлением современной психиатрии с высокой степенью достоверности благодаря использованию клинико-этологического подхода, а также возможности количественной оценки динамики психопатологических расстройств. Решение этой проблемы даст возможность оптимизировать терапевтические и реабилитационные мероприятия, за счет которых будет повышено качество жизни пациентов и их семей.

**Цель работы** – изучение клинико-психопатологических (с использованием клинико-этологического метода) характеристик состояний ремиссии у пациентов с ШАР.

**Материалы и методы.** На базе областной клинической психиатрической больницы (г. Запорожье) обследовали 81 пациента с установленным диагнозом шизоаффективное расстройство. Диагностика заболевания была осуществлена согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Средний возраст в выборке составил  $41,8 \pm 8,9$  года. Распределение по полу составило: 41 женщина и 40 мужчин. Длительность заболевания в выборке – от 3 до 35 лет (средний показатель  $15,5 \pm 6,3$  года). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Обязательным критерием включения в выборку было состояние клинической ремиссии с редукцией психотической симптоматики. Основными методами исследования были клинико-психопатологический, клинико-этологический, клинико-катамнестический и клинико-анамнестический, а также медико-статистический анализ.

**Результаты.** Клинико-этологические характеристики социально-коммуникативного взаимодействия пациентов с ШАР, полученные по каналам позы, мимики и жеста, имеют статистически значимые различия относительно характеристик

здорових лиц і свідчать про наявність стійких трансформацій патоперсонального кола. Пацієнти, страждаючі ШАР, демонструють специфічний комплекс невербальних поведінкових компонентів, який характеризується значимим вмістом агресивно-предупредительних елементів: поза агресії ( $p < 0,001$ ), агресивний випад голови ( $p < 0,001$ ), пристальний погляд ( $p < 0,01$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), сжаті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), підйом руки ( $p < 0,05$ ), кулак ( $p < 0,001$ ), розведені коліна ( $p < 0,01$ ). По рівню невербальної агресії при соціально-комунікативному взаємодії, а також по вмісту елементів, свідчать про підвищений рівень тривоги (жест з фіксацією на шее ( $p < 0,01$ ), жест з фіксацією на животі ( $p < 0,01$ ), жест відсторонення ( $p < 0,01$ ), жест потирання рук ( $p < 0,001$ )), пацієнти з ШАР перевищують відповідні показники у здорових осіб.

**Висновки.** Існуючі при ШАР стійкі патоперсональні трансформації потребують комплексного вивчення структури, типології факторів формування, розробки системи превенції і корекції з метою зменшення їх дезадаптивного впливу.

## Clinico-psychological characteristics of schizoaffective disorder remission in the context of pathopersonological transformations in the post-manifestation period (a clinical-ethological aspect)

M. Ye. Khomitskiy

The study of patient behavior is an integral part of a clinical psychopathological study, the significance of which is difficult to overestimate. Timely diagnosis in the period of remission in schizoaffective disorder (SAD) with a high degree of confidence through the clinical-ethological approach, as well as the ability to quantify the dynamics of psychopathological disorders is a promising direction of modern psychiatry. A solution to this problem would provide an opportunity to optimize therapeutic and rehabilitation measures, thereby improving the quality of life for patients and their families.

**The aim** of this study was to study the clinical and psychopathological (using the clinical and ethological method) characteristics of remission conditions in patients suffering from SAD.

**Materials and methods.** On the basis of the Regional Clinical Psychiatric Hospital (Zaporizhzhia), 81 patients were examined with an established diagnosis of schizoaffective disorder. Diagnosis of the disease was carried out according to the 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). The average age in the sample was  $41.8 \pm 8.9$  years. The distribution by sex was: 41 women and 40 men. The disease duration in the sample ranges from 3 to 35 years, the average was  $15.5 \pm 6.3$  years. All patients signed an informed consent to participate in the study. The mandatory criterion for inclusion in the sample was the state of clinical remission with psychotic symptoms reduction. The main research methods were clinical-psychopathological, clinical-ethological, clinical-anamnestic and clinical-catamnestic, as well as medical-statistical analysis.

**Results.** The clinical-ethological characteristics of the socio-communicative interaction of patients with SAD obtained through postures, facial expressions and gestures have statistically significant differences regarding the characteristics of healthy individuals and indicate the presence of persistent transformations of pathopersonological range. Patients suffering from SAD demonstrate a specific complex of non-verbal behavioral components, which is characterized by a significant content of aggressively-warning elements: aggressive posture ( $P < 0.001$ ), aggressive head lunge ( $P < 0.001$ ), close look ( $P < 0.01$ ), grin ( $P < 0.05$ ), lip-biting ( $P < 0.001$ ), tightening of the lips ( $P < 0.001$ ), teeth chatter ( $P < 0.01$ ), raising the arm ( $P < 0.05$ ), clinched fist ( $P < 0.001$ ), spreading knees ( $P < 0.01$ ). By the level of non-verbal aggression in the socio-communicative relationship, as well as by the content of elements indicating an increased level of anxiety (gesture with fixation on the neck ( $P < 0.01$ ), gesture with fixation on the stomach ( $P < 0.01$ ), gesture of walking away ( $P < 0.01$ ), gesture of hand-rubbing ( $P < 0.001$ )), patients with SAD exceed the corresponding figures in healthy individuals.

**Conclusions.** The stable pathopersonological transformations that are present in SAD require a comprehensive study of the structure, typology of factors in their formation, development of prevention and correction systems with a view to reducing their disadaptive effects.

### Key words:

schizoaffective disorder, affective symptoms, behavior, pathopersonological features, analysis.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 656–661

Вивчення поведінки пацієнта є невіддільною складовою клініко-психопатологічного дослідження, значення якого складно переоцінити. Однак на практиці здебільшого невербальні характеристики поведінки оцінюються «в цілому», без глибокої деталізації та без проведення квантифікації. Яскравим прикладом інтуїтивного оцінювання досвідченим психіатром ознак наявності в пацієнта шизофренічного процесу є «praesox gefuhl» за Н. С. Rümke.

Враховуючи парадигму діагностики останніх десятиліть, що в багатьох випадках передбачає числове оцінювання наявних психічних порушень, психіатрична наука та практика потребують упровадження методик чисельного оцінювання невербальних ознак поведінки пацієнта [1,5,6,8]. Основою цих методик є клініко-етоло-

гічний метод, який враховує біологічні та соціальні фактори модифікації поведінки [4]. Методики, що розроблені з використанням клініко-етологічного методу, довели свою інформативність і дали змогу дослідити маркери позитивних і негативних розладів при шизофренії, тригери агресивної поведінки тощо. Передбачається, що визначення невербальних маркерів у поведінці буде сприяти вивченню ендотипів при ендогенних психічних захворюваннях, що дасть можливість поліпшити диференційну діагностику, оцінювати динаміку психічного стану на патогенетичному рівні та сформувати прогностичні критерії.

Згідно з даними фахової літератури та попередніх власних досліджень, нозоспецифічні невербальні поведінкові маркери – стійкі та зберігаються в поведінці

пацієнта і в період ремісії ендogenous захворювання, змінюючи психічний склад в цілому, а тому можуть належати до патоперсоналогічних трансформацій. Прикладом формування стійких змін патоперсоналогічного кола є шизоафективний розлад (ШАР), під час якого та в періоди ремісії (як вважалося раніше – інтермісії) наявна стійка трудова та соціальна дезадаптація різного ступеня. Нині проблема вивчення патоперсоналогії ШАР не має адекватного вирішення [7].

Діагностичні моделі, що застосовують під час ШАР, здебільшого орієнтовані на симптоматику екзацербачії захворювання, котра є поліморфною та демонструє динамічний синдромокінез [2,3,7]. Ці фактори призводять до діагностичних помилок, погіршностей під час призначення тривалої підтримувальної терапії, погіршення комплаєнсу та поглиблення соціальної дезадаптації пацієнтів. Своєчасна діагностика з високим рівнем вірогідності завдяки використанню клініко-етологічного підходу, а також можливості кількісного оцінювання динаміки психопатологічних розладів у період ремісії ШАР є перспективним напрямом сучасної психіатрії, що дасть можливість оптимізувати терапевтичні та реабілітаційні заходи, внаслідок яких буде поліпшено якість життя пацієнтів та їхніх родин.

## Мета роботи

Вивчення клініко-психопатологічних (з використанням клініко-етологічного методу) характеристик станів ремісії в пацієнтів, які страждають на ШАР.

## Матеріали і методи дослідження

В обласній клінічній психіатричній лікарні (м. Запоріжжя) обстежили 81 пацієнта із встановленим діагнозом шизоафективний розлад. Діагностику захворювань здійснили згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Середній вік у вибірці становив  $41,8 \pm 8,9$  року. Пацієнтів поділили за статтю: 41 жінка та 40 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці – від 3 до 35 років, середній показник –  $15,5 \pm 6,3$  року. Середній вік пацієнтів на час початку захворювання у вибірці –  $26,3 \pm 7,4$  року. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксували від 2 до 28 епізодів хвороби та пов'язаних із ними госпіталізацій, в середньому у вибірці цей показник становив  $11,4 \pm 5,9$  разів. Обов'язковий критерій включення у вибірку – стан клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основні методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-етологічний, клініко-катамнестичний, клініко-анамнестичний, а також медико-статистичний аналіз.

Клініко-психопатологічний метод використали для підтвердження діагнозу за критеріями міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та стану ремісії на момент дослідження.

Клініко-катамнестичний метод – аналіз медичної документації (амбулаторна карта), збирання даних шляхом опитування пацієнта та його родичів і найближчого оточення.

Клініко-анамнестичний метод застосували для поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Клініко-етологічний метод використали для вивчення структури та типології невербальної поведінки, а також кількісного аналізу з використанням глосарія, що укладений V. P. Samokhvalov та O. E. Samokhvalova [4].

Провели дві 10-хвилинні бесіди на тему анамнезу життя пацієнта в парах пацієнт – лікар із виконанням відеозйомки (за умов інформованої згоди). Під час першої бесіди лікар був одягнений у медичний халат, під час другої – у звичайний одяг, без будь-якої атрибутики медичного працівника. Отже, під час другої частини дослідження проведена деформалізація рольової ідентичності лікаря-психіатра як можливого чинника модифікації поведінки пацієнта. Відеозаписи розшифровано клініко-етологічним методом і визначено факт демонстрації пацієнтом окремих поведінкових елементів по каналах пози, жести, міміки. Оцінювання результатів дослідження здійснили окремо під час першої та другої частини інтерв'ю. Кінцеві дані для кожного пацієнта обчислювали як суму результатів.

Статистичний аналіз даних виконали методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP і SPSS 10.0.5 for Windows. Для перевірки гіпотези щодо наявності зв'язку для кожної пари якісних ознак застосували метод аналізу чотирипольних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона  $\chi^2$ , критерій Пірсона  $\chi^2$  з поправкою Йейтса, критерій Стюдента  $t$ , критерій Фішера  $F$ , коефіцієнт Пірсона  $r$ ).

## Результати

Згідно з результатом дослідження невербальної поведінки для пацієнтів із ШАР характерні особливості: такі позиції тіла у стані сидіння, як статичне з випрямленою спиною (P.2.1), та поза агресії (P.2.8) виявлені в 11,1 та 18,5 % осіб відповідно. Ці показники є вищими, ніж у контрольній групі ( $\chi^2 = 10,389$ ;  $p < 0,01$  для P.2.1 і  $\chi^2 = 26,566$ ;  $p < 0,001$  для P.2.8). Протилежні закономірності ( $\chi^2 = 7,133$ ;  $p < 0,01$ ) спостерігали під час оцінювання показників пози вдумливості (P.2.3), яка зафіксована тільки в одного пацієнта з ШАР (1,2 %), а у здорових осіб спостерігали у 12,0 % випадків.

Вивчаючи інші невербальні елементи пози, виявили групу ознак, що можуть бути асоційовані з діагнозом ШАР. До них належать: P.4.2 – агресивний випад головою ( $\chi^2 = 20,830$ ;  $p < 0,001$ ), P.6.2 – підняте одне або обидва плеча ( $\chi^2 = 9,855$ ;  $p < 0,01$ ), P.6.7 – гіпертонус плеча ( $\chi^2 = 10,340$ ;  $p < 0,01$ ), P.8.11 – обидві руки розміщені на стегні ( $\chi^2 = 9,855$ ;  $p < 0,01$ ), P.8.13 – кулак ( $\chi^2 = 18,074$ ;  $p < 0,001$ ), P.8.16 – скребкові рухи ( $\chi^2 = 5,675$ ;  $p < 0,05$ ), P.8.19 – одна рука стискає пальці другої руки ( $\chi^2 = 8,703$ ;  $p < 0,01$ ), P.9.3 – коліна розведені ( $\chi^2 = 8,480$ ;  $p < 0,01$ ), P.9.11 – притупування ступнею ( $\chi^2 = 5,941$ ;  $p < 0,01$ ). У контрольній групі частіше, ніж при ШАР фіксували елементи P.4.1 – дивиться прямо вперед ( $\chi^2 = 5,491$ ;  $p < 0,05$ ) і P.9.4 – коліна зведені ( $\chi^2 = 8,480$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Дослідження невербальної активності контингентів за мімікою показало такі результати: зоровий контакт

Таблиця 1. Характеристика невербальної поведінки при ШАР і здорових осіб (поза у стані сидючи)

| Код елемента комунікації                | Канал та елемент комунікації                                    | Пацієнти з ШАР (n = 81)            |                       | Здорові особи (n = 250)            |                       | $\chi^2$ | $\chi^2$<br>з поправкою Йейтса | $\phi$ | r     | t         |
|---|---|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------|--------------------------------|--------|-------|-----------|
|   |   | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % |          |                                |        |       |           |
| <b>P.2 Позичі у стані сидючи</b>        |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.2.1                                   | Статичне з випрямленою спиною                                   | 9                                  | 11,1                  | 5                                  | 2,0                   | 12,537   | 10,389                         | 0,195  | 0,191 | p < 0,01  |
| P.2.3                                   | Підтримка голови однією рукою (вдмливність)                     | 1                                  | 1,2                   | 30                                 | 12,0                  | 8,353    | 7,133                          | 0,159  | 0,157 | p < 0,01  |
| P.2.8                                   | Агресії   | 15                                 | 18,5                  | 5                                  | 2,0                   | 29,404   | 26,566                         | 0,298  | 0,286 | p < 0,001 |
| <b>P.4 Компоненти голови</b>            |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.4.1                                   | Дивиться прямо вперед   | 62                                 | 76,5                  | 220                                | 88,0                  | 6,367    | 5,491                          | 0,139  | 0,137 | p < 0,05  |
| P.4.2                                   | Агресивний випад головою  | 13                                 | 16,0                  | 5                                  | 2,0                   | 23,483   | 20,830                         | 0,266  | 0,257 | p < 0,001 |
| <b>P.6 Компоненти плечей</b>            |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.6.2                                   | Одне або обидва плеча піднято                                   | 12                                 | 14,8                  | 10                                 | 4,0                   | 11,532   | 9,855                          | 0,187  | 0,183 | p < 0,01  |
| P.6.7                                   | Гіпертонус плеча  | 11                                 | 13,6                  | 8                                  | 3,2                   | 12,183   | 10,340                         | 0,192  | 0,188 | p < 0,01  |
| <b>P.8 Компоненти рук</b>               |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.8.11                                  | Обидві руки розміщені на стегні                                 | 12                                 | 14,8                  | 10                                 | 4,0                   | 11,532   | 9,855                          | 0,187  | 0,183 | p < 0,01  |
| <b>P.8 Особливі позиції однієї руки</b> |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.8.13                                  | Кулак   | 12                                 | 14,8                  | 5                                  | 2,0                   | 20,620   | 18,074                         | 0,250  | 0,242 | p < 0,001 |
| P.8.16                                  | Скробкові руки (гострі кігті)                                   | 3                                  | 3,7                   | 0                                  | 0                     | 9,344    | 5,675                          | 0,168  | 0,166 | p < 0,05  |
| P.8.19                                  | Особливі позиції обох рук: одна рука стискає пальці другої руки | 4                                  | 4,9                   | 0                                  | 0                     | 12,497   | 8,703                          | 0,194  | 0,191 | p < 0,01  |
| <b>P.9 Компоненти ніг</b>               |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| P.9.3                                   | Коліна розведені  | 19                                 | 23,5                  | 25                                 | 10,0                  | 9,612    | 8,480                          | 0,170  | 0,168 | p < 0,01  |
| P.9.4                                   | Коліна зведені  | 62                                 | 76,5                  | 225                                | 90,0                  | 9,612    | 8,480                          | 0,170  | 0,168 | p < 0,01  |
| P.9.11                                  | Притупування ступнею  | 7                                  | 8,6                   | 5                                  | 2,0                   | 7,725    | 5,941                          | 0,153  | 0,151 | p < 0,05  |

Таблиця 2. Характеристика невербальної поведінки при ШАР і здорових осіб (міміка)

| Код елемента комунікації                 | Канал та елемент комунікації  | Пацієнти з ШАР (n = 81)            |                       | Здорові особи (n = 250)            |                       | $\chi^2$ | $\chi^2$<br>з поправкою Йейтса | $\phi$ | r     | t         |
|--|---|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------|--------------------------------|--------|-------|-----------|
|  |   | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % |          |                                |        |       |           |
| <b>M.1 Компоненти зорового контакту</b>  |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| M.1.1                                    | Дивиться в обличчя співрозмовника   | 77                                 | 95,1                  | 250                                | 100                   | 12,497   | 8,703                          | 0,194  | 0,191 | p < 0,01  |
| M.1.2                                    | Пильний погляд на обличчя співрозмовника (без моргання понад 2 хвилини та відведення погляду) | 20                                 | 24,7                  | 25                                 | 10                    | 11,241   | 10,025                         | 0,184  | 0,181 | p < 0,01  |
| <b>M.4 Компоненти лоба та площі брів</b> |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| M.4.4                                    | Фланш бровами   | 49                                 | 60,5                  | 217                                | 87                    | 26,827   | 25,186                         | 0,285  | 0,274 | p < 0,001 |
| M.4.14                                   | Амімія верхньої частини обличчя   | 8                                  | 9,9                   | 0                                  | 0                     | 25,303   | 21,289                         | 0,276  | 0,266 | p < 0,001 |
| <b>M.5 Компоненти ділянки рота</b>       |   |                                    |                       |                                    |                       |          |                                |        |       |           |
| M.5.1                                    | Посмішка  | 54                                 | 66,7                  | 117                                | 47                    | 9,669    | 8,890                          | 0,171  | 0,168 | p < 0,01  |
| M.5.2                                    | Оскал   | 17                                 | 21,0                  | 28                                 | 11                    | 4,989    | 4,191                          | 0,123  | 0,122 | p < 0,05  |
| M.5.5                                    | Асиметрична посмішка  | 9                                  | 11,1                  | 8                                  | 3                     | 7,859    | 6,319                          | 0,154  | 0,152 | p < 0,05  |
| M.5.15                                   | Кусання губ   | 9                                  | 11,1                  | 3                                  | 1                     | 17,200   | 14,480                         | 0,228  | 0,222 | p < 0,001 |
| M.5.16                                   | Стиснуті губи   | 8                                  | 9,9                   | 3                                  | 1                     | 14,335   | 11,762                         | 0,208  | 0,204 | p < 0,001 |
| M.5.23                                   | Намагання говорити  | 2                                  | 2,5                   | 30                                 | 12                    | 6,364    | 5,319                          | 0,139  | 0,137 | p < 0,05  |
| M.5.29                                   | Звисання нижньої губи   | 5                                  | 6,2                   | 0                                  | 0                     | 15,669   | 11,794                         | 0,218  | 0,213 | p < 0,001 |
| M.5.34                                   | Прицмокування   | 5                                  | 6,2                   | 0                                  | 0                     | 15,669   | 11,794                         | 0,218  | 0,213 | p < 0,001 |
| M.5.35                                   | Клацання зубами   | 4                                  | 4,9                   | 0                                  | 0                     | 12,497   | 8,703                          | 0,194  | 0,191 | p < 0,01  |
| M.5.37                                   | Розслаблений рот  | 11                                 | 13,6                  | 3                                  | 1                     | 8,912    | 6,720                          | 0,164  | 0,162 | p < 0,05  |

пацієнтів із ШАР характеризувався 4 випадками, коли протягом інтерв'ю пацієнти не дивились в обличчя співрозмовника, а в контрольній групі не зафіксували жодного випадку, коли б у перебігу бесіди людина не демонструвала елемент M.1.1 (дивиться в обличчя співрозмовника),  $\chi^2 = 8,703$ ; p < 0,01. Поряд з тим при ШАР частіше ( $\chi^2 = 10,025$ ; p < 0,01) спостерігали елемент M.1.2 – пильний погляд на обличчя співрозмовника (без моргання понад 2 хвилини та відведення погляду).

Аналіз компонентів лоба та площі брів виявив, що M.4.14 – амімія верхньої частини обличчя асоціюється з ШАР ( $\chi^2 = 21,289$ ; p < 0,01), а M.4.4 (фланш бровами) при ШАР демонструється рідше ( $\chi^2 = 25,186$ ; p < 0,01), ніж у здорових осіб. До невербальних елементів ділянки рота, що корелюють із ШАР належать: M.5.1 – посмішка ( $\chi^2 = 8,890$ ; p < 0,01), M.5.2 – оскал ( $\chi^2 = 4,191$ ; p < 0,05), M.5.5 – асиметрична посмішка ( $\chi^2 = 6,319$ ; p < 0,05), M.5.15 – кусання губ ( $\chi^2 = 14,480$ ; p < 0,001), M.5.16 –

Таблиця 3. Характеристика невербальної поведінки при ШАР і здорових осіб (жест вільною рукою)

| Код елемента комунікації | Канал та елемент комунікації                      | Пацієнти з ШАР (n = 81)            |                       | Здорові особи (n = 250)            |                       | $\chi^2$ | $\chi^2$<br>з по-правкою Йейтса | $\phi$ | r     | t         |
|--------------------------|---|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------|---------------------------------|--------|-------|-----------|
|                          |   | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % | Абсолютна кількість випадків, осіб | Кількість випадків, % |          |                                 |        |       |           |
| G.2                      | Жест-вказівка                                     | 11                                 | 13,6                  | 10                                 | 4                     | 7,552    | 6,217                           | 0,149  | 0,147 | p < 0,05  |
| G.3                      | Жест-звернення до співрозмовника                  | 1                                  | 1,2                   | 23                                 | 9                     | 5,772    | 4,648                           | 0,132  | 0,131 | p < 0,05  |
| G.5                      | Жест із фіксацією на шиї (жест латентної тривоги) | 8                                  | 9,9                   | 5                                  | 2                     | 10,059   | 8,080                           | 0,174  | 0,172 | p < 0,01  |
| G.6                      | Жест із фіксацією на животі                       | 4                                  | 4,9                   | 0                                  | 0                     | 12,497   | 8,703                           | 0,194  | 0,191 | p < 0,01  |
| G.8                      | Жест-відсторонення                                | 4                                  | 4,9                   | 0                                  | 0                     | 12,497   | 8,703                           | 0,194  | 0,191 | p < 0,01  |
| G.9                      | Жест потирання рук                                | 5                                  | 6,2                   | 0                                  | 0                     | 15,669   | 11,794                          | 0,218  | 0,213 | p < 0,001 |
| G.11                     | Піднімання руки (як погроза іншій особі)          | 3                                  | 3,7                   | 0                                  | 0                     | 9,344    | 5,675                           | 0,168  | 0,166 | p < 0,05  |
| G.13                     | Жести аутогрумінга: волосся                       | 4                                  | 4,9                   | 35                                 | 14                    | 4,833    | 4,001                           | 0,121  | 0,120 | p < 0,05  |
| G.15                     | Шия   | 8                                  | 9,9                   | 3                                  | 1                     | 14,335   | 11,762                          | 0,208  | 0,204 | p < 0,001 |

стиснуті губи ( $\chi^2 = 11,762$ ;  $p < 0,001$ ), М.5.29 – звисання нижньої губи ( $\chi^2 = 11,794$ ;  $p < 0,001$ ), М.5.34 – прицьмування ( $\chi^2 = 11,794$ ;  $p < 0,001$ ), М.5.35 – клацання зубами ( $\chi^2 = 8,703$ ;  $p < 0,01$ ), М.5.37 – розслаблений рот ( $\chi^2 = 6,720$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Аналіз показників, що належать до жесту вільною рукою, виявив невербальні елементи, котрі корелюють із діагнозом ШАР. До них належать: G.2 – жест-указання ( $\chi^2 = 6,217$ ;  $p < 0,05$ ), G.5 – жест із фіксацією на шиї (жест латентної тривоги) ( $\chi^2 = 8,080$ ;  $p < 0,05$ ), G.8 – жест-відсторонення ( $\chi^2 = 8,703$ ;  $p < 0,01$ ), G.9 – жест потирання рук ( $\chi^2 = 11,794$ ;  $p < 0,001$ ), G.11 – піднімання руки (як погроза іншій особі) ( $\chi^2 = 5,675$ ;  $p < 0,05$ ), G.15 – аутогрумінг ділянки шиї ( $\chi^2 = 11,762$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 3).

## Обговорення

Результати дослідження збігаються загалом з даними вітчизняних [4] та іноземних дослідників [5] щодо наявності в поведінці пацієнтів із ШАР специфічних невербальних маркерів, які свідчать про стійкі трансформації патоперсоналогічного кола. Мімічні прояви пацієнтів із ШАР характеризуються зниженням активності ділянки лоба та площі брів (фланш бровами ( $p < 0,001$ ) та амімія верхньої частини обличчя ( $p < 0,001$ )), що компенсується підвищенням активності ділянки рота (посмішка ( $p < 0,01$ ), асиметрична посмішка ( $p < 0,05$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), стиснуті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), прицьмування ( $p < 0,001$ )).

Пацієнти, які страждають на ШАР, показують специфічний комплекс поведінкових невербальних компонентів, що характеризується чималою кількістю агресивно-попереджувальних елементів (поза агресії ( $p < 0,001$ ), агресивний випад головою ( $p < 0,001$ ), пильний погляд ( $p < 0,01$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), стиснуті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), піднімання руки ( $p < 0,05$ ), кулак ( $p < 0,001$ ), розведені коліна ( $p < 0,01$ )). За вмістом елементів, що свідчать про підвищений рівень тривоги (жест із фіксацією на шиї ( $p < 0,01$ ), жест із фіксацією на животі ( $p < 0,01$ ), жест-відсторонення ( $p < 0,01$ ), жест потирання рук ( $p < 0,001$ )), пацієнти з ШАР перевищують відповідні показники у здорових осіб.

## Висновки

У дослідженні проаналізували клініко-етологічні характеристики соціально-комунікативної взаємодії пацієнтів, які страждають на ШАР, і порівняли дані з відповідними характеристиками здорових осіб.

1. Клініко-етологічні характеристики соціально-комунікативної взаємодії пацієнтів із ШАР, що отримані по каналах пози, міміки, жесту, мають статистично значущі відмінності щодо характеристик здорових осіб і свідчать про наявність стійких трансформацій патоперсоналогічного кола.

2. Мімічні прояви пацієнтів із ШАР характеризуються зниженням активності ділянки лоба та площі брів ( $p < 0,001$ ), що компенсується підвищенням активності ділянки рота: посмішка ( $p < 0,01$ ), асиметрична посмішка ( $p < 0,05$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), стиснуті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), прицьмування ( $p < 0,001$ ).

3. Пацієнти, які страждають на ШАР, демонструють специфічний комплекс невербальних поведінкових компонентів, що характеризується чималою кількістю агресивно-попереджувальних елементів: поза агресії ( $p < 0,001$ ), агресивний випад головою ( $p < 0,001$ ), пильний погляд ( $p < 0,01$ ), оскал ( $p < 0,05$ ), кусання губ ( $p < 0,001$ ), стиснуті губи ( $p < 0,001$ ), клацання зубами ( $p < 0,01$ ), піднімання руки ( $p < 0,05$ ), кулак ( $p < 0,001$ ), розведені коліна ( $p < 0,01$ ).

4. За рівнем невербальної агресії при соціально-комунікативній взаємодії, а також за вмістом елементів, що свідчать про підвищений рівень тривоги (жест із фіксацією на шиї ( $p < 0,01$ ), жест із фіксацією на животі ( $p < 0,01$ ), жест-відсторонення ( $p < 0,01$ ), жест потирання рук ( $p < 0,001$ )), пацієнти з ШАР перевищують відповідні показники у здорових осіб.

5. Наявні при ШАР стійкі патоперсоналогічні трансформації потребують комплексного вивчення структури, типології, чинників формування, розроблення системи превенції та корекції для зменшення їхнього дезадаптивного впливу.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дають можливість констатувати наявність при соціально-комунікативній взаємодії пацієнтів із ШАР клініко-етологічних ознак стійких патоперсоналогічних трансформацій, котрі характеризуються специфічною дисгармонією міміки, високим рівнем агресії та тривоги,



що може бути використано під час діагностики відзначених розладів. Однак для підтвердження нозологічної специфічності, визначення структури та типології цих змін потрібне комплексне дослідження контингентів, які належать до інших нозологічних одиниць із групи ендогенних психозів із використанням клініко-психопатологічних, медико-психологічних методик із ретельним медико-статистичним аналізом результатів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 28.01.2019

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

### 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 літератури

- [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] Diagnostic reliability in schizoaffective disorder / A. Murru, et al. *Bipolar Disorder*. 2016. Vol. 18(1). P. 78–80. doi: 10.1111/bdi.12366
- [3] Reducing the Diagnostic Heterogeneity of Schizoaffective Disorder / K. Seldin, et al. *Frontiers Psychiatry*. 2017. Vol. 8. P. 18. doi: 10.3389/fpsy.2017.00018
- [4] Samokhvalov V. P., Samokhvalova O. E. Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*. 2011. Vol. II. P. 121–164. doi: 10.1007/978-94-007-0831-0\_6
- [5] Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – a systematic review and meta-analysis / H. Santelmann et al. *Bipolar Disorder*. 2015. Vol. 17. Issue 7. P. 753–768. doi: 10.1111/bdi.12340
- [6] The crisis of psychiatry – insights and prospects from evolutionary theory / M. Brüne et al. *World Psychiatry*. 2012. Vol. 11. Issue 1. P. 55–57. doi: 10.1016/j.wpsyc.2012.01.009
- [7] Wilson J. E., Nian H., Heckers S. The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2014. Vol. 264. Issue 1. P. 29–34. doi: 10.1007/s00406-013-0410-7
- [8] McGorry P., Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. P. 191–192. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2868

### References

- [1] Voloshyn, P. V., & Maruta, N. O. (2015) Stratehiia okhorony psykhnichnoho zdorovia naselennia Ukrainy: suchasni mozhlyvosti ta pereshkody [The Strategy of Mental Health Care of the population of Ukraine: contemporary opportunities and obstacles]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 1, 5–11. [in Ukrainian].
- [2] Murru, A., Manchia, M., Tusconi, M., Carpiniello, B., Pacchiarotti, I., Colom, F., & Vieta, E. (2016) Diagnostic reliability in schizoaffective disorder. *Bipolar Disorder*, 18(1), 78–80. doi: 10.1111/bdi.12366

## Особенности функционального состояния спортсменов Masters в условиях тренировочной та змагальної діяльності

О. Е. Дорофеева\*<sup>A,E,F</sup>, К. С. Ярымбаш<sup>A,B,C,D,F</sup>

Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца, м. Київ, Україна

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

### Ключевые слова:

функциональное состояние, диагностика, прогноз, спортсмены Masters.

### Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 662–666

### DOI:

10.14739/2310-1210.2019.5.179444

### \*E-mail:

dorofeyevaelena@gmail.com

**Мета роботи** – визначити основні складові функціонального стану спортсменів Masters і його динаміку в умовах тренувальної та змагальної діяльності.

**Матеріали та методи.** В основі роботи – результати комплексного функціонального обстеження 19 спортсменів (42,2 ± 7,8 роки), які спеціалізуються в триатлоні Ironman 70.3, стаж занять – від 1 до 4 років. Здійснили функціональну діагностику серцево-судинної та дихальної систем, вегетативної нервової системи, біохімічні дослідження, визначили рівень фізичної працездатності.

**Результати.** Визначили основні складові, що лімітують функціональний стан спортсменів Masters: метаболічна активність (32,1 % загального навантаження), ферментативна активність (24,84 %), вегетативний чинник (16,2 %). Встановили основні кореляційні взаємозв'язки між основними показниками функціонального стану провідних систем організму спортсменів Masters. Розрахували рівняння множинної регресії, що дало можливість визначити вплив окремих значущих параметрів на рівень функціонального стану спортсменів Masters. На підставі порівняльного аналізу функціонального стану спортсменів Masters визначили динаміку змін у показниках функціонального стану в умовах тренувальної та змагальної діяльності.

**Висновки.** Одними з основних показників, які дають відомості щодо комплексної діагностики та показують рівень функціонального стану спортсменів Masters, є АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, ЖЕЛ, резервні можливості, загальна метаболічна ємність, коефіцієнт економічності кровообігу. У зв'язку з високою вірогідністю результатів, ці показники повинні бути використані під час комплексної та оперативної функціональної діагностики спортсменів Masters.

### Ключевые слова:

функциональное состояние, диагностика, прогноз, спортсмены Masters.

### Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 662–666

## Особенности функционального состояния спортсменов Masters в условиях тренировочной и соревновательной деятельности

О. Е. Дорофеева, К. С. Ярымбаш

**Цель работы** – определить основные составляющие функционального состояния спортсменов Masters и его динамику в условиях тренировочной и соревновательной деятельности.

**Материалы и методы.** В основе работы – результаты комплексного функционального обследования 19 спортсменов (42,2 ± 7,8 года), специализирующихся в триатлоне Ironman 70.3, стаж занятий – от 1 до 4 лет. Проводили функциональную диагностику сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вегетативной нервной системы, биохимические исследования, определяли уровень физической работоспособности.

**Результаты.** Определены основные составляющие, лимитирующие функциональное состояние спортсменов Masters: метаболическая активность (32,1 % общей нагрузки), ферментативная активность (24,84 %), вегетативный фактор (16,2 %). Установлены основные корреляционные взаимосвязи между основными показателями функционального состояния ведущих систем организма спортсменов Masters. Рассчитано уравнение множественной регрессии, которое позволило определить влияние отдельных значимых параметров на уровень функционального состояния спортсменов Masters. На основе сравнительного анализа функционального состояния спортсменов Masters определена динамика изменений в показателях функционального состояния в условиях тренировочной и соревновательной деятельности.

**Выводы.** Одними из основных показателей, предоставляющих сведения о комплексной диагностике и отражающих уровень функционального состояния спортсменов Masters, являются АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, ЖЕЛ, резервные возможности, общая метаболическая емкость, коэффициент экономичности кровообращения. В связи с высокой достоверностью полученных результатов, эти показатели должны быть использованы при проведении как комплексной, так и оперативной функциональной диагностики спортсменов Masters.

### Key words:

physiological phenomena, diagnostics, prognosis, athletes.

### Zaporozhye medical journal

2019; 21 (5), 662–666

## The features of functional state of masters athletes in training and competitive activities

O. Ye. Dorofieieva, K. S. Yarymbash

**Purpose.** To determine the main components of the functional state of masters athletes and its dynamics in training and competitive activities.

**Materials and methods.** The work is based on the results of a comprehensive functional examination of 19 athletes at mean age of 42.2 ± 7.8 years specializing in Ironman 70.3 triathlon for a period of 1 to 4 years. Functional diagnostics of the cardiovascular, respiratory and autonomous nervous system as well as biochemical studies were performed, the level of physical performance was determined.

**Results.** The main factors limiting the functional state level of the masters athletes were revealed: "metabolic activity" (32.1 % of the total load) "enzymatic activity" (24.84 %), "autonomic" (16.2 %). The main correlations between the indicators of basic body systems functional state in masters athletes were established. The multiple regression equation was calculated, which allowed determining the influence of certain significant parameters on the functional state level in the masters athletes. Based on a comparative analysis of the functional state of the masters athletes, the dynamics of changes in the functional state indicators in training and competitive activities were determined.

**Conclusions.** The main indicators that provide information on a comprehensive diagnosis presenting the level of functional status of masters athletes are: ALT; AST; CPK; LDH; spare capacity; total metabolic capacity; coefficient of blood circulation efficiency. The high reliability of the results obtained allows their use in both complex and rapid functional diagnostics of masters athletes.

Регулярні заняття фізичною активністю та спортом серед спортсменів Masters 40+ стрімко набирають обертів, зростає масовість, розширюються програма і календар змагань із різних видів спорту, підвищується рівень результатів [1,2].

Останнім часом провідні позиції серед інших видів рухової активності посідає Ironman та його різноманітні модифікації – 70.3 та 140.6. Усе більше «вікових» атлетів намагаються досягти високих результатів у цьому виді спорту, але це ставить високі вимоги до організму спортсменів [3,4].

В останні роки багато уваги науковці приділяють обстеженню спортсменів: визначенню основних показників, що характеризують адаптаційні механізми, при порушенні яких не тільки погіршуються спортивні результати, але й формуються патологічні зміни, що призводять до тяжких захворювань, перетренованості, а в деяких випадках – раптової смерті [8–12].

Тому кваліфікована своєчасна діагностика та контроль функціональних станів спортсменів під час тривалого фізичного навантаження та в умовах змагань необхідна для збереження здоров'я атлета, допоможе запобігти випадкам раптової смерті у спорті [5–7].

Отже, визначення особливостей функціонального стану спортсменів Masters унаслідок важких тренувальних і змагальних навантажень є актуальним і потребує продовження розроблення та деталізації.

## Мета роботи

Визначити основні складові функціонального стану спортсменів Masters і його динаміку в умовах тренувальної та змагальної діяльності.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь спортсмени Masters віком від 35 до 50 років ( $42,2 \pm 7,8$ ). Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 19 осіб. Спортсмени, які взяли участь у дослідженні, спеціалізуються в триатлоні Ironman 70.3, стаж занять становить від 1 до 4 років.

Для розроблення сучасного протоколу функціональної діагностики спортсменів дослідження виконали за напрямками:

- функціональна діагностика серцево-судинної та дихальної систем за допомогою комп'ютерної діагностичної програми «Комплексна експрес-оцінка функціонального стану та функціональної підготовленості організму – ШВСМ-інтеграл», що розроблена В. А. Шаповаловою, М. В. Маліковим, А. В. Сват'євим). Визначали показники: ЧСС ПАНО, ЖЕЛ, ІР (індекс Робінсона), ІС (індекс Скибінського), ІГ (індекс гіпоксії),

- КЕК (коефіцієнт економічності кровообігу), РМ (резервні можливості організму), ЗМЄ (загальна метаболічна ємність);

- функціональна діагностика вегетативної нервової системи (варіаційної пульсометрії на електрокардіографічному комплексі «КАРДІОКОМ, КАРДІОЛАБ»);

- біохімічні дослідження: рівень глюкози крові, білірубину, лужної фосфатази (ЛФ), АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, КФК загальний, вміст сироваткового заліза (Fe);

- визначення рівня фізичної працездатності спортсменів Masters за допомогою велоергометричного тесту PWC170.

Дослідження виконали до та після змагань упродовж пів року.

Усі дані, що отримали під час дослідження, оброблені методом математичної статистики за допомогою програми Statistica 10.0. Дані наведені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Тест Фішера використали для перевірки нормального розподілу змінних дослідження. У разі ненормального розподілу виконали логарифмічне перетворення. Двобічні повторні вимірювання Statistica 10.0 використовували для порівняння вихідних показників і даних наприкінці дослідження. Вірогідність змін визначали за критерієм Вілкоксона для непараметричних даних, коефіцієнт надійності результатів становив  $p < 0,05$ . Взаємозв'язок між основними показниками функціонального стану визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Браує–Пірсона.

## Результати

Під час дослідження виявили, що провідними факторами, котрі показують рівень фізичної працездатності спортсменів Masters, є метаболічна активність (32,1 % загального навантаження); ферментативна активність (24,84 %), вегетативний чинник (16,2 %) (табл. 1).

Перший фактор – метаболічна активність – сформувався з чотирьох складових – АСТ, ЗМЄ, Fe, ЛДГ, що характеризують метаболічний обмін. Основне навантаження фактора – за показником ЗМЄ (0,85).

Другий фактор – ферментативна активність – об'єднує 3 компоненти: АСТ, ЛФ, КФК. Максимальне навантаження фактора за показником КФК (0,95).

Третій фактор – вегетативний – складається з одного компонента ІН (0,74), який характеризує стан вегетативної нервової системи.

Для обрання найбільш значущих змін у функціональних показниках, що впливають на рівень фізичної працездатності, визначили взаємозв'язки між параметрами (рис. 1).

Так, визначили суттєві позитивні взаємозв'язки між показниками: АЛТ і ЗМЄ ( $r = 0,83$ ), АЛТ і ЛДГ ( $r = 0,90$ ),

Таблиця 1. Факторна структура фізичної працездатності спортсменів Masters

| Фактор                   | Відсоткове навантаження фактора, % |
|--------------------------|------------------------------------|
| Метаболічна активність   | 32,1                               |
| Ферментативна активність | 24,84                              |
| Вегетативний             | 16,2                               |
| Загальне навантаження    | 73,14                              |

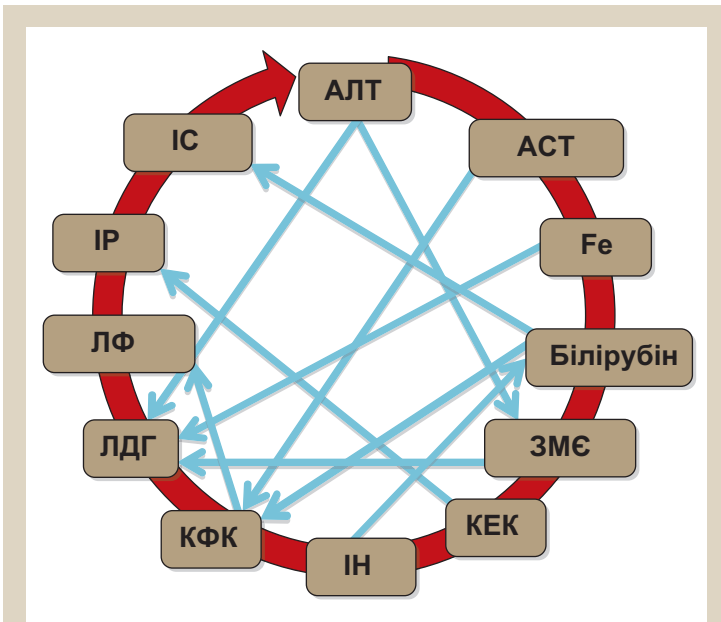


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між показниками функціонального стану спортсменів Masters.

АСТ і КФК ( $r = 0,76$ ), ЛФ і КФК ( $r = 0,86$ ), білірубін і КФК ( $r = 0,83$ ), білірубін та ІН ( $r = 0,77$ ); ЗМЄ та ЛДГ ( $r = 0,79$ ); Fe та ЛДГ ( $r = 0,84$ ), ІР та КЕК ( $r = 0,93$ ), ЖЕЛ та ІС ( $r = 0,77$ ), економічність систем енергозабезпечення та ЧСС ПАНО ( $r = 0,95$ ), резервні можливості ( $r = 0,84$ ); Fe та ЖЕЛ ( $r = 0,92$ ), Fe та ІС ( $r = 0,78$ ).

На підставі отриманих взаємозв'язків розрахували рівняння множинної регресії, яке дало можливість визначити вплив окремих значущих параметрів на рівень фізичної працездатності спортсменів Masters:

$$Y = -1,63X_6(\text{КФК}) + 1,6X_7(\text{ЗМЄ}) + 1,59X_{10}(\text{ЛДГ}) + 1,01X_{13}(\text{ЖЕЛ}) - 0,41X_2(\text{АСТ}) + 0,175X_{18}(\text{PM}) - 0,08X_1(\text{АЛТ}) + 0,02X_{12}(\text{КЕК})$$

де  $X_6$  – КФК;  $X_7$  – ЗМЄ;  $X_{10}$  – ЛДГ;  $X_{13}$  – ЖЕЛ;  $X_2$  – АСТ;  $X_{18}$  – PM;  $X_1$  – АЛТ;  $X_{12}$  – КЕК.

Формула, що розробили, дає змогу використовувати визначені показники не тільки для комплексної діагностики функціонального стану спортсменів Masters, але і для оперативного обстеження для своєчасного визначення напруження адаптаційних механізмів унаслідок тривалого високоінтенсивного навантаження.

На початку дослідження жоден зі спортсменів не мав скарг, виконував тренувальне навантаження в повному обсязі. Згідно з даними тесту PWC 170, в 11 спортсменів (57,9 %) визначили середній рівень фізичної працездатності, у 8 спортсменів (42,1 %) рівень був вищим за середній. Більшість спортсменів Masters мали нормотонічний і ваготонічний типи вегетативної нервової системи (82 %). Біохімічні показники на початку дослідження перебували в межах норми, але після змагань визначили істотні зміни в показниках АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК (табл. 2).

У тренувальному періоді показники АЛТ, АСТ у спортсменів Masters були в межах норми, що вказує на відсутність у них виражених деструктивних змін печінкової паренхіми. Після змагань виявили вірогідне підвищення показників АЛТ (у 2,1 раза) та АСТ (у 3,03 раза), що стимулюють біохімічні процеси у тканинах і показують гліколітичні властивості організму. Ці зміни вірогідно не відрізнялися у спортсменів із різними рівнями фізичної працездатності. У спортсменів Masters виявили істотне підвищення рівня ЛДГ (до змагань –  $188,71 \pm 31,06$ , після змагань –  $249,71 \pm 69,89$ ), який бере участь у трансформації лактату та є ключовим ферментом у регуляції співвідношення процесів гліколізу та дихання. Підвищення рівня ЛДГ було майже однаковим у спортсменів із різними рівнями фізичної працездатності.

Найсуттєвіші відмінності після змагань – за рівнем КФК, що є інформативним маркером функціонального стану м'язової тканини. Цей показник збільшився в 4,9 раза, що може свідчити про надмірне напруження м'язового апарату до виконання фізичних навантажень протягом змагань. Спортсмени Masters із вищим за середній рівень фізичної працездатності мали вираженіші зміни рівня КФК, показували вищу швидкість під час проходження дистанції. Інші показники вірогідно не змінювалися до/після змагань, однак визначили тенденцію до зниження показників КЕК і PM.

Розроблена формула дала можливість оптимально та якісно оцінити функціональний стан спортсменів Masters в умовах тренування та змагання для передбачення розвитку передпатологічних і патологічних станів унаслідок високоінтенсивних тренувальних і змагальних навантажень.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз показників до/після змагань спортсменів Masters, M  $\pm$  SD

| Показник, одиниці вимірювання | Референтні значення | До змагань           | Після змагань        | Понад середній РФ    | Середній РФ          |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| АЛТ, од/л                     | до 41               | 28,0 $\pm$ 8,14      | 59,57 $\pm$ 17,08*   | 61,66 $\pm$ 20,1     | 58,0 $\pm$ 17,51     |
| АСТ, од/л                     | до 40               | 24,42 $\pm$ 7,67     | 74,14* $\pm$ 8,02    | 81,67 $\pm$ 19,49    | 67,75 $\pm$ 15,84    |
| КФК загальний, од/л           | 39,0–308,0          | 169,57 $\pm$ 54,08   | 835,0 $\pm$ 632,95*  | 1490 $\pm$ 224,7     | 343,75 $\pm$ 129,59* |
| ЗМЄ, у.о.                     | 184–195             | 189,85 $\pm$ 5,58    | 186,28 $\pm$ 17,49   | 186,66 $\pm$ 25,73   | 186,25 $\pm$ 5,90    |
| ЛДГ, од/л                     | 135–225             | 188,71 $\pm$ 31,06   | 249,71 $\pm$ 69,89*  | 265,33 $\pm$ 67,12   | 238,00 $\pm$ 79,61   |
| КЕК, у.о.                     | 2600–3200           | 3025,71 $\pm$ 839,73 | 3519,42 $\pm$ 322,78 | 3313,33 $\pm$ 325,16 | 3674,00 $\pm$ 252,15 |
| ЖЕЛ, л                        | 3800–4500           | 5185,71 $\pm$ 448,80 | 5221,42 $\pm$ 392,48 | 5266,66 $\pm$ 557,52 | 5187,5 $\pm$ 311,91  |
| PM, у.о.                      | 50–65               | 63,17 $\pm$ 20,05    | 61,18 $\pm$ 17,48    | 59,46 $\pm$ 13,41    | 62,20 $\pm$ 21,88    |

\*: вірогідна різниця після дослідження та між спортсменами з вище за середній і середнім рівнем фізичної працездатності,  $p < 0,05$ .

## Обговорення

Роль функціональної діагностики як одного з маркерів здоров'я не викликає сумнівів. Здійснили оцінювання та порівняльний аналіз функціонального стану провідних систем організму спортсменів Masters, визначили основні складові функціонального стану.

Це перше дослідження, котре на підставі кореляційного та факторного аналізів дало можливість виявити найбільш інформативні показники, що відіграють провідну роль в адаптації до фізичних навантажень. Отже, можна здійснити комплексне оцінювання функціонального стану спортсменів Masters.

Попередні дослідження повідомляли про окремі результати. Так, здійснили перехресне дослідження показників фізичної функції та загального стану здоров'я спортсменів Masters [12], визначили маркери кісткового обміну залежно від фізичного навантаження [13], дослідили вікові зміни основних фізіологічних механізмів [7]. Відзначимо, що у своїх дослідженнях І. Л. Горіна, С. М. Котляр, Т. В. Сидорова [8] надали порівняльну характеристику антропометричних даних і показників серцево-судинної системи, J. Youngman та D. Simpson [14] виконали порівняльний аналіз показників триатлетів різної спеціалізації, вивчили вікові зміни фізичної працездатності у спортсменів Masters [15]. У дослідженнях С. L. McCrum і К. K. Middleton [16] визначено кореляційний зв'язок між продуктивністю роботи та запобіганням травм у спортсменів. Але, на жаль, жодне з цих досліджень не вказує та не розглядає в комплексі наявні зміни у стані організму спортсменів Masters.

Важливим під час цього дослідження стало виявлення основних взаємозв'язків між показниками функціонального стану, що дало можливість розробити на підставі прогнозних передбачень модель комплексної діагностики функціонального стану спортсменів Masters в умовах як тренувальних, так і змагальних навантажень.

Ще однією відмінною рисою запропонованої моделі діагностики є можливість використовувати надалі тільки окремі показники для своєчасної та оптимальної, точкової корекції порушень. Це дає можливість спростити та якісно диференціювати процес діагностики функціонального стану.

Незважаючи на результати дослідження, відзначимо деякі обмеження у спортсменів Masters: по-перше, наявність загострення хронічних захворювань; по-друге, наявність травматизму.

## Висновки

Основними з показників, які надають відомості щодо комплексної діагностики та показують рівень функціонального стану спортсменів Masters, є КФК, ЗМЄ, ЛДГ, ЖЕЛ, АСТ, РМ, АЛТ, КЕК. У зв'язку з високою вірогідністю отриманих результатів ці показники повинні бути використані під час як комплексної, так і оперативної функціональної діагностики спортсменів «Masters».

**Перспективи подальших досліджень.** Планується розроблення та впровадження певної схеми корекції наявних змін у функціональному стані спортсменів Masters 40+ для поліпшення адаптації до фізичних навантажень і профілактики негативних наслідків від важких фізичних навантажень на організм спортсменів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.07.2019

Після доопрацювання / Revised: 08.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 15.07.2019

## Відомості про авторів:

Дорофєєва О. Є., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-2028-6064

Яримбаш К. С., канд. пед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-4694-291X

## Сведения об авторах:

Дорофеева Е. Е., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. физической реабилитации и спортивной медицины, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Ярымбаш К. С., канд. пед. наук, доцент каф. физической реабилитации и спортивной медицины, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

## Information about authors:

Dorofieieva O. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yarymbash K. S., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Lepers R., Cattagni T. Do older athletes reach limits in their performance during marathon running? *Age*. 2012. Vol. 34. Issue 3. P. 773–781. doi: 10.1007/s11357-011-9271-z
- [2] Lamont M., Kennelly M. A qualitative exploration of participant motives among committed amateur triathletes. *Leisure Sciences*. 2012. Vol. 34. Issue 3. P. 236–255. doi: 10.1080/01490400.2012.669685
- [3] Relative improvements in endurance performance with age: evidence from 25 years of Hawaii Ironman racing / R. Lepers, et al. *Age*. 2013. Vol. 35. Issue 3. P. 953–962. doi: 10.1007/s11357-012-9392-z
- [4] Stiefel M., Knechtle B., Lepers R. Master triathletes have not reached limits in their Ironman triathlon performance. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014. Vol. 24. Issue 1. P. 89–97. doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01473.x
- [5] Lepers R., Stapley P. J. Master athletes are extending the limits of human endurance. *Frontiers in physiology*. 2016. Vol. 7. P. 613. doi: 10.3389/fphys.2016.00613
- [6] Reaburn P., Dascombe B. Endurance performance in masters athletes. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2008. Vol. 5. Issue 1. P. 31. doi: 10.1007/s11556-008-0029-2
- [7] Tanaka H., Seals D. R. Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *The Journal of physiology*. 2008. Vol. 586. Issue 1. P. 55–63. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141879
- [8] Горіна В. В., Котляр С. М., Сидорова Т. В. Порівняльна характеристика антропометричних даних і показників серцево-судинної системи велосипедистів категорії MASTERS різних вікових груп. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2015. Vol. 2. Issue 46. P. 57–61. dx.doi.org/10.15391/sns.v.2015-2.010
- [9] Morrison B. N. Evaluation of pre-participation screening and cardiovascular risk assessment in Masters athletes in British Columbia (Doctoral dissertation, University of British Columbia). 2016. doi: 10.1249/01.mss.0000485319.98112.25
- [10] Горіна В. В. Вивчення впливу рухової активності на фізичний стан велосипедистів категорії Masters. *Фізична культура, спорт та здоров'я*. Міжнародна науково-практична конференція. 2015. P. 16–17.
- [11] Time course of performance changes and fatigue markers during intensified training in trained cyclists / S. L. Halson, et al. *J Appl Physiol*. 2002. Vol. 93. Issue 3. P. 947–56. doi: 10.1152/jappphysiol.01164.2001

- [12] Anthropometric, physical function and general health markers of Masters athletes: a cross-sectional study / S. Fien, et al. *Peer J*, 2017. Vol. 5. P. e3768. doi: 10.7717/peerj.3768
- [13] Bone mineral density and bone turnover in male masters athletes aged 40–64 / A. Nowak, et al. *The aging male*. 2010. Vol. 13. Issue 2. P. 133–141. doi: 10.3109/13685531003657776
- [14] Youngman J., Simpson D. Risk for exercise addiction: A comparison of triathletes training for sprint-, Olympic-, half-ironman-, and ironman-distance triathlons. *Journal of Clinical Sport Psychology*. 2014. Vol. 8. Issue 1. P. 19–37. doi: 10.1123/jcsp.2014-0010
- [15] Age-related changes in ultra-triathlon performances / B. Knechtle, et al. *Extreme physiology & medicine*. 2012. Vol. 1. Issue 1. P. 5. doi: 10.1186/2046-7648-1-5
- [16] McCrum C. L., Middleton K. K. Maximizing Performance and Preventing Injury in Masters Athletes: A Clinical Guide. *Masterful Care of the Aging Athlete*, 2018. P. 183–193. doi: 10.1007/978-3-319-16223-2\_15

## References

- [1] Lepers, R., & Cattagni, T. (2012). Do older athletes reach limits in their performance during marathon running? *Age*, 34(3), 773–781. doi: 10.1007/s11357-011-9271-z
- [2] Lamont, M., & Kennelly, M. (2012). A qualitative exploration of participant motives among committed amateur triathletes. *Leisure Sciences*, 34(3), 236–255. doi: 10.1080/01490400.2012.669685
- [3] Lepers, R., Rüst, C. A., Stapley, P. J., & Knechtle, B. (2013). Relative improvements in endurance performance with age: evidence from 25 years of Hawaii Ironman racing. *Age*, 35(3), 953–962. doi: 10.1007/s11357-012-9392-z
- [4] Stiefel, M., Knechtle, B., & Lepers, R. (2014). Master triathletes have not reached limits in their Ironman triathlon performance. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(1), 89–97. doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01473.x
- [5] Lepers, R., & Stapley, P. J. (2016). Master athletes are extending the limits of human endurance. *Frontiers in physiology*, 7, 613. doi: 10.3389/fphys.2016.00613
- [6] Reaburn, P., & Dascombe, B. (2008). Endurance performance in masters athletes. *European Review of Aging and Physical Activity*, 5(1), 31. doi: 10.1007/s11556-008-0029-2
- [7] Tanaka, H., & Seals, D. R. (2008). Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *The Journal of physiology*, 586(1), 55–63. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141879
- [8] Gorina, V., Kotlyar, S., & Sidorova, T. (2015) Porivnialna kharakterystyka antropometrychnykh danykh i pokaznykh sertsevo-sudynnoi systemy velosyipedystiv katehorii MASTERS riznykh vikovykh hrup [Comparative characteristics of anthropometric data and indicators cardiovascular cyclists category MASTERS different age groups]. *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk*, 2(46), 57–61. dx.doi.org/10.15391/snsv.2015-2.010 [in Ukrainian].
- [9] Morrison, B. N. (2016). *Evaluation of pre-participation screening and cardiovascular risk assessment in Masters athletes in British Columbia* (Doctoral dissertation, University of British Columbia). doi: 10.1249/01.mss.0000485319.98112.25
- [10] Gorina, V. (2015). Vychennia vplyvu rukhovoi aktyvnosti na fizychnyi stan velosyipedystiv katehorii Masters [Study of the impact of motor activity on the physical condition of cyclists of the Masters category]. *Fizychna kultura, sport ta zdorovia*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, (P. 16–17). [in Ukrainian].
- [11] Halson, S. L., Bridge, M. W., Meeusen, R., Busschaert, B., Gleeson, M., Jones, D. A., & Jeukendrup, A. E. (2002) Time course of performance changes and fatigue markers during intensified training in trained cyclists. *J Appl Physiol*, 93(3), 947–56. doi: 10.1152/jap-physiol.01164.2001
- [12] Fien, S., Climstein, M., Quilter, C., Buckley, G., Henwood, T., Grigg, J., & Keogh, J. W. (2017). Anthropometric, physical function and general health markers of Masters athletes: a cross-sectional study. *PeerJ*, 5, e3768. doi: 10.7717/peerj.3768
- [13] Nowak, A., Straburzyńska-Lupa, A., Kusy, K., Zieliński, J., Felsenberg, D., Rittweger, J., et al. (2010). Bone mineral density and bone turnover in male masters athletes aged 40–64. *The aging male*, 13(2), 133–141. doi: 10.3109/13685531003657776
- [14] Youngman, J., & Simpson, D. (2014). Risk for exercise addiction: A comparison of triathletes training for sprint-, Olympic-, half-ironman-, and ironman-distance triathlons. *Journal of Clinical Sport Psychology*, 8(1), 19–37. doi: 10.1123/jcsp.2014-0010
- [15] Knechtle, B., Rüst, C. A., Knechtle, P., Rosemann, T., & Lepers, R. (2012). Age-related changes in ultra-triathlon performances. *Extreme physiology & medicine*, 1(1), 5. doi: 10.1186/2046-7648-1-5
- [16] McCrum, C. L., & Middleton, K. K. (2018). Maximizing Performance and Preventing Injury in Masters Athletes: A Clinical Guide. *Masterful Care of the Aging Athlete*, (P. 183–193). doi: 10.1007/978-3-319-16223-2\_15

## Особливості електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Повідомлення II (огляд літератури)

Є. Л. Михалюк\*<sup>A-D</sup>, В. В. Сиволап<sup>E,F</sup>

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

У статті наведено сучасне бачення особливостей електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Висвітлено зміни ЕКГ, що найчастіше виявляють у спортсменів: екстрасистолію, синдром ранньої реполяризації шлуночків, неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, ювенільні зміни зубця Т. В огляді наведені власні результати досліджень ЕКГ у групах видів спорту та у спортсменів окремих видів спорту, що розрізняються за спортивною кваліфікацією.

**Ключові слова:**  
електрокардіо-  
графія, спортсмени,  
пучок Гіса.

### Особенности электрокардиограммы лиц, занимающихся спортом. Сообщение II (обзор литературы)

Е. Л. Михалюк, В. В. Сиволап

В статье представлено современное видение особенностей электрокардиограммы лиц, занимающихся спортом. Рассмотрены наиболее часто встречающиеся изменения ЭКГ спортсменов: экстрасистолия, синдром ранней реполяризации желудочков, неполная блокада пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса, ювенильные изменения зубца Т. В обзоре представлены собственные результаты исследований ЭКГ у спортсменов отдельных видов спорта, различающихся по спортивной квалификации.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 667–671**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179458

**\*E-mail:**  
evg.mikhaliuk@  
gmail.com

### Electrocardiographic features in people involved in sports. Report II (A literature review)

Ye. L. Mykhaliuk, V. V. Syvolap

The article presents a modern vision of the electrocardiographic features in persons involved in sports. The report addresses the most common changes on ECG in athletes, namely extrasystole, early repolarization syndrome, incomplete right bundle branch block, changes in the terminal part of the ventricular complex, juvenile changes of T-wave. The review presents our own results of ECG test in athletes of various groups of sports and athletes of certain sports with different sports qualification.

**Ключевые слова:**  
электрокардио-  
графия, спортсме-  
ны, пучок Гиса.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 667–671**

До порушень ритму, що зумовлені змінами функції збудливості, належить екстрасистолія, яку у спортсменів діагностують частіше за інші аритмії.

*Екстрасистолія* – найчастіше порушення серцевого ритму, що полягає в позачерговому та передчасному порушенні та скороченні всього серця або його відділів під впливом ектопічних імпульсів із різних ділянок провідної системи. Різні види екстрасистолій мають неоднакове клінічне значення та прогностичні характеристики. Відомо, що наявність екстрасистол може бути проявом як функціональних, так і морфологічних змін у серці. Найнебезпечнішими є шлуночкові екстрасистолії, що розвиваються на тлі органічного ураження серця. До функціональних екстрасистолій належать порушення ритму нейрогенного походження.

У спортсменів екстрасистолія може виникати при різних порушеннях блукаючого нерва або перетренованості, часто при нейроциркуляторній дистонії, психоемоційних стресових ситуаціях. У низці випадків екстрасистолі маніфестують собою органічний характер змін у міокарді. У деяких спортсменів причиною екстрасистолії може служити кардіоміопатія внаслідок хронічного фізичного перенапруження.

Розвиток екстрасистолії також зумовлений порушенням співвідношення іонів натрію, калію, магнію, кальцію у клітинах міокарда. Електролітні порушення негативно впливають і на провідну систему серця. Фізичні навантаження провокують екстрасистолію, що пов'язана з метаболічними й морфологічними порушеннями міокарда, та пригнічують екстрасистолію, що викликані вегетативною дисрегуляцією. Зауважимо, що після дозованого фізичного навантаження екстрасистолію в цих спортсменів не відзначали, що свідчить про функціональні порушення передусім з боку нервової системи.

Екстрасистолію, що виявляється у стані спокою та зникає під час фізичних навантажень, зазвичай пов'язують із підвищенням тону блукаючого нерва й називають «екстрасистолією спокою» на відміну від «екстрасистолії напруги», що з'являється або посилюється під час або після фізичних навантажень. Остання пов'язана з підвищенням тону симпатичного відділу автономної нервової системи (АНС), а «екстрасистолія навантаження» є ознакою, що свідчить про патологічні зміни в серці. Усі спортсмени з різними порушеннями ритму потребують ретельного лікарського обстеження з обов'язковим електрокардіографічним контролем.

**Key words:**  
electrocardiography,  
athletes, bundle  
of His.

**Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (5), 667–671**

Залежно від того, в якій ділянці серця утворюються гетеротопні запальні процеси, розрізняють передсердні, шлуночкові, вузлові екстрасистоли. Передсердні екстрасистоли характеризуються змінами зубця P на ЕКГ. У хворих із передсердними екстрасистолами шлуночковий комплекс не змінюється, зазвичай визначають неповну компенсаторну паузу. За наявності шлуночкових екстрасистол зубець P відсутній, комплекс QRS змінюється, утворюється повна компенсаторна пауза. Крім такої нерегулярної екстрасистолії, визначають «ритмічні» порушення ритму у вигляді алоритмії: бігеменії, тригеменії, квадрогеменії тощо.

Зазвичай шлуночкова екстрасистолія у спортсменів має доброякісний характер. Відчуття перебоїв у роботі серця у спокої, екстрасистоли, які регресують на тлі фізичного навантаження та не супроводжуються епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії, вважають доброякісними, вони не потребують обмеження фізичних навантажень. Якщо на тлі фізичних навантажень відзначають тенденцію до збільшення кількості екстрасистолії або вона трансформується у відрізки нестійкої тахікардії, то необхідне додаткове поглиблене обстеження. Спортсмени з поодинокими шлуночковою екстрасистолією та її варіантами, без структурного захворювання серця, можуть займатися будь-якими видами спорту. Рекомендований стрес-тест із навантаженням, порівняним з таким, що є на тренуваннях і змаганнях, для наближення умов тестування до змагальних.

Відомості спортивно-медичної літератури свідчать, що шлуночкові екстрасистоли у спортсменів трапляються відносно рідко. Серед 206 лижників високого рівня її процент становив 0,5 % [6], а серед 83 плавців – 1,2 % [5]. За даними Н. В. Іванової та співавт. [4], серед 305 представників циклічних видів спорту екстрасистолію виявили в 2,3 %, а серед 150 спортсменів ігрових видів – в 2,7 %. Н. П. Гарганєєва та співавт. [2] повідомляють про наявність 5,17 % спортсменів із таким феноменом.

Характерною особливістю ЕКГ є циклічна синусова аритмія, яку часто виявляють у спортсменів і вважають зміною ЧСС, що залежна від дихання.

Передсердний ритм (повільний передсердний ритм) – повільний ектопічний ритм із вогнищами генерування імпульсів у передсердях.

Правопередсердний ектопічний ритм – ритм ектопічного вогнища, що розташований у правому передсерді. На ЕКГ реєструють негативний зубець P у V1–V6, II, III, aVF відведеннях. Інтервал PQ звичайної тривалості, комплекс QRST не змінений.

Ритм коронарного синуса (ритм вінцевої пазухи) – імпульси для збудження серця виходять із клітин, які розташовані в нижній частині правого передсердя та коронарної синусної вени. Імпульс поширюється по передсердях ретроградно низу вгору. Це призводить до реєстрації негативних зубців P у II, III і aVF відведеннях. Зубець P в aVR позитивний. У відведеннях V1–V6 зубець P позитивний або двофазний. Інтервал PQ вкорочений і зазвичай менше ніж 0,12 с. Комплекс QRST не змінений. Ритм коронарного синуса може відрізнятися від правопередсердного ектопічного ритму тільки укороченням інтервалу PQ.

Лівопередсердний ектопічний ритм – імпульси для збудження серця виходять із лівого передсердя. На ЕКГ

реєструють негативний зубець P у II, III, aVF, V3–V6 відведеннях. Можлива поява негативних зубців P у I, aVL; зубець P в aVR позитивний. Характерною ознакою лівопередсердного ритму є зубець P у відведенні V1 з початковою округлою куполоподібною частиною, за якою слідує загострений пік – «щит і меч» («купол і шпиль», «лук і стріла»). Зубець P передує комплексу QRS із нормальним інтервалом P-R = 0,12–0,20 с. Частота передсердного ритму – 60–100 за 1 хв, рідко <60 (45–59) за 1 хв або >100 (101–120) за 1 хв. Ритм правильний, комплекс QRS незмінений.

Нижньопередсердний ектопічний ритм – ритм ектопічного вогнища, що розташований у нижніх відділах правого або лівого передсердя. Це призводить до реєстрації негативних зубців P у II, III, aVF відведеннях і позитивного зубця P в aVR відведенні. Інтервал PQ укорочений.

Частота нижньо- та правопередсердних ритмів становить 0,7 % у боксерів високого класу [12], 3,8 % – у спринтерів-чоловіків [8], 9,4 % – у спринтерів-жінок [8].

Передсердний (нижньо-, право-) ритм серця слід розглядати як варіант норми у спортсменів, якщо вони не мають скарг чи захворювань серця та інших органів.

*Міграція водія ритму* (MBP) є поступовим переміщенням джерела збудження серця від синусового вузла до передсердь, AV-з'єднання та назад.

Міграцію водія ритму реєструють при підвищеному тонусі вагуса в молодих осіб за умови відсутності органічної патології міокарда, вона може бути викликана такими захворюваннями серцево-судинної системи, як кардіоміопатія або міокардит.

Міграція водія ритму по передсердях (блукаючий ритм, мігрувальний ритм, міграція водія серцевого ритму, wandering pacemaker). Розрізняють кілька варіантів блукаючого (мандрівного) ритму:

– блукаючий ритм у синусовому вузлі. Зубець P має синусове походження (позитивний у II, III, aVF), але його форма змінюється при різних серцевих скороченнях. Інтервал P-R залишається відносно постійним. Завжди виявляють виражену синусову аритмію;

– блукаючий ритм у передсердях. Зубець P позитивний у II, III, aVF, форма і розмір його змінюються при різних серцевих скороченнях. Змінюється тривалість інтервалу P-R;

– блукаючий ритм між синусовим та атріовентрикулярними вузлами. Це найбільш частий варіант блукаючого ритму. При ньому серце скорочується під впливом імпульсів, які періодично змінюють місце виникнення: поступово переміщуються від синусового вузла, по передсердному м'язові до АВ-з'єднання та знову повертаються в синусовий вузол. ЕКГ-критерії міграції водія ритму по передсердях – це  $\geq 3$  різних зубців P на серії серцевих циклів, зміна тривалості інтервалу P-R. Комплекс QRS не змінюється.

MBP може бути нормою, не потребує додаткового обстеження, якщо не зумовлює зниження ЧСС, що супроводжується відповідною симптоматикою. Хоча донині цей феномен у спортсмена викликає занепокоєння не тільки в лікарів загальної практики, але й у фахівців спортивно-медичної та часто є приводом для відсторонення від занять спортом. За даними спортивних кардіологів, MBP реєструють серед боксерів рівня



1 розряд–МСМК в 1,2 % випадків [12], у групі з 11 видів спорту обох статей рівня КМС–МСМК – у 6,7 % [1], а за даними Н. В. Іванової та співавт. [4], у групі ігрових видів спорту високої кваліфікації – в 16,0 %.

*Синдром ранньої реполяризації шлуночків* (СРРШ), що виявляється елевацією точки J і сегмента ST, реєструють у спортсменів із високою частотою. Елевація точки J зазвичай (але не завжди) зникає з фізичним навантаженням. СРРШ складно відрізнити від змін, що виявляють на ЕКГ при гострому перикардиті, оскільки для нього характерна елевація сегмента ST. Однак клінічні дані та локалізація точки J у відведеннях від нижньої та передньої стінки, на відміну від глобального характеру ЕКГ-змін при перикардиті, можуть допомогти в диференціальній діагностиці цих двох станів [19].

Синдром ранньої реполяризації шлуночків виявляють у 20–50 % спортсменів, які розвивають якість витривалості, та є наслідком фізіологічної нерівномірності перебігу процесів де- і реполяризації шлуночків. У зв'язку з цим підйом сегмента ST у грудних відведеннях при СРРШ показує передньоспрямоване зміщення вектора ST як результат затриманої реполяризації в субендокардіальній зоні або ранньої реполяризації субепікардіальної зони серця. Таку думку відстоюють більшість авторів, вона обґрунтовує термін рання реполяризація шлуночків. Про вагусний генез СРРШ свідчить проба з фізичним навантаженням, після якої ознаки синдрому мінімізуються.

Обстеження груп спортсменів високого класу показує поширеність СРРШ у широких межах: від 8,7 % [16], 9,8 % [14] до 31,4 % [18], що може бути пов'язано зі спрямованістю тренувального процесу на розвиток фізичних якостей, віком, статтю, спортивною кваліфікацією.

Поширеність СРРШ у спортсменів високого класу конкретних видів спорту варіює від 7,5 % серед бігунів-спринтерів [8] до 32,5 % серед тхеквондистів [12], а у гандболістів ще більше – 71,4 % [10].

Серед порушень внутрішньошлуночкової провідності для спортсменів характерне уповільнення проведення електричного імпульсу по правій ніжці пучка Гіса, котре проявляється наявністю комплексів rSR<sup>1</sup> у правих грудних відведеннях. У низці випадків виявляють комплекс rSR<sup>1</sup> без суттєвого розширення шлуночкового комплексу. Подібне порушення провідності найчастіше трактують як *неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса* (НБПНПГ), котра є феноменом, що найчастіше реєструють у спортсменів. НБПНПГ фіксують майже в 50 % спортсменів. Поява ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гіса у спортсменів у процесі інтенсивних тренувань слід розцінювати як непряму ознаку фізіологічного збільшення правого шлуночка. Безумовно патологічною слід вважати НБПНПГ, що супроводжується збільшенням тривалості QRS, яка з'являється у процесі інтенсивних тренувальних навантажень, особливо в тих випадках, коли зубці R<sup>1</sup> > R у відведеннях V<sup>1</sup>. Іноді (при слабкій вираженості) фахівці зі спортивною кардіологією навіть не виносять його у висновок.

Поширеність НБПНПГ у групах видів спорту серед спортсменів високого класу становить від 5,7 до 29,4 %, але під час обстеження 73 елітних спортсменів обох статей віком від 21 до 34 років, які займаються ганд-

болом, каяком, велоспортом, сучасним п'ятиборством та іншими видами спорту, НБПНПГ виявлена в 71,2 % випадків [20], що підтверджує позитивний зв'язок частоти виникнення НБПНПГ зі спортивною кваліфікацією спортсменів.

Поширеність НБПНПГ у конкретних видах спорту становила 3,0 % у боксерів [12], 10,0 % – у лижників [6], 20,0 % – у бігунів на 400 метрів [9], 20,4 % – у гандболістів [10].

*Зміни сегмента ST і зубця T.* Нерідко у спортсменів виявляють зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, що не укладаються у традиційні описи. Ці зміни не є маркерами кардіоміопатії внаслідок фізичного перенапруження, гіпертрофічної кардіоміопатії, ішемії та інших патологічних станів. Найчастіше ці зміни поєднують виражену елевацію сегмента ST і негативний зубець T, вираженіший у правих грудних відведеннях. Зміни сегмента ST і зубця T можуть виявлятися і в лівих грудних відведеннях із можливою депресією сегмента ST.

Інверсію зубця T у III стандартному і aVF відведенні багато дослідників трактують як порушення процесів реполяризації. Здебільшого серед обстежених були спортсмени-чоловіки. Ми [11] цей феномен розглядаємо, як фізіологічний, коли зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу супроводжуються депресією/елевацією сегмента ST не більше ніж 1 мм.

Під час аналізу зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у спортсменів високого класу у групах видів спорту А. Swiatowiec et al. [20] виявили в 1,4 %, Є. Л. Михалюк і співавт. [14] та Л. М. Макаров і співавт. [7] – 3,0 % і 3,2 %, відповідно, а А. А. Світлична та співавт. [16] – 13,5 %.

У конкретних видах спорту серед спортсменів високого рівня зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу виявляють у 2,05 % гандболістів [10], 11,7 % лижників [6], 16,8 % плавчинь-жінок [13] і 17,0 % бігунів на короткі дистанції (жінки) [8].

Чималі труднощі викликає трактування негативних зубців T у правих грудних відведеннях, де ці зміни реєструють найчастіше. Серед причин негативних зубців T у правих відведеннях слід назвати *ювенільні T (T-infantile)*, збільшення правого шлуночка та дистрофію перенапруження.

T-infantile – феномен, який виявляють у дітей і підлітків до 14 років у вигляді негативних, двофазних і двогорбих зубців T у правих грудних відведеннях. Для нього характерні збіг (або невелике випередження) вершин негативних зубців T у правих грудних відведеннях і позитивних зубців T у лівих грудних відведеннях; зменшення глибини негативної фази зубців T від V1 до V4; збіг центрального западання зубця T у випадках наявності двох вершин зубця T у правих грудних відведеннях із вершиною зубця TV5 і TV6; відсутність дугоподібного підвищення сегмента ST у грудних відведеннях ЕКГ [3]. Диференціальний діагноз між ними часом доволі складний. Усе-таки ретельний аналіз дає змогу відрізнити ювенільні T від змін T, що пов'язані з кардіоміопатією або гіпертрофією правого шлуночка.

Відомо, що частота виявлення T-infantile залежить від контингенту досліджуваних спортсменів, і чим він молодший, тим частіше визначають цей феномен. За

нашими даними [13], у групі плавчинь кваліфікації від III розряду до КМС (n = 102) число таких спортсменок дорівнювало 8,8 % (n = 9), із них 7 дівчат були віком від 11 до 13 років і мали III спортивний розряд.

Серед плавців-чоловіків рівня I розряду–ЗМС (n = 180), цей феномен зареєстрували в 0,6 %, а разом зі спортсменами III розряду (n = 257) – вже 3,5 %. [15].

Важливо зазначити, що описані зміни ЕКГ у юних спортсменів є варіантом норми та не мають нічого спільного з ЕКГ-проявами кардіоміопатії внаслідок хронічного фізичного перенапруження [17].

Негативні зубці Т у правих грудних відведеннях нерідко виявляють і в дорослих спортсменів, вони потребують особливої уваги. Деякі дослідники позначають негативні Т у правих грудних відведеннях як «персистуючі ювенільні Т», підкреслюючи фізіологічний характер таких змін.

Отже, принципи диференціальної діагностики фізіологічних і патологічних змін ЕКГ базуються на таких ознаках і результатах доступних фізикальних та інструментальних методів досліджень:

– відсутність характерної клінічної симптоматики (больовий синдром, підвищена стомлюваність, синкопальні, пресинкопальні стани тощо);

– відсутність патологічних змін на ЕхоКГ (гіпокінезія стінок, гіпертрофія міжшлуночкової перетинки тощо);

– відсутність динаміки, що характерна для передбачуваної патології, при використанні діагностичних, навантажувальних, тестів (проба з атропіном, стрес-ЕКГ, стрес-ЕхоКГ тощо);

– відсутність видимої патологічної динаміки ЕКГ при тривалому контролі за спортсменом у різні фази тренувального циклу.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовжити дослідження, що стосуються вивчення особливостей електрокардіографічних показників у представників інших видів спорту, враховуючи статеву, спортивну кваліфікацію, вік, а також період тренувального процесу.

Особливості електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Повідомлення I (огляд літератури) / Е. Л. Михалюк, В. В. Сиволап. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21. №4. С. 264–269. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161513

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2019

#### Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-3607-7619

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор,

зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

#### Сведения об авторах:

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорозький госуниверситетский медицинский университет, Украина.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорозький госуниверситетский медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

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

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

#### Список литературы

- [1] Бучина Е. В., Умаров В. М. Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей спортсменов высокой квалификации в различных видах спорта. *Вестник спортивной науки*. 2012. №5. С. 19–24.
- [2] Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Ворожцова И. Н. Электрокардиографический контроль сердечно-сосудистой системы у спортсменов в процессе подготовки к соревнованиям. *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 22. №12. С. 36–40. doi: 10.15829/1560-4071-2017-12-36-40
- [3] Гомирато Сандруччи М., Боно Г. Электрокардиография детского возраста. Москва: Медицина, 1966. 367 с.
- [4] Анализ электрокардиографических данных у спортсменов циклических и игровых видов спорта / Н. В. Иванова и др. *Актуальные проблемы биохимии и биоэнергетики спорта XXI века* (Москва, 10–12 апреля 2018 г.). Москва, 2018. С. 239–245.
- [5] Котцова О. Н., Крайнова И. Н. Нарушения ритма сердца в спорте. *Потенциал современной науки*. 2017. №2(28). С. 43–45.
- [6] Особенности ЭКГ у спортсменов, занимающихся лыжным спортом / О. Н. Котцова и др. Сборник тезисов 18-го конгресса РОХМ и НЭ, 10-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 3-ей Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России, 26–27 апреля 2017 г. Нижний Новгород. Москва, 2017. С. 48.
- [7] Особенности ЭКГ у молодых спортсменов уровня высшего спортивного мастерства / Л. М. Макаров и др. *Прикладная спортивная наука*. 2015. №2. С. 108–114.
- [8] Михалюк Е. Л. Стан біоелектричної активності міокарда у легкоатлетів-спринтерів залежно від статі. *Науковий часопис Нац. пед. ун-ту ім. М. П. Драгоманова. Серія №15 «Науково-педагогічні проблеми фізичної культури / Фізична культура і спорт»: збірник наукових праць*. 2017. Вип. 3К(84)17. С. 296–299.
- [9] Михалюк Е. Л. Сравнительный анализ данных ЭКГ у женщин и мужчин, специализирующихся в беге на 400 метров. *Прикладная спортивная наука. Международные научно-практические журналы*. 2017. №1(5). С. 69–76.
- [10] Михалюк Е. Л., Гунина Л. М. Состояние биоэлектрической активности миокарда у гандболистов. *Патологія*. 2018. Т. 15. №2(43). С. 180–186. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141346
- [11] Михалюк Е. Л., Сиволап В. В. Диагностическая чувствительность нагрузочного тестирования, эхокардиография и динамика тропонинов у спортсменов высокого класса в верификации метаболической кардиомиопатии физического перенапряжения. *Патологія*. 2007. Т. 4. №1. С. 62–66.
- [12] Михалюк Е. Л., Гунина Л. М., Кузьменко М. В. Анализ электрокардиографических показателей у единоборцев залежно від спортивної кваліфікації. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3. №3(12). С. 176–183. doi: 10.26693/jmbs03.03.176
- [13] Михалюк Е. Л., Гунина Л. М., Чернозуб А. А. Стан біоелектричної активності міокарда у представниць плавання. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20. №5. С. 634–639. doi: 10.14739/2310-1210.2018.5.141726
- [14] Михалюк Е. Л., Малахова С. Н., Скорик Е. М. Синдром ранней реполяризации желудочков в спортивной кардиологии. *Актуальні проблеми фізичного виховання, спорту та туризму: тези доповідей IV Міжн. наук.-практ. конф. 18-19 жовтня 2012 р.* Запоріжжя: КПУ, 2012. С. 186–187.
- [15] Михалюк Е. Л., Гунина Л. М., Головащенко Р. В. Фізіологічні і патологічні зміни на ЕКГ у представників плавання різної спортивної кваліфікації. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21. №1(112). С. 39–43. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155800

- [16] Нарушения сердечного ритма у спортсменов высокого класса / С. Е. Светличная и др. *Актуальные проблемы спортивной медицины* : мат-лы XXIV Всероссийской конференции по спортивной медицине. Москва, 1990. С. 157–162.
- [17] Скуратова Н.А. Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и подростков: диагностический алгоритм при допуске к физическим нагрузкам. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016. №4. С. 96–100.
- [18] Синдром ранней реполяризации желудочков у профессиональных спортсменов / М. Ю. Чичков и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №5. С. 81
- [19] ECG findings in active patients : differentiating the benign from the serious / M. D. Estes et al. *The physician and sportmedicine*. 2001. Vol. 29. Issue 3. 67–74. doi: 10.3810/psm.2001.03.675
- [20] Analysis of 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent quaidelines / A. Swiatowiec, et al. *Kardiologia Polska*. 2009. Vol. 67. P. 1095–1102.
- ### References
- [1] Buchina, E. V., & Umarov, V. M. (2012) Sravnitel'naya kharakteristika e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej sportsmenov vysokoj kvalifikacii v razlichnykh vidakh sporta [The comparative characteristic of elektrokardiografic indicators of athletes of high qualification in different types of sports]. *Vestnik sportivnoj nauki*, 5 19–24. [in Russian].
- [2] Garganeeva, N. P., Taminova, I. F., & Vorozhtsova, I. N. (2017) E'lektrokardiograficheskij kontrol' serdechno-sosudistoj sistemy u sportsmenov v processe podgotovki k sorevnovaniyam [Electrocardiographic control for cardiovascular system in sportsmen at precompetition training]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 22(12), 36–40. doi: 10.15829/1560-4071-2017-12-36-40. [in Russian].
- [3] Gimirato Sandruchchi, M., & Bono, G. (1966) *E'lektrokardiografiya detskogo vozrasta [Children's electrocardiography]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [4] Ivanova, N. V., Veremejchik, A. P., Dvoryakov, M. I., & Petrova, E. E'. (2018) Analiz e'lektrokardiograficheskikh dannyx u sportsmenov ciklicheskikh i igrovnykh vidov sporta [Analysis of electrocardiographic data in cyclists and game sports]. *Aktual'nye problemy biokhimii i bioenergetiki sporta XXI veka* Proceedings of the All-Russian Scientific Extraordinary Conference, (P. 239–245). Moscow. [in Russian].
- [5] Kottsova, O. N., & Krainova, I. N. (2017). Narusheniya ritma serdca v sporte [Heart rhythm disturbances in sports]. *Potencial sovremennoj nauki*, 2(28), 43–45. [in Russian].
- [6] Kotcova, O. N., Krajnova, I. N., Shcherbakova, A. N., & Ichetovkina, O. I. (2017) Osobennosti E'KG u sportsmenov, zanimayushchikhsya lyzhnym sportom [Features of ECG in athletes engaged in cross-country skiing]. *Klinicheskaya e'lektrokardiologiya*. Abstracts of Papers of the 18th Congress of the ROKHM and NE, 10th All-Russian Congress, (P. 48). Moscow. [in Russian].
- [7] Makarov, L. M., Komolyatova, V. N., Kiseleva, I. I., & Fedina, N. N. (2015) Osobennosti E'KG u molodykh sportsmenov urovnya vysshego sportivnogo masterstva [Features of electrocardiogram at young athletes at the level of higher sporting craftsmanship]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 2, 108–114. [in Russian].
- [8] Mikhaliuk, Ye. L. (2017) Stan bioelektrychnoi aktyvnosti miokarda u lekhoatletiv-sprynteriv zalezno vid stati [State bioelectrical activity of the myocardium at athletes-sprinters depending on genger]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. M.P. Drahomanova. Seriya 15: Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport)*, 3K(84), 296–299. [in Ukrainian].
- [9] Mikhalyuk, E. L. (2017) Sravnitel'nyj analiz dannyx E'KG u zhenshchin i muzhchin, specializiruyushchikhsya v bege na 400 metrov [Comparative analysis of ECG data for women and men who specialize in running at 400 meters]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 1(5), 69–76. [in Russian].
- [10] Mykhaliuk, Ye. L., & Hunina, L. M. (2018) Sostoyanie bioelektrycheskoj aktivnosti miokarda u gandbolistov [The state of bioelectric activity of myocardium in handball players]. *Pathologia*, 15, 2(43), 180–186. [in Russian]. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141346
- [11] Mykhaliuk, Ye. L., & Syvolap V. V. (2007) Diagnosticheskaya chuvstvitel'nost' nagruzochnogo testirovaniya, e'khokardiografiya i dinamika troponinov u sportsmenov vysokogo klassa v verifikacii metabolicheskoy kardiomiopatii fizicheskogo perenapryazheniya [Diagnostic sensitivity of stress testing, echocardiography and troponin dynamics in high-class athletes in verifying the metabolic cardiomyopathy of physical overstrain]. *Pathologia*, 4(1), 62–66. [in Russian].
- [12] Mykhaliuk, Ye. L., Gunina, L. M., & Kuzmenko, M. V. (2018) Analiz elektrokardiografichnykh pokaznykh u yedynobortsiv zalezno vid sportyvnoi kvalifikatsii [Analysis of Electrocardiographic Indicators in Combating Sportsmen Depending on their Sports Qualification]. *Ukrainskyi zhurnal medytyny, biolohii ta sportu*, 3, 3(12), 176–183. [in Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.03.176
- [13] Mykhaliuk, Ye. L., Hunina, L. M., & Chernozub, A. A. (2018) Stan bioelektrychnoi aktyvnosti miokarda u predstavnyts plavannia [The state of bioelectric activity of the myocardium in representatives of swimming]. *Zaporozhye medical journal*, 20, 5(110), 634–639. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2018.5.141726
- [14] Mykhaliuk, Ye. L., Malakhova, S. N., & Skorik, Ye. M. (2012) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov v sportivnoj kardiologii [Early ventricular repolarization syndrome in sports cardiology]. *Aktualni problemy fizichnoho vykhovannia, sportu ta turyzmu* Abstracts of Papers of the 4rd International Scientific and Practical Conference, (P. 186–187). Zaporizhzhia: KPU. [in Ukrainian].
- [15] Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., Hunina, L. M., & Holovashchenko, R. V. (2019) Fiziologichni i potentsiino patolohichni zminy na EKG u predstavnykyv plavannia riznoi sportyvnoi kvalifikatsii [Physiological and potentially pathological ECG changes in swimmers of different sports qualifications]. *Zaporozhye medical journal*, 21, 1(112), 39–43. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155800
- [16] Svetlichnaya, S. E., Artamonova, N. P., Mineeva, I. M., Petrov, G. I., & Golubinskaya, E. A. (1990) Narusheniya serdechnogo ritma u sportsmenov vysokogo klassa [Heart rhythm disorders in high-class athletes]. *Aktual'nye problemy sportivnoj medicyny*. Proceedings of the XXIV All-Union Conference on Sports Medicine, (P. 157–162). Moscow. [in Russian].
- [17] Skuratova, N. A. (2016) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov u detej i podrostkov: diagnosticheskij algoritm pri dopuske k fizicheskim nagruzkam [Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise]. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, 4, 96–100. [in Russian].
- [18] Chichkov, M. Y., Svetlichkina, A. A., Chichkova, M. A., & Kovaleva, N. A. (2016) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov u professional'nykh sportsmenov [The syndrome of early ventricular repolarization professional athletes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5, 89–93. [in Russian].
- [19] Estes, M. D., Link, M. S., Homoud, M., & Wang, P. J. (2001) ECG findings in active patients: differentiating the benign from the serious. *The physician and sportmedicine*, 29(3), 67–74. doi: 10.3810/psm.2001.03.675
- [20] Swiatowiec, A., Król, W., Kuch, M., Braksator, W., Krysztofiak, H., Dziuzniewski, M., & Mamcarz, A. (2009) Analysis of 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent quaidelines. *Kardiologia Polska*, 67(10), 1095–1102.

## Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

В. Г. Лизогуб<sup>A,F</sup>, В. Н. Крамарьова<sup>C,E</sup>, І. О. Мельничук<sup>\*B-D</sup>

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

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

### Ключові слова:

мікробіом кишківника, серцево-судинні захворювання, ендотоксин, коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламін, триметиламін-N-оксид.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 672–678

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179462

\*E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

**Мета роботи** – виявити роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань.

Під час аналізу ролі змін мікробіому кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань, привертає увагу багатогранність і невивченість цієї проблеми. Кишкова мікрофлора виконує імунну, метаболічну, синтетичну, ферментативну, антиоксидантну та інші функції, забезпечує інтестинальну колонізаційну резистентність. Вплив мікробіому кишківника на організм людини переважно здійснюється шляхом токсичних метаболітів, котрі умовно можна поділити на п'ять груп: триметиламін і його похідні, коротколанцюгові жирні кислоти, ендотоксин і продукти бактеріальної стінки, жовчні кислоти, уремичні токсини. Надалі доволі цікавим є вивчення їхньої ролі в патогенезі кардіологічних захворювань, зокрема ролі бактерій у метаболізмі холіну, триметиламіну в механізмах розвитку атеросклерозу. Нині вивчають можливість застосовувати їх як діагностичні маркери. Дослідження триметиламінів зазвичай пов'язане з труднощами через їхню індивідуальність та сильну залежність від режиму харчування пацієнта.

Триметиламіни – найбільш вивчена група кишкових метаболітів, хоча досі немає надійних шляхів їхньої корекції. Аналіз коротколанцюгових жирних кислот потребує виявлення індивідуальної ролі кожної з кислот цієї групи з одночасним порівнянням їхнього вмісту в периферичній крові та калі. Ендотоксин є маркером активності мікробіому кишківника, є важливим компонентом бактеріальної клітинної стінки. Дослідження змін метаболізму жовчних кислот під впливом кишкової мікробіоти є необхідним для розуміння патогенезу порушень ліпідного обміну. Зростання синтезу уремичних токсинів (P-крезол, індоксил сульфат) кишковою мікрофлорою асоціюється з наявністю хронічної хвороби нирок у пацієнта. Важливим є розроблення подальших шляхів корекції їхнього вмісту, що також потребує глибшого розуміння патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинної патології.

**Висновки.** Доречним є вивчення бактеріального складу мікробіому кишківника, звертаючи увагу на синтетичну активність різних родин бактерій. Розглядаючи механізм дії метаболітів мікробіому на людський організм та вивчаючи шляхи їхнього синтезу та дальшого метаболізму, можна зрозуміти їхню роль як діагностичних маркерів і запропонувати шляхи корекції.

### Ключевые слова:

микробиом кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, эндотоксин, короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин, триметиламин-N-оксид.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 672–678

## Роль изменений микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

В. Г. Лизогуб, В. Н. Крамарева, И. О. Мельничук

**Цель работы** – определить роль изменений микробиоты кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

При анализе роли изменений микробиома кишечника в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний обращает внимание многогранность и неизученность данной проблемы. Кишечная микрофлора выполняет иммунную, метаболическую, синтетическую, ферментативную, антиоксидантную и другие функции, обеспечивает интестинальную колонизационную резистентность. Влияние микробиома кишечника на организм человека преимущественно осуществляется за счет токсических метаболитов, которые условно можно разделить на пять групп: триметиламин и его производные, короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксин и продукты бактериальной стенки, желчные кислоты и уремические токсины. Интересно дальнейшее изучение их роли в патогенезе кардиологических заболеваний, в частности участие бактерий в метаболизме холина, триметиламина, роль в механизме развития атеросклероза. Изучаются возможности их применения в качестве диагностических маркеров. Однако исследования триметиламинов обычно связаны с трудностями из-за их индивидуальности и прочной зависимости от режима питания пациента.

Триметиламины являются наиболее изученной группой кишечных метаболитов, хотя до сих пор не существует надежных путей их коррекции. Анализ короткоцепочечных жирных кислот требует выявления индивидуальной роли каждой из кислот этой группы с одновременным сравнением их содержания в периферической крови и кале. Эндотоксин является маркером активности микробиома кишечника, а также важным компонентом бактериальной клеточной стенки. Исследование изменений метаболизма желчных кислот под влиянием кишечной микробиоты преимущественно интересно для понимания патогенеза нарушений липидного обмена. Рост синтеза уремических токсинов (P-крезол, индоксил сульфат) кишечной микрофлорой ассоциируется с наличием хронической болезни почек у пациента. Также перспективна разработка дальнейших путей коррекции их содержания, что требует более глубокого понимания патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии.

**Выводы.** Уместно изучение бактериального состава микробиома кишечника, обращая внимание на синтетическую активность различных отделов бактерий. Рассматривая механизм действия метаболитов микробиома на организм и изучая пути их синтеза и дальнейшего метаболизма, можно понять их роль как диагностических маркеров и предложить пути коррекции.

## Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis

V. H. Lyzohub, V. N. Kramarova, I. O. Melnychuk

**Purpose** of this article is to clarify the role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis.

In the analysis of intestinal microbiota changes in patients with cardiac pathology, a diversity and lack of research on this issue are notable. Intestinal microflora performs immune, metabolic, synthetic, enzymatic, antitoxic and other functions, providing intestinal colonization resistance. The intestinal microbiota effects on the human body are primarily due to toxic metabolites which can be provisionally divided into five groups: trimethylamine and its derivatives, short-chain fatty acids, endotoxin and bacterial wall products, bile acids and uremic toxins. It is interesting to further study their role in the pathogenesis of heart diseases. For example, bacterial role in trimethylamine, choline metabolism and their effects on the pathogenesis of atherosclerosis. The possibilities of their use as diagnostic markers are studied. However, studies of trimethylamines are usually associated with difficulties, due to their strong dependence on the patient's diet.

Trimethylamines are the most studied group of intestinal metabolites, although there are still no reliable ways to correct them. Analysis of short-chain fatty acids requires the identification of each fatty acid individual role, and comparing their content in peripheral blood and stool. Endotoxin is a marker of microbial activity in the intestine. It is an important component of the bacterial cell wall. A study of bile acids metabolism changes influenced by intestinal microbiota also can help to understand disorders of lipid metabolism. An increase in the intestinal microflora uremic toxins (p-cresol, indoxyl sulfate) synthesis is associated with chronic kidney disease. It is promising to develop further ways for correction of the intestinal microbiota composition, which requires a better understanding of cardio-vascular pathology pathogenetic mechanisms.

**Conclusions.** The study of intestinal microbiota composition is appropriate taking into account synthetic activity of various bacteria. Reviewing the effect of microbial metabolites on the human body and studying the mechanisms of their synthesis, it is possible to understand their role as diagnostic markers and suggest ways of correction.

### Key words:

intestinal microbiota, cardiovascular diseases, endotoxin, short-chain fatty acids, trimethylamine, trimethylamine-N-oxide.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 672–678

Мікробіом кишківника людини нині є однією з найбільш досліджуваних мікробних спільнот, це пов'язано з надзвичайною його складністю та різноманітністю шляхів взаємодії з людським організмом. Усе частіше з'являються дані про роль кишківникової мікробіоти в патогенезі різних захворювань [6], зокрема серцево-судинних [7].

Кишкова мікробіота – це сукупність мікроорганізмів, що населяють травний тракт людини. Вона містить понад 100 млрд бактерій, більше ніж 500 різних видів. Мікробіомом (метагеномом) кишківника називають спільність різноманітності генів кишківникової мікрофлори (мікробіоти). Метагеном мікробного складу калу людини містить майже 10 млн мікробних генів. Тоді як у ДНК людини ідентифікували тільки 23000 генів [3,7].

Кишкова мікрофлора виконує імунну, метаболічну, синтетичну, ферментативну, антиоксидантну та інші функції, забезпечує інтестинальну колонізаційну резистентність [5]. Мікробіота кишківника відіграє важливу роль у людському метаболізмі внаслідок наявності ферментів, які не синтезуються організмом людини, що, наприклад, дає можливість розщеплювати такі сполуки, як полісахариди, поліфеноли, синтезувати вітаміни. Кишкова мікробіота забезпечує обсяг метаболічних реакцій, а це можна порівняти з обмінними процесами в печінці [33].

Мембранне травлення також здійснюється кишковою мікробіотою, що виконує важливу роль у метаболізмі жирних кислот та амінокислот. Саме кишкова мікрофлора забезпечує синтез вітамінів (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, K), бере участь у синтезі незамінних амінокислот, відіграє важливу роль у всмоктуванні життєво важливих мікроелементів (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>), бере участь у регуляції вуглеводного обміну. Крім того, під впливом нормальної мікрофлори відбувається гідроліз холестерину та перетворення його в копрастанол, що не всмоктується [4,5]. Її морфокінетична функція містить забезпечення теплообміну організму, регуляцію перистальтики. Не менш важливими є імуномодельовальна та протиколонізаційна функції кишківникової мікрофлори.

Виявляється, що розвиток, функціонування та еволюція імунного статусу організму безпосередньо залежать від стану кишківникової мікрофлори. Протективна роль сапрофітної мікрофлори реалізується на місцевому та системному рівнях. Саме вона регулює процеси гемопоезу та забезпечує Т-клітинну відповідь [4,8]. Широко вивчається роль кишківникової мікрофлори в патогенезі поведінкових реакцій людини (апетиту, сну, настрою, пам'яті, уваги), є дані щодо її ролі в формуванні індивідуальних характерологічних особливостей [4,37]. Одночасно кишкова мікробіота виконує важливу роль у патогенезі серцевої недостатності [26].

Отже, якісні та кількісні зміни складу кишківникової мікробіоти призводять до значущих порушень порожнинного та мембранного травлення, всмоктання поживних речовин і різноманітних метаболічних та імунних розладів [5]. Недивно, що, маючи таке функціональне різноманіття, мікробіом кишківника бере участь в етіопатогенезі різноманітних захворювань.

Різнорманіття кишківникової мікробіоти в нормі представлено 5 основними типами бактерій: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Cerrucomicrobia*, на видовому рівні їхні представники також різноманітні. У нормі анаероби *Bacteroidetes* і *Firmicutes* становлять 90 % кишківникової мікрофлори [36].

Відома роль змін кишківникової мікрофлори в патогенезі гастроентерологічних захворювань. Наприклад, розвиток неспецифічного виразкового коліту зазвичай асоціюється з порушенням синтезу коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) і вітамінів групи B, а інфекційний коліт розвивається при зростанні вмісту *Clostridium difficile* та синтезу ними жовчних кислот. Виникнення синдрому подразненого кишківника пов'язують зі зростанням вмісту в мікробіоті кишківника бактерій родин *Firmicutes* та *Clostridium*, які синтезують гістамін і протеази [32,36].

У патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) останнім часом звертають увагу на роль зростання вмісту триметиламіну, триметиламін-N-оксиду (ТМАО), холіну, індоксину сульфату, що синтезуються *Clostridium* і

*Peptostreptococcus*. Розвиток артеріальної гіпертензії можна пов'язати з активністю бактерій роду *Fimicutes*, що активно синтезують КЛЖК. Дисліпідемія патогенетично пов'язана активністю родини *Streptococcus* унаслідок зростання вмісту жовчних кислот і ТМАО крові. У патогенезі аритмій важливу роль відіграють ТМАО, прозапальні цитокіни, ендотоксин. Серцева недостатність також розвивається на тлі зростання вмісту ТМАО, ендотоксину, прозапальних цитокінів та IgA-ліпополісахариду [30,32,36].

Ендокринологічні захворювання також пов'язують зі змінами мікробіому кишківника. Цукровий діабет 2 типу виникає на тлі надмірного синтезу бактеріями родин *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* КЛЖК, жовчних кислот, Р-кресолу. А ожиріння пов'язують із порушенням метаболізму КЛЖК і жовчних кислот, а також активністю бактерій родин *Firmicutes*, *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* в кишківнику [30,32,36].

Хронічна хвороба нирок асоціюється з надмірним синтезом бактеріями родини *Bacteroidetes* азоту та гідроксиду азоту, Р-кресолу сульфату та індоксин сульфату, а також ТМАО [24]. Навіть аутизм сьогодні пов'язують з порушеннями мікробіому кишківника внаслідок надмірного синтезу 4-етилфенілсульфату родиною *Clostridium* [11].

Деякі кишкові бактерії здатні до синтезу токсичних метаболітів, кожний із них асоціюється з певними патологіями. Умовно мікробні метаболіти та їхні компоненти можна поділити на п'ять груп [36]: ТМА/ТМАО/холін, коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират), ендотоксин (ліпополісахарид)/продукти бактеріальної стінки, жовчні кислоти та уремічні токсини (Р-кресол, індоксил сульфат).

ТМАО є маркером надмірного росту анаеробної флори кишківника. Надмірна концентрація ТМАО у плазмі крові є важливим маркером атеросклерозу, а також дисліпідемій. Зростання ТМАО крові при аритміях, артеріальній гіпертензії та серцевій недостатності зумовлене переважно їхньою етіологічною належністю. ТМАО безпосередньо забезпечує накопичення холестерину в судинних стінках через вплив на ентероцити (активує абсорбцію холестеролу), гепатоцити (пригнічує синтез жовчних кислот) і макрофаги (змінює їхнє фенотипування) [36]. Виявлено, що анаеробні бактерії (наприклад, представники родин *Clostridiaceae* та *Peptostreptococcaceae*) здатні утворювати ТМА з лецитину, холіну та L-карнітину. В печінці триметиламін перетворюється у триметиламін-N-оксид (ТМАО), що посилює ріст пінистих клітин в артеріальній стінці через зменшення зворотного транспорту холестерину [7]. ТМАО також впливає на синтез оксиду азоту в ендотелії, транспорт холестерину. Зростання вмісту ТМАО у плазмі крові стійко асоціюється з розвитком інфаркту міокарда, інсульту та раптової смерті [18,22]. Згідно з останніми даними, зростання концентрації ТМАО у крові збільшує ризик кардіоваскулярних подій на 23 %, а ризик загальної смертності – на 55 % [31].

З іншого боку, досі немає референтних значень ТМАО крові. Відомо, що ТМАО продукується ферментативним шляхом із ТМА, який утворюється з таких

амінокислот, як фосфатидилхолін, холін і карнітин. Названі амінокислоти зазвичай надходять в наш організм із харчами: м'ясом, рибою, яєчним білком. Також ТМА може утворюватися з триметиллізину під впливом мікрофлори кишківника. Тому рівень ТМАО крові безпосередньо залежить від дієти. Наприклад, у пацієнтів, що постійно вживали морепродукти, середній рівень ТМАО плазми становив >5000 ммоль/л, споживали червоне м'ясо та яйця – 138 ммоль/л [19,43], а у вегетаріанців – 3,7 ммоль/л [27]. Крім того, за останніми даними фахової літератури, рівень ТМАО та ТМА плазми крові – генетично варіабельний. Аналізуючи дані 2140 пацієнтів, виявили, що рівень ТМА плазми успадковується аутосомно через одинично-нуклеотидний поліморфізм. Виявили понад 10 генів, що впливають на рівень ТМА плазми крові. Але зростання рівня ТМА завжди прямо пов'язане з прискоренням атеросклеротичних процесів і збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій [43].

Цікавими є дані щодо ролі ТМАО в патогенезі тромбозів. Виявили, що зростання вмісту ТМАО у плазмі крові призводить до гіперактивації тромбоцитів через транспорт Ca<sup>2+</sup> з міжклітинного простору [41,43]. Хоча є думка, що тромбоцити мають на мембрані особливий ТМАО-рецептор. Також ТМАО здатен безпосередньо порушувати абсорбцію жовчних кислот і холестеролу в кишківнику [29,42]. Є експериментальні дослідження на тваринах щодо ролі ТМАО в патогенезі пароксизмів ФП. Виявили, що ТМАО здатен скорочувати абсолютний рефрактерний період, активувати автономну нервову систему, місцево збільшувати збудливість кардіомиоцитів. Одночасно ТМАО потенціює процеси ремоделювання порожнин серця через продукцію прозапальних цитокінів шляхом активації р65 NF-κB сигнального шляху [46].

Сьогодні активно розробляються шляхи зниження рівня ТМАО плазми. Перспективним є використання інгібіторів ТМА-ліаз (наприклад, бетаїн альдегід), що інгібують синтез анаеробними мікроорганізмами в кишківнику ТМА з холіну. Ці препарати зараз проходять клінічні випробування [19,28]. Одночасно вивчається можливість трансплантації кишкового мікробіому від здорового донора для нормалізації рівня ТМАО плазми. У деяких експериментальних дослідженнях отримали позитивні результати застосування цієї лікувальної методики [19,35,36].

КЛЖК – типові метаболіти кишкової мікрофлори. Нині їх розглядають як важливу патогенетичну ланку багатьох метаболічних порушень: ожиріння, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії. КЛЖК утворюються переважно сахаролітичним шляхом, але рідше – через ферментацію протеїнів. КЛЖК стимулюють G-protein coupled receptors (GPR), як-от GPR41 і 43, що стимулюють секрецію реніну та спричиняють зростання артеріального тиску. Крім того, GPR41 збільшує активність симпатичної нервової системи, активує кишковий глюконеогенез, секрецію лептину, глюкогоноподібного пептиду-1, пептиду YY, а GPR43 має прозапальну дію, пригнічує ліполіз [36].

КЛЖК – узагальнена назва групи одноосновних карбонових кислот, що мають відносно невелику кількість (не більше ніж 6) атомів вуглецю, до неї належать оцтова, пропіонова, масляна, ізомасляна, валеріанова,

ізовалеріанова, капронова, ізокапронова. КЛЖК утворюються з неперетравлених полісахаридів, а також з інших метаболітів (наприклад, флавоноїдів) під дією анаеробних бактерій [20]. Саме КЛЖК забезпечують оптимальний рівень рН у просвіті товстої кишки, що виконує важливу роль у підтриманні стабільності складу кишкової мікрофлори. 95 % КЛЖК усмоктуються в кишківнику й тільки 5 % виводиться з калом [1]. Зростання синтезу коротколанцюгових ЖК (оцтової, пропіонової, масляної) в кишківнику призводить до активації Т-хелперів і стимулює синтез інтерлейкіну-10, який є прозапальним [25]. Абсорбція КЛЖК прямо пов'язана з усмоктанням іонів натрію, кальцію, магнію, тобто регулює електролітний обмін в організмі, забезпечує моторику кишківника [14]. КЛЖК є життєво необхідними метаболітами нашого організму – вони виконують такі функції, як утворення нейромедіаторів, активація фагоцитозу, регуляція моторики кишківника, антибактеріальний ефект, енергозабезпечення, підтримка іонного обміну, є субстратом ліпонеогенезу [1].

У нормі загальна концентрація КЛЖК у периферичній крові становить  $79 \pm 22$  ммоль/л. Однак кожна з КЛЖК виконує свої окремі унікальні функції. Серед КЛЖК найпоширенішою в людському організмі є оцтова ЖК. За експериментальними даними, співвідношення вмісту оцтової, пропіонової та масляної ЖК у кишківнику людини становить 57:21:22 %, вміст інших КЛЖК незначний. Оцтова ЖК є важливим енергетичним субстратом для серця, регулює процеси ліпонеогенезу, глікогенезу. Пропіонова ЖК забезпечує активацію ліпідного обміну в печінці.

Масляна ЖК – найбільш вивчена з КЛЖК. Вона широко використовується як маркер запальних захворювань кишківника та колоректального раку [1]. За літературними даними, масляна ЖК та її похідні підвищують чутливість тканин до інсуліну, знижують вагу при ожирінні шляхом активації процесів  $\beta$ -оксидації в мітохондріях, збільшенням кількості мітохондрій у м'язах, руйнуванням між'язового жиrowого прошарку та збільшенням частини ЖК, що споживаються м'язовою тканиною. Наявні дані, що додавання бутирату в їжу може збільшити кількість міофібрил у серцевому м'язі. Натепер похідні масляної кислоти широко використовуються на фармацевтичному ринку як біологічна добавка під час лікування ожиріння, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу [23]. Синтез олеїнової кислоти також прямо пов'язаний з активністю кишкової мікробіоти [34]. Виявили, що стан мікробіоценозу кишківника безпосередньо впливає на обмін жирних кислот (ЖК), у нормі регулюючи активність процесів десатурації та елонгації ЖК у печінці [17].

Отже, роль КЛЖК у патогенезі розвитку серцево-судинних захворювань є неоднозначною та надалі потребує детального вивчення.

Одна з провідних теорій атерогенезу – запальна теорія. Незаперечною є роль медіаторів запалення в патогенезі ішемічної хвороби серця. З одного боку, зростання співвідношення представників родів *Firmicutes/Bacteroidetes* у кишковому мікробіомі може мати імуномодельовальний ефект, з іншого, зростання кількості грамнегативної флори в кишківнику призводить до накопичення у крові ендотоксину (ліпополісахариду),

що стимулює синтез прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та формування оксидантного стресу. Отже, зростання синтезу ендотоксину призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, стимулювання рекрутмента моноцитів, трансформації макрофагів у піністі клітини, а також здатне індукувати підвищений синтез холестерину у схильних до цього осіб і має прокоагулянтну активність [7,22]. Виявили, що у хворих на ІХС не тільки зростає вміст ендотоксину крові, але й істотно змінюється склад кишкового мікробіому – зростає вміст *Escherichia-Shigella* та *Enterococcus* при зниженні вмісту *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale* [47]. В експериментальних дослідженнях виявлена здатність ендотоксину активувати апоптоз у кардіоміоцитах [21]. Наявні дані щодо ролі ендотоксину в патогенезі порушень серцевого ритму шляхом активації ним  $Na^+/H^+$  насосу в кардіоміоцитах і стимуляції кардіофіброзу [45]. В експерименті доведено, що зростання вмісту ендотоксину крові може викликати пароксизм фібриляції передсердь та активацію тромбоцитів, що стійко асоціюється з розвитком серцево-судинних подій [30]. Кардіофіброз, що виникає під впливом ендотоксину, – важлива патогенетична ланка в розвитку атеросклерозу, ІХС, інфаркту міокарда, серцевої недостатності. З'ясована роль ендотоксину в патогенезі шлуночкових аритмій у постінфарктних хворих і раптової серцевої смерті [10,40]. Ендотоксин (ліпополісахарид) – макромолекула, що містить три ковалентноз'язані компоненти: ліпід А, центральний олігосахарид, О-антиген. Склад О-антигена залежить від штаму бактерії. Незважаючи на те, що ліпополісахарид виділили в 1892 році, його властивості та механізм дії досі викликає інтерес [2].

Загальновідомою є роль дисліпідемії в патогенезі ішемічної хвороби серця. Останнім часом з'являється чимало наукових робіт про взаємозв'язки між патогенетичними ланками ІХС і станом кишкової мікробіоти [7]. Зміни складу кишкової мікрофлори пов'язують зі зростанням рівня ліпопротеїдів низької щільності крові [16], розвитком ожиріння, ендокринних порушень [39], метаболічного синдрому [15], жиrowого гепатозу [9]. Наприклад, деякі види біфідобактерій здатні інгібувати активність ГМГ-КоА-редуктази, зменшуючи синтез ендогенного холестерину, а представники роду *Streptococcus* посилюють катаболізм холестерину в жовчні кислоти [7]. Одночасно кишкова мікробіота забезпечує декон'югацію жовчних кислот та їхнє дальше всмоктання, що також є важливим компонентом жиrowого обміну [5]. Важливо, що обмін жовчних кислот тісно пов'язаний зі станом кишкової мікробіоти та має вплив на розвиток атеросклеротичних уражень.

Р-крезол – відомий маркер ниркової недостатності [13], вміст якого зростає за умов дисбіозу кишківника [36]. Зростання його вмісту викликає пошкодження ендотелію, порушення ліпідного обміну, розвиток апоптозу кардіоміоцитів, а отже призводить до розвитку ІХС і серцевої недостатності [12,38].

Індоксил сульфат також стійко пов'язаний із наявністю захворювань нирок і синтезується мікрофлорою кишківника. Аналогічно він активує процеси запалення та фіброзу, призводить до оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції. Зростання рівня індоксил сульфату

крові у хворих на хронічну хворобу нирок призводить до ремоделювання передсердь і розвитку миготливої аритмії [36,44].

Однак дія Р-крезолу та індоксил сульфату переважно проявляється у хворих із хронічною хворобою нирок.

Аналізуючи роль змін мікробіому кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань, виявили її значущу роль у патогенезі кардіологічних захворювань. Цікавим є дальше вивчення ролі триметиламінів, коротколанцюгових жирних кислот та ендотоксину в аспекті цієї проблеми. Однак дослідження триметиламінів зазвичай пов'язане з труднощами через їхню залежність від харчового режиму пацієнта. Аналіз коротколанцюгових жирних кислот потребує виявлення індивідуальної ролі кожної з кислот цієї групи з одночасним порівнянням їхнього вмісту в периферичній крові та калі. Дослідження змін метаболізму жовчних кислот під впливом кишкової мікробіоти є цікавим для розуміння патогенезу порушень ліпідного обміну. Зростання синтезу уремічних токсинів (Р-крезол, індоксил сульфат) кишковою мікрофлорою асоціюється з наявністю хронічної хвороби нирок у пацієнта. Отже, вплив мікробіому кишківника на механізм розвитку серцево-судинних захворювань є безсумнівним, а корекція його порушень є перспективним шляхом поліпшенням терапевтичних схем.

## Висновки

Доречним є вивчення бактеріального складу мікробіому кишківника, звертаючи увагу на синтетичну активність різних родів бактерій. Розглядаючи механізм дії метаболітів мікробіому на людський організм та вивчаючи шляхи їхнього синтезу, дальшого метаболізму, можна зрозуміти їхню роль як діагностичних маркерів і запропонувати шляхи корекції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

## Відомості про авторів:

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Крамарьова В. Н., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Мельничук І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## Сведения об авторах:

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Крамарёва В. Н., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Мельничук И. О., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

## Information about authors:

Lyzohub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kramarova V. N., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Melnychuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Акопян А.Н. Диагностика и лечение функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей : дис. ... к.мед.н. : 14.01.08. Москва, 2014.
- [2] Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации / Н. М. Полазян и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. №2. С. 11–16.
- [3] Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. №6. С. 4–13.
- [4] Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии / О. С. Моложаева и др. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16. Вип. 4(56). Ч. 1. С. 333–340.
- [5] Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения. Москва: МЕДпресс-информ, 2014.
- [6] Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017. №2. С. 5–13.
- [7] Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека. Киев : Червона Рута-Турс, 2008.
- [8] Belkaid Y., Harrison, O. J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*. 2017. Vol. 46. Issue 4. P.562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008
- [9] Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease / H. Chu et al. *Gut*. 2018. Vol. 68. Issue 2. P. 359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307
- [10] Felisbino M. B., d McKinsey, T. A. Epigenetics in Cardiac Fibrosis Emphasis on Inflammation and Fibroblast Activation. *JACC Basic Transl Sci*. 2018. Vol. 3. Issue 5. P.704–715. doi: 10.1016/j.jaccbs.2018.05.003
- [11] The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism / E. Y. Hsiao et al. *Cell*. 2013. Vol. 155. Issue 7. P. 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- [12] P-Cresyl Sulfate Aggravates Cardiac Dysfunction Associated With Chronic Kidney Disease by Enhancing Apoptosis of Cardiomyocytes / H. Han, et al. *J Am Heart Assoc*. 2015. Vol. 4. Issue 6. P. e001852. doi: 10.1161/JAHA.115.001852
- [13] Atorvastatin attenuates p-cresyl sulfate-induced atherogenesis and plaque instability in ApoE knockout mice / H. Han, et al. *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14. Issue 4. P. 3122–3128. doi: 10.3892/mmr.2016.5626
- [14] SCFA transport in rat duodenum / I. Kajii et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015. Vol. 308. Issue 3. P. G188–G197. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2014
- [15] Bifidobacterium bifidum TMC3115 Can Characteristically Influence Glucose and Lipid Profile and Intestinal Microbiota in the Middle-Aged and Elderly / K. Wang, et al. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018. Jul 5. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8
- [16] Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed chardonnay grape seed flour / H. Kim et al. *J Agric Food Chem*. 2015. Vol. 63. Issue 5. P. 1460–7. doi: 10.1021/jf5026373
- [17] The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice / A. Kindt, et al. *J Nat Commun*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 3760. doi: 10.1038/s41467-018-05767-4
- [18] Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, et al. *Nat Med*. 2013. Vol. 19. Issue 5. P. 576–85. doi: 10.1038/nm.3145
- [19] Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? / B. Landfald, et al. *J. Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017. Vol. 28. Issue 1. P. 1327309. doi: 10.1080/16512235.2017.1327309
- [20] Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria / J. G. LeBlanc, et al. *Microb Cell Fact*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 79. doi: 10.1186/s12934-017-0691-z
- [21] miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes / Y. Li, et al. *J Cell Biochem*. 2018. Vol. 120. Issue 4. P. 6605–6613. doi: 10.1002/jcb.27955



- [22] Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease / D. Mafra, et al. *Future Microbiol.* 2014. Vol. 9. Issue 3. P. 399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165
- [23] McNabney S. M., Henagan T. M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. Issue 12. doi: 10.3390/nu9121348
- [24] Meijers B. K. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. Issue 7. P. 1182–1189. doi: 10.2215/CJN.07971109
- [25] Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis / Mingming Sun, et al. *Nat Commun.* 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 3555. doi: 10.1038/s41467-018-05901-2
- [26] Nagatomo Y., Wilson Tang, W. H. Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail.* 2015. Vol. 21. Issue 12. P. 973–980. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017
- [27] Trimethylamine-N-oxide and its biological variations in vegetarians / R. Obeid, et al. *Eur J Nutr.* 2017. Vol. 56. Issue 8. P. 2599–2609. doi: 10.1007/s00394-016-1295-9
- [28] Structure-Guided Identification of a Small Molecule That Inhibits Anaerobic Choline Metabolism by Human Gut Bacteria / M. Orman, et al. *J Am Chem Soc.* 2019. Vol. 141. Issue 1. P. 33–37. doi: 10.1021/jacs.8b04883
- [29] Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial / S. Paramsothy, et al. *Lancet.* 2017. Vol. 389. Issue 10075. P. 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- [30] Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet / D. Pastori, et al. *J Am Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. Issue 6. P. e005784. doi: 10.1161/JAHA.117.005784
- [31] Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies / J. Qi, et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2018. Vol. 22. Issue 1. P. 185–194. doi: 10.1111/jcmm.13307
- [32] Rooks M. G., Garrett W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016. Vol. 16. Issue 6. P. 341–352. doi: 10.1038/nri.2016.42
- [33] Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, et al. *Eur J Nutr.* 2018. Vol. 57. Issue 1. P. 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
- [34] Microbiota-Dependent Hepatic Lipogenesis Mediated by Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1) Promotes Metabolic Syndrome in TLR5-Deficient Mice / V. Singh, et al. *Cell Metab.* 2015. Vol. 22. Issue 6. P. 983–96. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.028
- [35] Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential / S. M. Skye, et al. *Circ Res.* 2018. Vol. 123. Issue 10. P. 1164–1176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313142
- [36] Tang W., Kitai T., Hazen S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017. Vol. 120. Issue 7. P. 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- [37] Steves An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health / S. Verdi, et al. *Front Aging Neurosci.* 2018. Vol. 10. P. 398. doi: 10.3389/fnagi.2018.00398
- [38] Increased p-cresyl sulfate level is independently associated with poor outcomes in patients with heart failure / C. H. Wang, et al. *Heart Vessels.* 2016. Vol. 31. Issue 7. P. 1100–8. doi: 10.1007/s00380-015-0702-0
- [39] Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice / S. Wang, et al. *Rep.* 2018. Vol. 8. P. 13037. doi: 10.1038/s41598-018-31353-1
- [40] Microglial Minicolumn receptor in the PVN contributes to sympathetic hyperactivity in acute myocardial infarction rat / Y. Wang, et al. *J Cell Mol Med.* 2019. Vol. 23. Issue 1. P. 112–125. doi: 10.1111/jcmm.13890
- [41] Gut Microbe-Generated TMAO from Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects / W. Zhu, et al. *Circulation.* 2017. Vol. 135. Issue 17. P. 1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338
- [42] Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk / W. Zhu, et al. *Cell.* 2016. Vol. 165. Issue 1. P. 111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
- [43] Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk / X. S. Li, et al. *JCI Insight.* 2018. Vol. 3. Issue 6. P. e99096. doi: 10.1172/jci.insight.99096
- [44] Indoxyl Sulphate Is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation / F. Yamagami, et al. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 17276. doi: 10.1038/s41598-018-35226-5
- [45] Dapagliflozin Attenuates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger-1 in Cardiofibroblasts via AMPK Activation / Y. Ye, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018. Vol. 32. Issue 6. P. 553–558. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3
- [46] A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation / L. Yu, et al. *Int J Cardiol.* 2018. Vol. 255. P. 92–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.071
- [47] Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease / Q. Zhu, et al. *Physiol Genomics.* 2018. Vol. 50. Issue 10. P. 893–903. doi: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018

## References

- [1] Akopyan, A. N. (2014) *Diagnostika i lechenie funkcional'nykh narushenij motoriki organov pishhevarenija u detej* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnosis and treatment of functional disorders of motility of the digestive system in children Dr. med. sci. diss.] [in Russian].
- [2] Gylulazyan, N. M., Belaya, O. F., Malov, V. A., Pak, S. G., & Volchkova, E. V. (2014) Lipopolisakharidy/e'ndotoksiny gramotricatel'nykh bakterij: rol' v razvitiu intoksikacii [Lipopolysaccharides / endotoxins of gram-negative bacteria: their role in developing intoxication]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2, 11–16. [in Russian].
- [3] Ivashkin, V. T., & Ivashkin, K. V. (2017) Mikrobiom cheloveka v prilozhenii k klinicheskoj praktike [Human microbiome, applied to clinical practice]. *Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii gepatologii, koloproktologii*, 27(6), 4–13. [in Russian].
- [4] Molozhavaya, O. S., Ivahnjuk, T. V., Makarenko, A. N., & Broz, R. V. (2016) Funkcii kishhechnoj mikroflory organizma v norme i pri patologii [Physiological functions of intestinal microflora in normal and pathological variants]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny. Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 16, 4(56), part 1, 333–340. [in Russian].
- [5] Rojberg, G. E., & Strutynskij, A. V. (2014) *Vnutrennie bolezni. Sistema organov pishhevarenija*. [Internal Diseases. The system of digestive organs]. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [6] Chaplin, A. V., Rebrikov, D. V., & Boldyreva, M. N. (2017) Mikrobiom cheloveka [The human microbiome]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2, 5–13. [in Russian].
- [7] Yankovskij, D. S., & Dymont, G. S. (2008) *Mikroflora i zdorov'e cheloveka* [Microflora and human health]. Kyiv: Chervona Ruta-Tours. [in Russian].
- [8] Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017) Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008 [in Russian].
- [9] Chu, H., Duan, Y., Yang, L., & Schnabl, B. (2018). Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 68(2), 359–370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307
- [10] Felisbino, M. B., & McKinsey, T. A. (2018) Epigenetics in Cardiac Fibrosis Emphasis on Inflammation and Fibroblast Activation. *JACC Basic Transl Sci*, 3(5), 704–715. doi: 10.1016/j.jacpts.2018.05.003
- [11] Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., et al. (2013) The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*, 155(7), 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- [12] Han, H., Zhu, J., Zhu, Z., Ni, J., Du, R., Dai, Y., et al. (2015) P-Cresyl Sulfate Aggravates Cardiac Dysfunction Associated With Chronic Kidney Disease by Enhancing Apoptosis of Cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*, 4(6), e001852. doi: 10.1161/JAHA.115.001852
- [13] Han, H., Chen, Y., Zhu, J., Ni, J., Sun, J., & Zhang, R. (2016) Atorvastatin attenuates p-cresyl sulfate-induced atherogenesis and plaque instability in ApoE knockout mice. *Mol Med Rep*, 14(4), 3122–3128. doi: 10.3892/mmr.2016.5626
- [14] Kaji, I., Iwanaga, T., Watanabe, M., Guth, P. H., Engel, E., Kaunitz, J. D., & Akiba, Y. (2015) SCFA transport in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 308(3), G188–G197. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2014
- [15] Wang, K., Yu, X., Li, Y., Guo, Y., Ge, L., Pu, F., et al. (2018) Bifidobacterium bifidum TMC3115 Can Characteristically Influence Glucose and Lipid Profile and Intestinal Microbiota in the Middle-Aged and Elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins*. doi: 10.1007/s12602-018-9441-8
- [16] Kim, H., Kim, D. H., Seo, K. H., Chon, J. W., Nah, S. Y., Bartley, G. E., et al. (2015) Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed chardonnay grape seed flour. *J Agric Food Chem*, 63(5), 1460–7. doi: 10.1021/jf5026373
- [17] Kindt, A., Liebsch, G., Clavel, T., Haller, D., Hörmannspurger, G., Yoon, H., et al. (2018) The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice. *Nat Commun*, 9(1), 3760. doi: 10.1038/s41467-018-05767-4
- [18] Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., et al. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19(5), 576–85. doi: 10.1038/nm.3145
- [19] Landfald, B., Valeur, J., Berstad, A., & Raa, J. (2017). Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microbial Ecology in Health and Disease*, 28(1), 1327309. doi: 10.1080/16512235.2017.1327309

- [20] LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., & Langella, P. (2017) Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact*, 16(1), 79. doi: 10.1186/s12934-017-0691-z
- [21] Li, Y., Liu, X., Du, A., Zhu, X., & Yu, B. (2018) miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes. *J Cell Biochem*, 120(4), 6605–6613. doi: 10.1002/jcb.27955
- [22] Mafra, D., Lobo, J. C., Barros, A. F., Koppe, L., Vaziri, N. D., & Fouque, D. (2014) Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol*, 9(3), 399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165
- [23] McNabney, S. M., & Henagan, T. M. (2017) Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*, 9(12). doi: 10.3390/nu9121348
- [24] Meijers, B. K., Claes, K., Bammens, B., de Looor, H., Viaene, L., Verbeke, K., et al. (2010) p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*, 5(7), 1182–1189. doi: 10.2215/CJN.07971109
- [25] Sun, M., Wu, W., Chen, L., Yang, W., Huang, X., Ma, C., et al. (2018) Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun*, 9(1), 3555. doi: 10.1038/s41467-018-05901-2
- [26] Nagatomo, Y. and Wilson Tang, W.H. (2015) Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail*, 21(12), 973–980. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017
- [27] Obeid, R., Awwad, H. M., Keller, M., & Geise, J. (2017) Trimethylamine-N-oxide and its biological variations in vegetarians. *Eur J Nutr*, 56(8), 2599–2609. doi: 10.1007/s00394-016-1295-9
- [28] Orman, M., Bodea, S., Funk, M. A., Campo, A. M., Bollenbach, M., Drennan, C., & Balskus, E.P. (2019) Structure-Guided Identification of a Small Molecule That Inhibits Anaerobic Choline Metabolism by Human Gut Bacteria. *J Am Chem Soc*, 141(1), 33–37. doi: 10.1021/jacs.8b04883
- [29] Paramsothy, S., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., et al. (2017) Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 389(10075), 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- [30] Pastori, D., Carnevale, R., Nocella, C., Novo, M., Santulli, M., Cammisotto, V., et al. (2017) Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *J Am Heart Assoc*, 6(6), e005784. doi: 10.1161/JAHA.117.005784
- [31] Qi, J., You, T., Li, J., Pan, T., Xiang, L., Han, Y., & Zhu, L. (2018). Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 22(1), 185–194. doi: 10.1111/jcmm.13307
- [32] Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016) Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 16(6), 341–352. doi: 10.1038/nri.2016.42
- [33] Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018) Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*, 57(1), 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
- [34] Singh, V., Chassaing, B., Zhang, L., San Yeoh, B., Xiao, X., Kumar, M., et al. (2015) Microbiota-Dependent Hepatic Lipogenesis Mediated by Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1) Promotes Metabolic Syndrome in TLR5-Deficient Mice. *Cell Metab*, 22(6), 983–996. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.028
- [35] Skye, S. M., Zhu, W., Romano, K. A., Guo, C. J., Wang, Z., Jia, X., et al. (2018) Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. *Circ Res*, 123(10), 1164–1176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313142
- [36] Tang, W. H., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017) Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*, 120(7), 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- [37] Verdi, S., Jackson, M. A., Beaumont, M., Bowyer R. C. E., Bell, J. T., Spector, T. D. & Steves, C. J. (2018) Steves An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health. *Front Aging Neurosci*, 10, 398. doi: 10.3389/fnagi.2018.00398
- [38] Wang, C. H., Cheng, M. L., Liu, M. H., Shiao, M. S., Hsu, K. H., Huang, Y. Y., et al. (2016) Increased p-cresyl sulfate level is independently associated with poor outcomes in patients with heart failure. *Heart Vessels*, 31(7), 1100–8. doi: 10.1007/s00380-015-0702-0
- [39] Wang, S., Huang, M., You, X., Zhao, J., Chen, L., Wang, L., et al. (2018) Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice. *Sci Rep*, 8, 13037. doi: 10.1038/s41598-018-31353-1
- [40] Wang, Y., Yin, J., Wang, C., Hu, H., Li, X., Xue, M., et al. (2019) Microglial Mincle receptor in the PVN contributes to sympathetic hyperactivity in acute myocardial infarction rat. *J Cell Mol Med*, 23(1), 112–125. doi: 10.1111/jcmm.13890
- [41] Zhu, W., Wang, Z., Tang, W. H. W., & Hazen, S. L. (2017) Gut Microbe-Generated TMAO from Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*, 135(17), 1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338
- [42] Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., et al. (2016) Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyper-reactivity and thrombosis risk. *Cell*, 165(1), 111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
- [43] Li, X. S., Wang, Z., Cajka, T., Buffa, J. A., Nemet, I., Hurd, A. G., et al. (2018) Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI Insight*, 3(6), e99096. doi: 10.1172/jci.insight.99096
- [44] Yamagami, F., Tajiri, K., Doki, K., Hattori, M., Honda, J., Aita, S., et al. (2018) Indoxyl Sulphate is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *Sci Rep*, 8(1), 17276. doi: 10.1038/s41598-018-35226-5
- [45] Ye, Y., Jia, X., Bajaj, M., & Birnbaum, Y. (2018) Dapagliflozin Attenuates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger-1 in Cardiofibroblasts via AMPK Activation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 32(6), 553–558. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3
- [46] Yu, L., Meng, G., Huang, B., Zhou, X., Stavrakis, S., Wang, M., et al. (2018) A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 255, 92–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.071
- [47] Zhu, Q., Gao, R., Zhang, Y., Pan, D., Zhu, Y., Zhang, X., et al. (2018) Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*, 50(10), 893–903. doi: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018

## Питання анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи

Р. В. Філімонов\*<sup>1,B,C,D,E</sup>, І. В. Філімонова<sup>1,B</sup>, Ю. Ю. Кобеляцький<sup>2,A,F</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, <sup>2</sup>ДУ «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

**Мета роботи** – вивчити питання анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи.

Здійснили аналіз фахової літератури, досліджень щодо анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи (СДС). Найчастіше він виникає у хворих із важкими формами цукрового діабету та супутньою патологією, тому ставляться підвищені вимоги до безпеки анестезії при хірургічних втручаннях у пацієнтів із СДС і мінімального впливу на вуглеводний обмін і функції центральної нервової системи. У результаті огляду наукової літератури з'ясували, що серед усіх методик анестезії перевагу надають регіонарним, оскільки вони дають змогу пацієнтові зберегти звичайний режим харчування, схему інсулінотерапії, знижують ризик періопераційних ускладнень у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, порушеннями серцевого ритму, гіпертонією, нирковою недостатністю, знижують кількість тромбоемболій легеневої артерії. Зважаючи на це, а також на економічні переваги та наявність сучасних методик навігації (наприклад, УЗД) під час регіонарної анестезії, вона є найбільш доцільною при виборі методик анестезії у хворих із СДС.

**Висновки.** Обираючи метод анестезії, обов'язково необхідно враховувати підвищення ефективності лікування пацієнта загалом і поліпшення якості його життя надалі. Здійснивши огляд закордонних і вітчизняних досліджень, дійшли до висновку: регіонарна анестезія є дуже вигідною та кращою для анестезіолога, хірурга, а найголовніше – для хворого з синдромом діабетичної стопи.

**Ключові слова:**  
огляд, регіонарна анестезія, цукровий діабет, діабетична стопа.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 679–684

DOI:  
10.14739/2310-1210.2019.5.179471

\*E-mail:  
roman.filimonow@gmail.com

## Вопросы анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств у больных с синдромом диабетической стопы

Р. В. Филимонов, И. В. Филимонова, Ю. Ю. Кобеляцкий

**Цель работы** – изучить вопросы анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств у больных с синдромом диабетической стопы.

Проведен анализ специализированной литературы и исследований по вопросам анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств у больных с синдромом диабетической стопы (СДС). Чаще всего он возникает у больных с тяжелыми формами сахарного диабета и сопутствующей патологией, поэтому предъявляют повышенные требования к безопасности анестезии при хирургических вмешательствах у пациентов с СДС и минимальному влиянию на углеводный обмен и функции центральной нервной системы. В результате обзора литературы выяснили, что из всех методик анестезии предпочтение отдается регионарным, так как они позволяют пациенту сохранить обычный режим питания, схему инсулинотерапии, снижают риск периоперационных осложнений у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, гипертонической болезнью, почечной недостаточностью, снижают количество тромбоемболій легочной артерии. Учитывая это, а также экономическое преимущество и наличие современных методик навигации (например, УЗИ) при выполнении регионарной анестезии, она является самой целесообразной при выборе методик анестезии у больных с СДС.

**Выводы.** При выборе метода анестезии обязательно необходимо учитывать повышение эффективности лечения пациента в целом и улучшение качества его жизни в дальнейшем. Опираясь на проведенные зарубежные и отечественные исследования, можно утверждать, что регионарная анестезия является весьма выгодной и лучшей для анестезиолога, хирурга, а самое главное – для больного с синдромом диабетической стопы.

**Ключевые слова:**  
обзор, регионарная анестезия, сахарный диабет, диабетическая стопа.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 679–684

## Anesthetic management of surgical interventions in patients with diabetic foot syndrome

R. V. Filimonov, I. V. Filimonova, Yu. Yu. Kobeliatskiy

**Objective.** To study the issues of anesthetic management of surgical interventions in patients with diabetic foot syndrome.

In our work, the analysis of specialized literature and research on the anesthetic management of surgical interventions in patients with diabetic foot syndrome was performed. Most often diabetic foot syndrome (DFS) occurs in patients with severe diabetes and co-morbidities, and there are strict requirements for anesthesia safety for surgical interventions in DFS patients and minimal impact on

**Key words:**  
review, regional anesthesia, diabetes mellitus, diabetes foot.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (5), 679–684

carbohydrate metabolism and CNS functions. The results of the literature review have shown that preference is given to the regional methods of anesthesia as they allow patients to maintain a dietary pattern and insulin regimen, to reduce the risk of intraoperative complications in concomitant coronary artery disease, heart failure, cardiac arrhythmias, hypertension, renal failure, and pulmonary embolism incidence. Taking the above into account as well as cost-effectiveness and availability of modern navigation tools (for example, USD) for regional anesthesia performing, make it the most appropriate when choosing anesthesia technique in DFS patients.

**Conclusions.** An improvement of the treatment effectiveness as a whole and patient's long-term quality of life must be taken into consideration when choosing an anesthesia method. Based on foreign and domestic studies, it can be argued that regional anesthesia is very beneficial and best for anesthesiologists and surgeons and, above all, for patients with DFS.

Лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи передбачає багаторазові хірургічні втручання і, як наслідок, багаторазове анестезіологічне забезпечення. Знеболення є необхідним компонентом хірургічного лікування пацієнта, який захищає організм від хірургічної агресії, але й впливає на системи життєзабезпечення, наражаючи пацієнта на ризик можливих ускладнень.

Втручання з приводу гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок не належать до розряду високотравматичних, не потребують м'язової релаксації та штучної вентиляції легень (ШВЛ). Водночас пацієнти з цією патологією, як правило, мають важкі захворювання з декомпенсацією життєво важливих функцій [5]. Найчастіше гнійні ураження стопи та гомілки виникають у пацієнтів із важкими формами цукрового діабету (ЦД), мультифокальним атеросклерозом. Наявність поліорганної патології, що характерна для цих захворювань, ставить підвищені вимоги, передусім до безпеки анестезії з мінімальним впливом на вуглеводний обмін і функції центральної нервової системи (ЦНС).

Особливістю пацієнтів із гнійно-некротичними формами синдрому діабетичної стопи є високий ризик розвитку гемодинамічних порушень під час анестезії, зумовлених серцево-судинними захворюваннями, порушеннями регуляції серцево-судинної системи внаслідок вегетативної нейропатії. Діабетична кардіоваскулярна вегетативна нейропатія, низький серцевий викид можуть стати причиною неадекватної гемодинамічної відповіді на зміни об'єму крові, що циркулює (ОЦК), під час анестезії та призвести до розвитку ускладнень. Пацієнти із СДС здебільшого похилого та старечого віку. У похилому та старечому віці після загальної анестезії високий ризик розвитку когнітивних порушень, аж до делірію. Ризик періопераційних ускладнень збільшується при супутніх ішемічній хворобі серця (ІХС), серцевій недостатності, порушеннях ритму серця, гіпертонічній хворобі, нирковій недостатності, мітральному, аортальному стенозі, а також інсульті в анамнезі. Ризик може бути зумовлений ожирінням, труднощами з боку дихальних шляхів, повним шлунком, небезпекою виникнення злоякісної гіпертермії, положенням хворого на животі тощо. Спеціальні показання можуть включати необхідність збереження свідомості хворого під час втручання для діагностики або моніторингу функцій ЦНС [10]. Анестезія повинна забезпечувати ефективний антиноцицептивний захист під час операції та створювати умови для швидкої реабілітації та ранньої активізації пацієнта в післяопераційному періоді. Виконання цих умов забезпечує неускладнений періопераційний період, скорочення тривалості та вартості лікування, тобто вибір методу анестезії впливає на результати лікування. Зважаючи на високий ризик розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень під час загальної анестезії

в пацієнтів високого класу за ASA, в цій ситуації краще обрати методи регіонарної анестезії [11]. Доведено, що використання регіонарної анестезії в пацієнтів високого ризику (клас за ASA 3 і вище) знижує періопераційну летальність приблизно на 30 % [24].

Регіонарна анестезія виникла в 1884 р., коли видатний американський хірург Вільям Стюарт Голстед (William Stewart Halsted, 1852–1922) почав експерименти з вивчення знеболювальних властивостей кокаїну, вводячи його розчини в оголені хірургічним доступом гілки плечового сплетіння. Водночас цю методику вперше впровадив у клінічну практику австрійський офтальмолог Карл Колер [21]. Анреп В. К. у своїх дослідженнях (1879, 1884) описав фармакологію, фізіологічну дію кокаїну та запропонував використовувати його для анестезії в хірургії. В Україні впровадження регіонарної анестезії пов'язують з іменем Валентина Феліксовича Войно-Ясенецького, який тривалий час жив і працював у Києві та Криму. У 1915 р. в Санкт-Петербурзі вийшла перша книга В. Ф. Войно-Ясенецького «Регіонарна анестезія», яку він представив і захистив як докторську дисертацію в 1916 р.

## Мета роботи

Вивчити питання анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи.

Здійснили аналіз фахової літератури та досліджень щодо анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи. Протягом останнього десятиріччя в клінічній практиці анестезіології широко застосовують метод регіонарної анестезії (РА), який дає змогу вирішити найважливіше завдання мультимодальної аналгезії – переривання аферентного потоку ноцицептивних стимулів від периферичних болевих рецепторів в органах і тканинах до сегментарних структур ЦНС (задніх рогів спинного мозку). Все ширше впровадження РА в схеми знеболення зумовлене передусім усвідомленням фахівцями її позитивного впливу на патофізіологію раннього післяопераційного періоду, а також високим рівнем безпеки застосування цих методів. Доведено, що виконані під регіонарною анестезією операції супроводжуються меншою крововтратою, що знижує необхідність у переливанні компонентів крові і, відповідно, зменшує ймовірність трансфузійних ускладнень [26]. Зважаючи на її економічну ефективність, простоту виконання, відсутність необхідності в дорогому обладнанні, можна використовувати РА в амбулаторних умовах, відділеннях хірургії «одного дня» і в центральних районних лікарнях. Визначальну роль у розширенні застосування методів РА відіграла поява сучасних місцевих анестетиків, а також одноразових засобів їхнього доставлення до органів і тканин.

Розглянемо основні методи знеболення під час операцій на стопі [16]:

- тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВВА);
- інгаляційна анестезія: севоран, ізофлюран;
- спінальна анестезія (СА);
- ізольовані блокади окремих нервових стовбурів і сплетінь;
- місцева інфільтраційна анестезія з аналгоседацією;
- внутрішньокісткова анестезія;
- внутрішньосуглобове введення місцевих анестетиків;
- комбінована анестезія.

У більшості пацієнтів методом вибору є регіонарна анестезія. Переваги методів регіонарної анестезії в пацієнтів із ЦД [2,22]:

- можливість збереження звичайного режиму харчування;
- відсутність необхідності корекції звичних схем інсулінотерапії;
- висока адекватність анестезії під час операції, яка виключає гіперглікемічну стрес-реакцію;
- тривале післяопераційне знеболення.
- опіодозберігальний ефект;
- зменшення інтра- та післяопераційної крововтрати;
- зниження кількості тромбоемболій легеневої артерії (ТЕЛА);
- зменшення кількості тромбозів глибоких вен;
- зниження кількості інтра- і післяопераційних ускладнень.

На думку Н. Kehlet (1998 р.), жоден із відомих методів загальної анестезії не здатен повноцінно блокувати проходження ноцицептивних імпульсів ані на спінальному, ані на супраспінальному рівні і не запобігає розвитку відповідної реакції на хірургічний стрес. Регіонарна анестезія під час оперативних втручань на нижніх кінцівках забезпечує переривання ноцицептивної імпульсації на рівні спинного мозку і периферичних нервів, даючи змогу запобігти руйнівним проявам хірургічного стрес-відповіді, перешкоджаючи центральній сенситизації нейронів задніх рогів спинного мозку з феноменом «роздування» активності ноцицепторних нейронів і розширенню рецепторних полів. Місцеві анестетики мають пряму протизапальну дію як у місці блокади, так і шляхом резорбтивної дії [14]. Місцеві анестетики, за наявними даними, селективно інгібують тільки надмірну активність протизапальних і гемостатичних систем, не порушуючи адаптивні реакції. Позитивний вплив регіонарних блокад на прояви операційного стресу та перебіг післяопераційного періоду висвітлено в багатьох дослідженнях [23,28]. Відновлення локальної мікроциркуляції при регіонарній анестезії зменшує ендотоксикоз, можливо, внаслідок поліпшення доставки антибактеріальних засобів в осередок інфекції та викликає раніший початок епітелізації рани шляхом поліпшення репараційних процесів [10,14]. Активізація симпатичної нервової системи викликає підвищення тону еферентних симпатичних нервів і вивільнення катехоламінів із мозкової речовини надниркових залоз. Катехоламіни відіграють роль у регуляції метаболізму та реалізації реакції на стресові ситуації. Відомий потужний регулювальний вплив цих гормонів на обмін вуглеводів

в організмі. Спираючись на рівень катехоламінів (адреналін, норадреналін), деякі дослідники стверджують про відсутність стрес-реакції у хворих, яким виконували подовжену блокаду сідничного нерва [13]. Гормональні реакції зумовлені підвищенням симпатичного тону та рефлексами, що опосередковані через гіпоталамус, і проявляються підвищенням секреції адренокортикотропного гормону, бета-ендорфіну, гормону росту, пролактину, вазопресину, кортизолу, альдостерону, глюкагону та зниженням секреції інсуліну та тиреоїдних гормонів [6].

Деякі дослідники вважають, що оптимальним методом періопераційного захисту організму під час операцій на стопі є комбінована спінально-епідуральна анестезія (КСЕА). Порівняльний аналіз спінальної та епідуральної анестезії демонструє вираженішу аферентну та еферентну симпатичну блокаду, простоту технічного виконання, економічні переваги спінальної анестезії. Епідуральна анестезія з використанням катетера створює умови для оптимального післяопераційного знеболення. Застосування КСЕА дає змогу об'єднати переваги обох методик [3]. Спінальна анестезія давно посідає провідне місце в арсеналі анестезіологів усього світу. Фахівців привертає потужний антиноцицептивний захист, коли аферентна патологічна імпульсація надійно блокується на рівні спинного мозку. Епідуральна анестезія здатна усунути й запобігти ішемії міокарда, внаслідок чого у хворих на ішемічну хворобу серця з початково порушеною функцією серця вдається досягти поліпшення скоротливості міокарда [20,30]. Симпатична блокада, яку спостерігають при спінальній та епідуральній анестезії, сприятливо впливає на відновлення перистальтики шлунково-кишкового тракту [17].

Автори, які порівнювали спінальну традиційну та однобічну спінальну анестезію, що виконується малими об'ємами анестетика, стверджують: однобічне поширення спінального блоку забезпечує стабільніший гемодинамічний профіль, краще його фізіологічне прийняття пацієнтом і простіший медичний догляд під час і після втручання порівняно з традиційною спинномозковою анестезією [18].

Перша однобічна спінальна анестезія описана майже 100 років тому відомим лікарем Тома Іонеску. У 1961 р. М. Tanasichuk і співавт. детально описали техніку однобічної спінальної анестезії та назвали цей вид знеболення спінальною геміанестезією. У фаховій літературі цей вид анестезії відомий як часткова сегментарна анестезія, унілатеральна спінальна анестезія, локальна спінальна анестезія, монолатеральна спінальна анестезія.

Малий об'єм введення анестетика дає змогу знизити вираженість і частоту розвитку гіпотензії, брадикардії, післяопераційної затримки сечі [12]. Після однобічної спінальної анестезії швидше відновлюється моторика, пацієнт на неї суб'єктивно краще реагує [25], використання малих доз анестетика майже виключає можливість токсичних дій [9]. При розвитку спінальної анестезії різні типи нервових волокон, що утворюють корінці спинного мозку, блокуються неоднаково. Цей феномен, що відомий як «диференційний блок», відкрито Д. Ерлангером і Г. Гассером у 1929 р. [20]. Спочатку відбувається блокада температурних, потім сенсорних волокон, зго-

дом моторних. Постійна верифікація температурної чутливості дає можливість точніше визначити початок епідуральної блокади й можливість початку хірургічного втручання [7], дає змогу своєчасно позиціювати пацієнта, обмежуючи поширення спінальної анестезії, тим самим контролюючи верхній рівень спінального блоку [4,9]; у такий спосіб досягають настання однобічної спінальної анестезії, яка, безумовно, є сприятливішою для хворого порівняно з тотальною.

Деякі автори вважають, що найкращим варіантом анестезіологічного забезпечення під час операцій на дистальному відділі нижньої кінцівки є поєднання спінальної анестезії та післяопераційної блокади периферичних нервів нижньої кінцівки. Ця методика дає змогу не тільки підвищити адекватність післяопераційного знеболення, але й оптимізувати нейровегетативний і гемореологічний статус у першу добу після операції. Сучасні вимоги потребують від анестезіолога забезпечення максимального інтра- та післяопераційного знеболення з можливістю якомога ранньої мобілізації пацієнта. У цьому аспекті добре зарекомендували себе блокади нервів, особливо з наступною катетеризацією периневрального простору [11], але так історично склалося, що їх майже не використовують під час операцій на нижній кінцівці. В останні роки відбувається відновлення інтересу до блоків під час операцій на нижній кінцівці [8,15].

Анестезіологу, який виконує блокаду нервів стовбурів, стають у пригоді електроімпульсна стимуляція та УЗД. Варіанти виконання периферичної блокади:

1. УЗ-навігація + стимуляційна голка + звичайний катетер;
2. УЗ-навігація + стимуляційна голка + стимуляційний катетер;
3. УЗ-навігація + голка + звичайний катетер.

Багато авторів, які працювали в цьому напрямі, вважають: верифікація нерва з використанням тільки ультразвуку є швидшою і дешевшою [19].

Перша публікація про можливість УЗД периферичних нервів належить В. D. Fornage (1988 р.). Автор описав також фасцикулярний патерн ультразвукової візуалізації нерва, досліджував можливість ідентифікації нерва щодо анатомічних орієнтирів і заснував ультразвукову діагностику пухлин нервів. До цього тривалий час вважали, що нерви неможливо досліджувати за допомогою УЗД. Тільки L. Solbiati et al. повідомили про сонографічну візуалізацію *n. laryngeus recurrens* як тонкої гіпоехогенної тубулярної структури діаметром 1–2 мм під час УЗД щитоподібної залози. У 1978 р. Р. P. La Grange, Р. А. Foster вперше повідомили про використання доплерівського детектора кровотоку під час блокади плечового сплетіння. Це повідомлення вважають першою публікацією про використання ультразвуку в регіональній анестезії. У 1994 р. S. Kapral et al. опублікували першу роботу про використання прямої сонографічної візуалізації в регіональній анестезії (надключичні блокади плечового сплетіння) з оцінюванням поширення анестетика. Нині сонографічний контроль регіональної анестезії у країнах Європи та Північній Америці набуває статусу «золотого стандарту», формують принципи сучасної регіональної

анестезії [29]. В Україні питання про ультразвукову візуалізацію нервів для виконання блокад є новим, майже невивченим. У 2006 р. Р. Я. Абдуллаєв і співавт. [1] здійснили дослідження сонографії нервів шийного, поперекового відділів.

Збільшення популярності ультразвукової локації нервів пов'язане передусім із незадоволеністю анестезіологів відсотком невдач під час виконання блокад (коливається від 0,46 до 35,0 %) [29], а внутрішньовенна ін'єкція анестетика ефективна у 100 % випадків. Переваги методу ультразвукової візуалізації, що дають змогу широко застосовувати ультразвукове дослідження в сучасній анестезіології:

- 1) доступність і поширеність методики;
- 2) можливість отримувати зображення в реальному часі, що дає змогу оцінювати рухомі структури (наприклад, кров, поширення розчину в міжкостних просторах);
- 3) неінвазивний – ультразвукові промені безпосередньо не ушкоджують тканини пацієнта;
- 4) УЗД – оптимальний метод візуального контролю виконання інвазивних втручань.

Переваги ультрасонографічного контролю регіональної анестезії полягають у точності виконання пункції, відсутності зв'язку з зовнішніми анатомічними орієнтирами, можливості виконання пункції при різних анатомічних особливостях досліджуваної ділянки та анатомічних варіантах будови нерва, а також при будь-якому положенні тіла хворого.

Застосування ультразвукової візуалізації периферичних нервів стовбурів, сплетінь та ін'єкційної голки під час периферичної блокади дало змогу підвищити безпеку анестезії [27], істотно знизити дозу анестетика можна при збереженні ефекту блокади [31], підвищити ефективність периферичних блокад до 100 %, виключити розвиток ускладнень і можливість усунути «ефект присутності» пацієнта.

## Висновки

1. Обираючи метод анестезії, необхідно обов'язково враховувати підвищення ефективності лікування пацієнта загалом і поліпшення якості його життя надалі.
2. Здійснивши огляд закордонних і вітчизняних досліджень, дійшли до висновку: розмаїття сучасних місцевих анестетиків і їх дешевизна, наявність сучасних методик навігації (наприклад, УЗД), а також порівняно сприятливий вплив місцевих анестетиків на організм пацієнта роблять регіонарну анестезію доволі вигідною та кращою для анестезіолога, хірурга, а найголовніше – для хворого з синдромом діабетичної стопи.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовжити вивчення питань анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи. Виявити перспективи застосування регіональної анестезії під час оперативних втручань у хворих із синдромом діабетичної стопи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 30.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.11.2018

### Відомості про авторів:

Філімонов Р. В., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Філімонова І. В., асистент каф. медицини невідкладних станів, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Кобеляцький Ю. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

### Сведения об авторах:

Филимонов Р. В., аспирант каф. анестезиологии и интенсивной терапии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Филимонова И. В., ассистент каф. медицины неотложных состояний, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Кобеляцкий Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

### Information about authors:

Filimonov R. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine.

Filimonova I. V., MD, Assistant of the Department of Emergency Medicine, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine.

Kobelatskiy Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine.

### Список літератури

- [1] Абдулаев Р. Я., Маммадов И. Г., Абдуллаев Р. П. Ультразвуковая характеристика грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела у детей старшего возраста. *Радіологічний вісник*. 2015. №1–2. С. 9–12.
- [2] Влияние регионарной анестезии на динамику показателей системы гемостаза современные проблемы анестезиологии-реаниматологии / П. Д. Бажеев, Н. Д. Авсеенко, Д. Р. Пуктарова и др. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции* (Читинская государственная медицинская академия). Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. С. 13–15.
- [3] Возможности регионарной анестезии при радикальной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / О. С. Гармиш, К. А. Фомченко, С.И. Забашный и др. *Медицина неотложных состояний*. 2016. №2(73). С. 79–85.
- [4] Гайсин Р. Р., Пантелеев А. В., Шаталов В. И. Оценка различий температурной и сенсорной блокады при спинальной анестезии у травматологических пациентов. *Новая наука: опыт, традиции, инновации* (Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции). Омск, 2016. Ч. 3. С. 69–71.
- [5] Дзюбановський І. Я., Кричак М. Ю. Вибір методу знеболювання у хворих із ускладненнями діабетичної стопи. *Шпитальна хірургія*. 2014. №3. С. 67–68.
- [6] Кобеляцький Ю. Ю., Шайда О. О. Сучасні методи об'єктивізації болю та ноцицепції. *Медицина неотложных состояний*. 2015. №2(65). С. 19–23.
- [7] Курочкин М. Ю. Оцінювання ефективності каудально-епідуральної анестезії шляхом вимірювання шкірної температури стоп у дітей. *Запорізький медичний журнал*. 2015. №2(89). С. 83–85. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42118>
- [8] Малообъемная спинальная анестезия при артроскопии коленного сустава / Р. Е. Лахин, А. В. Щеголев, В. А. Панов и др. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015. №11(2). С. 126–128.

- [9] Любошевский П. А., Овечкин А. М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014. Т. 8. №4. С. 5–12.
- [10] Недзвецкий С. В., Руднов В. А., Тарасов А. Н. Периферические нейроаксиальные блокады при операциях на нижних конечностях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015. Т. 9. №3. С. 55–60.
- [11] Оруджева С. А., Звягин А. А. Особенности и возможности анестезиологического обеспечения при хирургическом лечении синдрома диабетической стопы. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015. Т. IX. №1. С. 14–25.
- [12] Сравнительная оценка методов и параметров анестезии при хирургическом лечении варикозной болезни с хронической венозной недостаточностью клинических классов С4–С6 / И. С. Савинов, Ф. Н. Ильченко, А. Г. Бутырский и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016. Т. 19. №3. С. 89–93.
- [13] Софілкінич М. М. Удосконалення хірургічного та комплексного лікування хворих з гнійно-некротичними ускладненнями стопи діабетика : дис. ... к.мед.наук : 14.01.03 / ДЗ «Запорізька мед. акад. післядиплом. освіти МОЗ України». Запоріжжя, 2015.
- [14] Фомин И. В., Грачев С. С. Применение малых доз местных анестетиков при анестезиологическом обеспечении плановых ортопедических вмешательств. *Медицинский журнал*. 2013. №2. С. 118–120.
- [15] Шаповалов А. А. Клиническая эффективность блокады седалищного нерва латеральным доступом при остеосинтезе переломов голени и стопы. *Травматология и ортопедия России*. 2016. Т. 22. №1. С. 96–98.
- [16] A randomised trial to compare the effect of addition of clonidine or fentanyl to hyperbaric ropivacaine for spinal anaesthesia for knee arthroscopy / R. Bathari, A. R. Bhalotra, R. Anand, V. Kumar. *African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2015. P. 14–18. <http://dx.doi.org/10.1080/22201181.2015.1089667>
- [17] Effects of high thoracic epidural anesthesia on ischemic cardiomyopathy cardiac function and autonomic neural function / X. Wang, G.Y. Chen, S.S. Yang, et al. *Genetics and Molecular Research*. 2014. Vol. 13(3). P. 6813–6819. doi: 10.4238/2014.August.29.2
- [18] Effect of cooled hyperbaric bupivacaine on unilateral spinal anesthesia success rate and hemodynamic complications in inguinal hernia surgery / Y. Tomak, B. Erdivanli, A. Sen, et al. *Journal of Anesthesia*. 2016. Vol. 30. Issue 1. P. 26–30. doi: 10.1007/s00540-015-2081-1
- [19] Comparison of three techniques for ultrasound-guided femoral nerve catheter insertion: a randomized, blinded trial / E. Farag, A. Atin, R. Ghosh, et al. *Anesthesiology*. 2014. Vol. 121. Issue 2. P. 239–248. doi: 10.1097/ALN.0000000000000262
- [20] Gasser H.S., Erlanger J. Role of size in establishment of nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol*. 1929. Vol. 88. P. 581–589.
- [21] Koller K. Vorläufige Mitteilung ueber lokale Anaesthesierung am Auge. *Berichte Dtsch Ophthalm. Ges.* 1884. S. 60–63.
- [22] Lateral Femoral Cutaneous Nerve Entrapment / L. R. Witkin, A. Gulati, T. Zhang, et al. *Peripheral Nerve Entrapments*. 2016. P. 667–681.
- [23] Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research / R. L. Johnson, S. L. Kopp, C. M. Burkle, et al. *Br J Anaesth*. 2016. Vol. 116. Issue 2. P. 163–176. doi: 10.1093/bja/aev455
- [24] Pain management for elective foot and ankle surgery: a systematic review of randomized controlled trials / J. Wang, G.T. Liu, H.G. Mayo, et al. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2015. Vol. 54. Issue 4. P. 625–635. doi: 10.1053/j.jfas.2014.05.003
- [25] The hemodynamic effects of spinal block with low dose of bupivacaine and sufentanil in patients with low myocardial ejection fraction / M. Sanatkar, M. Sadeghi, N. Esmaili, et al. *Acta Med Iran*. 2013. Vol. 7. Issue 51. P. 438–443.
- [26] The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015 / J. M. Neal, M. J. Barrington, R. Brull, et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2015. Vol. 40. Issue 5. P. 401–430. doi: 10.1097/AAP.0000000000000286
- [27] Nicholls B., Kapral S., Marhofer P. The use of ultrasound to aid local anesthetic nerve blocks in adults. *Cambridge university press*. 2016. P. 167–192.
- [28] The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain: a review of current / S. van der Wal, S. van den Heuvel, S. Radema, et al. *European journal of pain*. 2016. Vol. 20. Issue 5. P. 655–674. doi: 10.1002/ejp.794
- [29] Ultrasound guided femoral nerve block and lateral femoral cutaneous nerve block for postoperative pain control after primary hip arthroplasty: a retrospective study / A. Vandebroek, M. Vertommen, M. Huyghe, et al. *Acta Anaesth. Belg*. 2014. Vol. 65. Issue 1. P. 39–44.
- [30] Guerra Hernández E. C. Uso profiláctico de ventilación mecánica no invasiva en cirugía de resección pulmonar. *Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas*. 2014.

- [31] Do ultrasound-guided regional blocks signify a new paradigm in high-risk patients? / T. F. Bendtsen, S. Haskins, J. A. Kølsen Petersen. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2016. Vol. 30. Issue 2. P. 191–200. doi: 10.1016/j.bpa.2016.04.004

## References

- [1] Abdullaev, R. Ya. Mammadov, I. G., & Abdullaev, R. R. (2015) Ul'trazvukovaya kharakteristika gryzh mezhpozvonkovykh diskov poynasichnogo otdela u detej starshego vozrasta [Ultrasound characterization of hernias of lumbar intervertebral discs in older children]. *Radiolohichnyi visnyk*, 1–2, 9–12. [in Russian].
- [2] Bazheev, P. D., Avsenko, N. D., Tuktarova, D. R., & Chukhno, V. S. (2016) Vliyaniye regionarnoj anesteziy na dinamiku pokazatelej sistemy gemostaza sovremennye problemy anesteziologii-reanimatologii [The impact of regional anesthesia on the dynamics of hemostasis system indicators current problems of anesthesiology and resuscitation]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii (Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya)*. Chita. [in Russian].
- [3] Garmish, O. S., Fomchenko, K. A., Zabashny, S. I., Molchanov, R. N., & Kobelyatskiy, Yu. Yu. (2016) Vozmozhnosti regionarnoj anesteziy pri radikal'noj ciste'ktomii u bol'nykh myshechno-invazivnym rakom mochevogo puzrya [The use of regional anesthesia in radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer patients]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 2(73), 79–85. [in Russian].
- [4] Gajsin, R. R., Pantelev, A. V., & Shatalov, V. I. (2016) Ocenka razlichij temperaturnoj i sensornoj blokady pri spinal'noj anesteziy u travmatologicheskikh pacientov [Assessment of differences in temperature and sensory blockade during spinal anesthesia in trauma patients]. *Novaya nauka: opyt, tradicii, innovacii (Mezhdunarodnoe nauchnoe periodicheskoe izdanie po itogam Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii)*, (Vol. 3), (P. 69–71). Omsk. [in Russian].
- [5] Dzyubanovsky, I. Ya., & Kritsak, M. Yu. (2014) Vybir metodu znebolennia u khvorykh iz uskladnenniamy diabetichnoi stopy [Selection of anesthesia method for patients with diabetic foot complications]. *Shpytalna khirurgiia*, 3, 67–68. [in Ukrainian].
- [6] Kobeliatskiy, Yu. Yu., & Shaïda, Ā. O. (2015) Suchasni metody obiektivizatsii boli ta notsitseptsii [Up-to-date technologies reflecting pain and nociception]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 2(65), 19–23. [in Ukrainian].
- [7] Kurochkin, M. Yu. (2015) Otsiniuvannia efektyvnosti kaudalno-epiduralnoi anesteziy shliakhom vymiriuvannia shkirmoi temperatury stop u ditei [Evaluation of caudal epidural anesthesia efficacy by measurement of feet skin temperature in children]. *Zaporozhnye medical journal*, 2(89), 83–85. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42118>
- [8] Lakhin, R. E., Schegolev, A. V., Panov, V. A., & Kuligin, A. V. (2015) Maloob'emnaya spinalnaya anesteziya pri artroskopii kolennogo sustava [Low dose spinal anesthesia for knee arthroscopy]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 11(2), 126–128. [in Russian].
- [9] Lyubosheskiy, P. A., & Ovechkin, A. M. (2014) Vozmozhnosti ocenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vysokoj travmatichnosti [Possibilities for evaluating and correcting surgical stress response in highly traumatic operations]. *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli*, 8(4), 5–12. [in Russian].
- [10] Nedzveckij, S. V., Rudnov, V. A., & Tarasov, A. N. (2015) Perifericheskie neiroaksial'nye blokady pri operatsiyakh na nizhnikh konechnostyakh [Peripheral neuroaxial blockade in operations on the lower limbs]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 9(3), 55–60. [in Russian].
- [11] Orudzhava, S. A., & Zvyagin, A. A. (2015) Osobennosti i vozmozhnosti anesteziologicheskogo obespecheniya pri khirurgicheskom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy [Particularities and possibilities of anesthetic management during surgical treatment of diabetic foot]. *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli*, IX(1), 14–25. [in Russian].
- [12] Savinov, I. S., Il'chenko, F. N., Butyrskiy, A. G., Savinov, S. G., & Kalachyov, E. V. (2016) Sravnitel'naya ocenka metodov i parametrov anesteziy pri khirurgicheskom lechenii varikoiznoy bolezni s khronicheskoy venoznoy nedostatochnost'yu klinicheskikh klassov C4–C6 [Comparative evaluation of methods and parameters of anesthesia in the surgical treatment of varicose veins with chronic venous insufficiency]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*, 19(3), 89–93. [in Russian].
- [13] Sofilkanych, M. M. (2015) *Udoskonalennia khirurgichnoho ta kompleksnoho likuvannia khvorykh z hniino-nekrotychnymy uskladnenniamy stopy diabetyka* (Dis...kand. med. nauk). [Improvement of surgical and complex treatment of patients with purulent-necrotic complications of the diabetic foot. Dr. med. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [14] Fomin, I. V., & Gratchev, S. S. (2013) Primeneniye malykh doz mestnykh anestetikov pri anesteziologicheskom obespechenii planovykh ortopedicheskikh vmeshatel'stv [Small doses of local anaesthetics application in elective orthopedic surgery anesthesia]. *Meditsinskij zhurnal*, 2, 118–120. [in Russian].
- [15] Shapovalov, A. A. (2016) Klinicheskaya e'fektivnost' blokady sedalishchnogo nerva lateral'nym dostupom pri osteosinteze perelomov goleni i stopy [The clinical efficacy of sciatic nerve block by lateral approach for the osteosynthesis of fractures leg and foot]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 22(1), 96–98. [in Russian].
- [16] Bathari, R., Bhalotra, A. R., Anand, R., & Kumar, V. (2015) A randomized trial to compare the effect of addition of clonidine or fentanyl to hyperbaric ropivacaine for spinal anaesthesia for knee arthroscopy. *African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 14–18. <http://dx.doi.org/10.1080/22201181.2015.1089667>
- [17] Wang, X., Chen, G. Y., Yang, S. S., Tian, Y., Ge, T., Qin, H., et al. (2014) Effects of high thoracic epidural anesthesia on ischemic cardiomyopathy cardiac function and autonomic neural function. *Genetics and Molecular Research*, 13(3), 6813–6819. doi: 10.4238/2014.August.29.2
- [18] Tomak, Y., Erdivanli, B., Sen, A., Bostan, H., Budak, E. T., & Pergel, A. (2016) Effect of cooled hyperbaric bupivacaine on unilateral spinal anesthesia success rate and hemodynamic complications in inguinal hernia surgery. *Journal of Anesthesia*, 30(1), 26–30. doi: 10.1007/s00540-015-2081-1
- [19] Farag, E., Atim, A., Ghosh, R., Bauer, M., Sreenivasulu, T., Kot, M., et al. (2014) Comparison of three techniques for ultrasound-guided femoral nerve catheter insertion: a randomized, blinded trial. *Anesthesiology*, 121(2), 239–48. doi: 10.1097/ALN.0000000000000262
- [20] Gasser, H. S., & Erlanger, J. (1929) Role of size in establishment of nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol*, 88, P. 581–589.
- [21] Koller K. (1884) Vorläufige Mitteilung ueber lokale Anaesthesierung am Auge. *Berichte Dtsch Ophthalm. Ges.*, 60–63.
- [22] Witkin, L. R., Gulati, A., Zhang, T., & Karl, H. W. (2016) Lateral Femoral Cutaneous Nerve Entrapment. *Peripheral Nerve Entrapments*, 667–681.
- [23] Johnson, R. L., Kopp, S. L., Burkle, C. M., Duncan, C. M., Jacob, A. K., Erwin, P. J., et al. (2016) Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth.*, 116(2), 163–176. doi: 10.1093/bja/aev455
- [24] Wang, J., Liu, G. T., Mayo, H. G., & Joshi, G. P. (2015) Pain management for elective foot and ankle surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 54(4), 625–35. doi: 10.1053/j.jfas.2014.05.003
- [25] Sanatkar, M., Sadeghi, M., Esmaili, M., Sadrossadat, H., Shorroughi, M., Ghazizadeh, S., et al. (2013) The hemodynamic effects of spinal block with low dose of bupivacaine and sufentanil in patients with low myocardial ejection fraction. *Acta Med Iran.*, 7(51), 438–443.
- [26] Neal, J. M., Barrington, M. J., Brull, R., Hadzic, A., Hebl, J. R., Horlocker, T. T., et al. (2015) The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 40(5), 401–430. doi: 10.1097/AAP.0000000000000286
- [27] Nicholls, B., Kapral, S., & Marhofer, P. (2016) The use of ultrasound to aid local anesthetic nerve blocks in adults. *Cambridge university press.*, 167–192.
- [28] van der Wal, S. E., van den Heuvel, S. A., Radema, S. A., van Berkum, B. F., Vaneker, M., Steegers, M. A., et al. (2016) The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain: a review of current. *European journal of pain.*, 20(5), 655–674. doi: 10.1002/ejp.794
- [29] Vandebroek, A., Vertommen, M., Huyghe, M., & Van Houwe, P. (2014) Ultrasound guided femoral nerve block and lateral femoral cutaneous nerve block for postoperative pain control after primary hip arthroplasty: a retrospective study. *Acta Anaesth. Belg.*, 65(1), 39–44.
- [30] Guerra Hernández, E. C. (2014) Uso profiláctico de ventilación mecánica no invasiva en cirugía de resección pulmonar. *Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas*.
- [31] Bendtsen, T. F., Haskins, S., Kølsen Petersen, J. A., & Børglum, J. (2016) Do ultrasound-guided regional blocks signify a new paradigm in high-risk patients? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 30(2), 191–200. doi: 10.1016/j.bpa.2016.04.004



## Nitric oxide formation in the metabolism of nitrates in the oral cavity

Ye. H. Romanenko<sup>\*1,D,F</sup>, L. V. Hryhorenko<sup>1,B</sup>, M. P. Komskyi<sup>2,A</sup>, P. L. Sribnyk<sup>1,C</sup>,  
O. O. Sinkovska<sup>1,E</sup>

<sup>1</sup>SI "Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of the Health of Ukraine", Dnipro, <sup>2</sup>Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

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

Nowadays, nitric oxide is recognized as a regulator of important vascular and metabolic functions. Nitric oxide is formed in the endothelium by converting essential amino acid L-arginine to L-citrulline with the participation of constitutional endothelial nitric oxide synthase. In addition to endogenous pathway of formation, dietary nitrate contributes to the nitric oxide generation through the successive stages (NO<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>-NO) mediated by salivary glands and bacteria of the oral cavity.

**Purpose of the research** – to demonstrate modern scientific data focused on a role of salivary glands and bacteria in nitrates metabolism and maintenance of nitric oxide homeostasis.

Results of the studies show that in the oral cavity, there are synanthropic facultative anaerobic bacteria which possess nitrate reductase enzymes and reduce nitrates to nitrites. In the acidic environment of the stomach, nitrites undergo non-enzymatic disproportionation, followed by the formation of nitric oxide and other nitrogen compounds which are involved in the regulation of important biological functions. Dietary nitrites and nitrates can be rapidly absorbed from the upper gastrointestinal tract into the systemic bloodstream and serve as effective donors of nitric oxide in a case of physiological hypoxia. This mechanism of nitric oxide formation is called "enterosalivary nitrate-nitrite-nitric oxide pathway". The review presents a cardioprotective effect of regular consumption of dietary nitrate-rich products. Diagnostic markers of nitric oxide metabolism in the oral fluid are shown.

**Conclusions.** Based on the scientific data, it was concluded that dietary nitrate and bacteria of the oral cavity play a significant role in the synthesis of NO by enzymatic conversion. Regular intake of dietary nitrate-rich products is able to provide a systemic and local vasodilating effect through enterosalivary pathway and conversion of nitrite to nitric oxide.

### Key words:

nitric oxide, oral cavity, oral bacteria, nitrate, nitrate reductase, nitrite, nitrite reductase, saliva, nutrition, systemic diseases.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 685–690

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179472

\*E-mail:  
helenromanenko2017@gmail.com

### Утворення оксиду азоту при метаболізмі нітратів у порожнині рота

О. Г. Романенко, Л. В. Григоренко, М. П. Комський, П. Л. Срібник, О. О. Сінковська

Нині оксид азоту визнаний регулятором важливих судинних і метаболічних функцій. Оксид азоту утворюється в ендотелії шляхом перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін за участю конституційного ферменту ендотеліальної синтази оксиду азоту. Крім ендогенного шляху утворення, нітрат в їжі сприяє генерації оксиду азоту через послідовні етапи (NO<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>-NO), опосередковані слинними залозами та бактеріями порожнини рота.

**Мета роботи** – подати сучасні наукові дані про роль слинних залоз і бактерій у метаболізмі нітратів, підтримці гомеостазу оксиду азоту.

Результати досліджень свідчать, що в ротовій порожнині є синантропні факультативні анаеробні бактерії, які відновлюють нітрати до нітритів за допомогою нітратредуцирувальних ферментів. У кислому середовищі шлунка нітрити піддаються мимовільному розкладанню з дальшим утворенням оксиду азоту та інших сполук азоту, які беруть участь у регуляції важливих біологічних функцій. Нітрити та нітрати, котрі не піддалися розкладанню, з кишечника всмоктуються в системний кровотік і в умовах фізіологічної гіпоксії можуть утворювати оксид азоту. Цей шлях утворення оксиду азоту називають «ентеросаліварною циркуляцією NO<sub>3</sub>». В огляді показано кардіопротекторну дію регулярного вживання харчів із великою кількістю нітратів. Наведені діагностичні маркери метаболізму оксиду азоту в ротовій рідині.

**Висновки.** На підставі аналізу наукових даних зробили висновок: нітрати, що надходять з їжею, та бактерії порожнини рота відіграють значущу роль в утворенні оксиду азоту ферментативним шляхом. Регулярне споживання харчів із великою кількістю нітратів здатне виявляти системний і локальний вазодилатувальний ефект за допомогою ентросаліварної циркуляції та перетворення нітритів в оксид азоту.

### Ключові слова:

оксид азоту, ротова порожнина, оральні бактерії, нітрати, нітратредуктаза, нітрити, нітритредуктаза, слина, харчування, системні хвороби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 685–690

### Образование оксида азота при метаболизме нитратов в полости рта

Е. Г. Романенко, Л. В. Григоренко, М. П. Комский, П. Л. Срибник, О. А. Синьковская

В настоящее время оксид азота признан регулятором важных сосудистых и метаболических функций. Оксид азота образуется в эндотелии путем преобразования незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин при участии конституционального фермента эндотелиальной синтазы оксида азота. Помимо эндогенного пути образования, нитрат в пище способствует генерации оксида азота через последовательные этапы (NO<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>-NO), опосредованные слюнными железами, бактериями полости рта.

**Ключевые слова:**

оксид азота, ротовая полость, оральные бактерии, нитраты, нитратредуктаза, нитриты, нитритредуктаза, слюна, питание, системные болезни.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 685–690

**Цель работы** – представить современные научные данные о роли слюнных желез и бактерий в метаболизме нитратов, поддержании гомеостаза оксида азота.

Результаты исследований свидетельствуют, что в ротовой полости присутствуют синантропные факультативные анаэробные бактерии, которые восстанавливают нитраты до нитритов посредством нитратредуцирующих ферментов. В кислой среде желудка нитриты подвергаются самопроизвольному разложению с последующим образованием оксида азота и других соединений азота, которые участвуют в регуляции важных биологических функций. Нитриты и нитраты, не подвергшиеся разложению, из кишечника всасываются в системный кровоток и в условиях физиологической гипоксии могут образовывать оксид азота. Данный путь образования оксида азота имеет название «энтеросаливарная циркуляция  $\text{NO}_3^-$ ». В обзоре показано кардиопротекторное действие регулярного употребления продуктов питания с большим количеством нитратов. Приведены диагностические маркеры метаболизма оксида азота в ротовой жидкости.

**Выводы.** На основании анализа научных данных сделан вывод, что нитраты, поступающие с пищей, и бактерии полости рта играют значительную роль в образовании оксида азота ферментативным путем. Регулярное потребление продуктов питания с большим количеством нитратов способно оказывать системный и локальный вазодилатирующий эффект посредством энтеросаливарной циркуляции и преобразования нитритов в оксид азота.

Nitric oxide (NO) is a simple free-radical gas considered as a signaling molecule with numerous physiological functions in humans. In the human organism, NO production through the endogenous synthesis and exogenous nitrate conversion is occurred by the activation nitrate-nitrite-reducing complex. It had previously been thought that inorganic anions of nitrates ( $\text{NO}_3^-$ ) and nitrites ( $\text{NO}_2^-$ ) were non-active endproducts of endogenous NO metabolism, which was NO synthases-regulated and derived from classic L-arginine pathway. However, over the last decade, it has been established that  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ -anions disproportionation *in vivo* is an aspect of additional NO formation as its source in hypoxic conditions.

Irrespective of an origin, circulating  $\text{NO}_3^-$  for further NO generation is actively absorbed in the salivary glands. Then it is excreted into saliva, and oral commensal microorganisms gradually reduce it to  $\text{NO}_2^-$ . This pathway has been regarded as a meaningful metabolic conversion in human organism. Enzymatic reduction of  $\text{NO}_3^-$  to  $\text{NO}_2^-$  by oral microbiota is a new dimension in healthcare and diseases development due to its essential role.

*Sources of dietary nitrate intake:*

1. Diet:
  - a) vegetable food products;
  - b) animal origin food.
2. Drinking water.
3. Medications.

Canned goods and fresh vegetables are the main sources of nitrates for humans (40–80 % of the daily nitrates intake). In bakery products and fruits, nitrates are found in much smaller amounts and dairy products contain approximately 1 % of nitrates (10–100 mg per liter) [1,2]. Thus, ingested in food and water nitrates are further converted to  $\text{NO}_2^-$  in the saliva representing a significant source of  $\text{NO}_2^-$  exposure by endogenous transformation of  $\text{NO}_3^-$  to  $\text{NO}_2^-$ .

Drinking water contains approximately 200 mg/l of nitrates from surface and ground water sources that is much more than in water from artesian wells. Nitrates contaminate groundwater with various chemical fertilizers ( $\text{NO}_3^-$ , ammonium) from fields, with waste products from chemical companies producing these fertilizers. The highest level of nitrates is contained in groundwater that is in well water, containing about 20 mg/l of nitrate. People living in rural areas consume drinking water containing 20–80 mg/l of nitrates [3].

Moreover, nitrates can be found in animal origin food. Fish and meat products contain relatively small amounts of

nitrate, 5–25 mg/kg and 2–15 mg/kg, respectively. Cured meats are other considerable sources of  $\text{NO}_2^-$  which deserve the attention.  $\text{NO}_2^-$  salts are used as food additives, as a means of processed meats preservation for curing and to enhance color and flavor (especially in cured meats).  $\text{NO}_2^-$  content in raw fermented and boiled sausages is about 150 mg/kg and 50–60 mg/kg, respectively [4]. Despite a long history of using, until recently, dietary inorganic nitrates were thought to be harmful for human health being precursors in the endogenous production of nitrosamines known for its highly carcinogenic effect [5–7]. Changes in the methods of meat processing lowered these possible risks and  $\text{NO}_2^-$  remained in use for food technology. From that time, two opposite directions influence consumers' perceptions of dietary  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$ .

Ideas of nitrates physiological role have evolved since an endogenous metabolic pathway, catalyzing the reduction of nitrate through  $\text{NO}_2^-$  to NO had been discovered. A wide range of experimental and clinical studies has also demonstrated positive results of dietary nitrates intake, in particular with regard to cardiovascular and metabolic health. Nutritional inorganic  $\text{NO}_3^-$  enters the enterosalivary circulation followed by rapid absorption in the upper gastrointestinal tract thereby increasing  $\text{NO}_3^-$  plasma levels. This  $\text{NO}_3^-$  is predominantly excreted into the urine; approximately 25 % is transported into the salivary glands raising salivary content (6–10 mg/l of  $\text{NO}_2^-$  and 15–35 mg/l of  $\text{NO}_3^-$ ) [8–13].

Non-dietary sources of nitrates include tobacco products. Some tobacco crops were found to contain up to 500 mg of  $\text{NO}_3^-$  per 100 g of dry matter [14].

*Nitrate-reducing bacteria in the oral cavity. Enterosalivary circulation of dietary nitrates*

For the global nitrogen cycle, oral bacteria metabolism is essential as they use various redox reactions to metabolize nitrogen for energy transduction, detoxification, or assimilation. The most oxidized state of nitrogen is  $\text{NO}_3^-$  while the most reduced its state is ammonia ( $\text{NH}_3$ ).  $\text{NO}_3^-$  is a very stable molecule and, unlike microorganisms, mammalian cells cannot effectively metabolize this anion requiring organic nitrogen compounds as a source of nitrogen, amino acids and nucleic acids acquired from food for recycled synthesis of new nitrogen compounds [10].

There are synanthropic facultative anaerobic bacteria possessing nitrate reductase enzymes for  $\text{NO}_3^-$  to  $\text{NO}_2^-$  reduction in the oral cavity [15]. In the acidic gastric environment,  $\text{NO}_2^-$  undergo non-enzymatic disproportionation followed by the formation of NO and other nitrogen com-

pounds influencing the vital biological functions regulation. From the upper gastrointestinal tract, dietary  $\text{NO}_2^-$  and  $\text{NO}_3^-$  are quickly absorbed into the systemic bloodstream and serve as powerful NO donors in different forms of hypoxia. This mechanism of NO formation is identified as “enterosalivary nitrate circulation” [16]. Based on the experimental studies, enterosalivary nitrate circulation is supported by the presence of symbiotic bacteria with abilities to reduce  $\text{NO}_3^-$ , mainly *Veillonella* species, *Actinomyces*, *Rothia*, *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium*. According to the study results, the most prevalent among  $\text{NO}_3^-$  reducers, located on the posterior third of the tongue in healthy people, are bacteria such as *Veillonella atypica* (34 %), *Veillonella dispar* (24 %), *Actinomyces odontolyticus* (21 %) which demonstrate the maximum activity under anaerobic conditions [17].

Later, scientists investigated several nitrate-reducing bacteria in the oral cavity using a full metagenomic analysis. They examined isolates of four species, studying that they have substantive nitrate- and nitrite-reduction properties:

1. *Actinomyces odontolyticus* – microorganisms with only nitrate-reductase encoding genes in genomes.
2. *Veillonella dispar* – microorganisms with both nitrate- and nitrite-reductase encoding genes.
3. *Fusobacterium nucleatum* – microorganisms with only genes encoding nitrite-reductase.
4. *Streptococcus mutans* – microorganisms with only nitrite-reductase encoding genes.

The researchers grew strains separately and then four strains in association. The study results showed that effective  $\text{NO}_3^-$  reducers were both *A. odontolyticus* and *V. dispar*, as evidenced by 80 % reduction of medium  $\text{NO}_3^-$ . *S. mutans* and *F. nucleatum*, in contrast, did not show the same nitrate-reducing properties, while hardly detectable  $\text{NO}_2^-$  levels remained in the media. *V. dispar* reduced  $\text{NO}_2^-$  not as actively as *S. mutans* or *F. nucleatu*. Four species in association demonstrated a high capability to reduce both  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$ , as evidenced by low  $\text{NO}_3^-$  and undetectable amount of  $\text{NO}_2^-$  in the medium [18,19].

Earlier experimental studies reported about an antibactericidal effect of salivary  $\text{NO}_2^-$  on oral pathogens including *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans* at concentrations from 0.5 to 10 mmol/L and acidic pH. Herewith, the same concentrations of  $\text{NO}_3^-$  at low values of pH did not exhibit an inhibitory effect on any these pathogens growth [20]. The results are at odds with each other, although confirm the presence of NO-dependent antibacterial mechanisms [21], because active NO generation is possible at acidic pH via reaction of chemical denitrification not involving bacteria. Dietary  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  in saliva, mostly from vegetables and fruits, might have antibacterial effects against the genus *Desulfovibrio*, which is regarded as an etiologic agent associated with chronic periodontitis [22].

Interesting experimental findings were obtained after anaerobic incubation of saliva containing a bacterial mixture with glucose and  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  presence. The values of pH at such conditions were higher suggesting that  $\text{NO}_2^-$  and  $\text{NO}_3^-$  enhancement contributed to acid scavenging, acid fermentation inhibition and promotion of alkali production resulting in lowering the oral fluid acidity [23].

#### Nitrate and nitrite metabolism in the oral cavity under the influence of bacterial enzymes and chemical reduction

Various bacteria encode specific enzymes, which catalyze transformations of each nitrogen compound. These microbe-induced transformations are vital important as they are crucial in nitrogen bioavailability maintaining. Microbial pathways start with  $\text{NO}_3^-$  reduction, denitrification and reduction to  $\text{NH}_3$  [24,25].

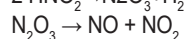
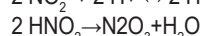
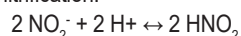
Some stages of this cycle are also typical for mammals, and oral cavity microorganisms have an equal importance. A peculiar range of bacterial nitrate reductase enzymes is included in the metabolic cascade “ $\text{NO}_3^- - \text{NO}_2^- - \text{NH}_3$ ” when  $\text{NO}_2^-$  serves as the only source of nitrogen [26]. Some oral bacteria contain urease yielding alkaline  $\text{NH}_3$  products via urea hydrolysis. Hence, bacterial nitrate reductase is not active in this case. The process of  $\text{NO}_3^-$  ammonification is known to be a strictly anaerobic. It occurs only in the depth of bacterial biofilm at a high viscosity of saliva and hyposalivation.

The oral fluid acid-base abnormalities are significant in the pathogenesis of periodontal diseases [27]. In most cases in gingivitis, the oral fluid has a weakly alkaline characteristic due to high content of urea and  $\text{NH}_3$ . It contributes to supragingival and subgingival calculus deposition. In the oral cavity, bacterial urease system is an alkali-generating mechanism that breaks down urea to  $\text{NH}_3$  and carbon dioxide. This reaction partially neutralizes an acid-forming effect caused by glycolytic enzymes.  $\text{NH}_3$  is assimilated into variety of nitrogenous compounds used by oral microorganisms in the process of vital activity. Microbial imbalance in the oral cavity pathology may occur with a predominance of urease-positive or glycolytic bacteria resulting in pH fluctuations in oral environment.

Most oral microorganisms are capable of complete  $\text{NO}_3^-$  dissimilatory reduction to ammonium. This reaction is known to be completely anaerobic that is preferable to denitrification at anaerobic conditions. At peak ammonium concentrations in the oral fluid, heterotrophic denitrification by oral facultative anaerobic bacteria using  $\text{NO}_3^-$  to respire organic matter is possible. Denitrification is the process of bacterial reductive respiration using  $\text{NO}_3^-$  or  $\text{NO}_2^-$  to NO under hypoxic conditions [28,29].

The first stage of denitrification involves enzyme nitrate reductase. Activity of nitrate reductase depends on the temperature and pH. A peak of nitrate reductase activity is registered at a temperature of 35–40 °C, further temperature increase causes inactivation of the enzyme. The enzyme is active in weakly acidic and neutral pH of the fasting oral fluid. Enzyme nitrite reductase completes the denitrification reaction promoting NO formation from oral fluid  $\text{NO}_2^-$ . The enzyme is the most active at a temperature of 30–40 °C and weakly alkaline pH, its activity decreases at neutral or acidic pH.

Acidic conditions have been shown to favor non-enzymatic synthesis of NO by such a mechanism of chemical denitrification:



The activity of NO synthesis depends on the oral cavity status, inflammatory processes presence, oral fluid acidity and concomitant acid-associated diseases of the upper

digestive tract including chronic gastritis, duodenitis, gastroesophageal reflux disease.

#### *A high-nitrate diet effects*

Regular consumption of nitrate-rich food could have cardioprotective effects via enterosalivary circulation and  $\text{NO}_2^-$  conversion to NO. Intake of nitrate-rich vegetables and fruits reduces both blood pressure and risk of adverse cardiovascular events. Some vegetables contain considerable amounts of  $\text{NO}_3^-$  serving as a source of vasoprotective NO [30]. Previously, it has been shown that NO bioavailability was quite important for regulation of ischemic-induced angiogenesis and, in ischemic tissues, inorganic  $\text{NO}_2^-$  could also generate NO [31, 32]. In the course of a high nitrate diet, salivary and plasma  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  levels can be significantly increased. However, this effect was no lasting because elevated levels of  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  returned to baseline indicators in a week after cessation of high nitrate diet. There are data in the literature that newborn infants, in comparison to adult persons, ingest substantially lower amounts of  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  per kilogram of body weight accounting for approximately only 5 % and 0.6 % of the  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  intake in adults, irrespectively of whether they are natural breastfeeding, artificial or parenteral feeding [33]. Moreover, although *Veillonella* and *Actinomyces spp.* are present in the oral cavity of infants, their nitrate reductase activity is significantly lower [28]. Herewith,  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  are effective in supporting glycoproteins secretion and the gastrointestinal mucosal barrier integrity, suggesting that in the development of infant diseases, such as necrotizing enterocolitis and others, physiological decrease in concentration of these compounds might play an etiological role. Taking into account the importance of  $\text{NO}_3^-$ - $\text{NO}_2^-$ -NO axis in adults, infant vulnerability to a hypoxic stress and gastrointestinal tract pathology may also be associated with low activity of nitrate-reducing bacteria.

It has been established that oral bacteria favorably influence the cardiovascular system activity, modulating the level of blood pressure and supporting NO homeostasis through  $\text{NO}_3^-$  reduction [34]. Firstly, it was shown that twice daily use of an oral antiseptic combined with a low-calorie diet for seven days in healthy volunteers may attenuate the dietary nitrates bioactivity as salivary and plasma  $\text{NO}_2^-$  were reduced by ~25 % and ~90 %, respectively [35], but the levels of blood pressure and  $\text{NO}_3^-$  were increased in comparison to baseline. It demonstrated a correlation between blood pressure level and nitrate-reducing bacteria effect. Secondly, excessive use of antiseptic mouthwashes exhibited effect to significantly reduce the circulating  $\text{NO}_3^-$  level suppressing a gastroprotective effect of NO in the stomach. At the same time, salivary  $\text{NO}_2^-$ , converted to NO in the acidic gastric lumen, increased mucosa thickness and improved the stomach blood supply [36].

The most toxic compound among reactive forms of nitrogen oxides is peroxyntirite (ONOO $\cdot$ ), which has a regulatory and cytoprotective effect in the physiological conditions. ONOO $\cdot$  is the product of the diffusion-controlled reaction of NO and superoxide radicals ( $\text{O}_2^-$ ). ONOO $\cdot$  reacting with thiols at the physiological pH value in cells and tissues produces about 1–2 % of S-nitrosothiols (RSNO). There is local intracellular formation of RSNO which is strongly influenced by the bioavailability of thiols, in particular glutathione and cysteine, in acidic pH.

Saliva contains both substrates ( $\text{NO}_2^-$  and thiol groups) needed for S-nitrosothiol formation in the acidic environment of stomach [37].  $\text{NO}_2^-$ -derived NO could partly be transported through the mucosa in the form of S-nitrosothiols which can function as stable NO carriers, thereby increasing its half-life and allowing for more lasting effects. As it can be seen from the experimental data, antihypertensive effects of oral  $\text{NO}_2^-$  or  $\text{NO}_3^-$  can be potentiated by gastric S-nitrosothiol formation. This fact has significant implications, especially for patients taking proton pump inhibitors as their administration attenuates the antihypertensive effects of these anions [38].

#### *Level of nitrates and nitrites in biofluids as a biomarker of dental pathology*

It has been proved that salivary levels of  $\text{NO}_2^-$  and  $\text{NO}_3^-$  were biomarkers for the early diagnosis of drug-induced gingival overgrowth, which is a side effect of various drugs including anticonvulsants, in particular phenytoin [39].

The comparative analysis of saliva and gingival crevicular fluid assessment in healthy subjects and periodontitis patients indicated that levels of  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$  and NO were much lower in gingival crevicular fluid as compared to saliva. Also, the salivary NO increased in the order of healthy subjects, gingivitis, reaching the maximum in periodontitis patients, whereas healthy individuals presented the highest NO level in gingival crevicular fluid. In the authors' opinion, periodontal tissues destruction might be largely driven by NO, therefore, a greater diagnostic value of saliva compared to gingival crevicular fluid was emphasized [39]. However, gingival crevicular fluid seemed to be more diagnostically useful for gingivitis in comparison with saliva according to other study results, which also suggested that  $\text{NO}_2^-$ , rather than  $\text{NO}_3^-$ , concentration in gingival crevicular fluid could be used as an early marker for diagnosis of periodontal inflammation [40,41].

The analysis of salivary NO concentration and its metabolites in subjects with healthy teeth and in those with cariogenic status of the oral cavity showed that NO level was significantly higher in healthy subjects compared to that found in the group of patients with caries [42]. This situation suggests that increasing NO synthesis could contribute to the decreasing incidence of caries in the population. Conversely, some scientists observed that neither salivary NO concentration nor NO rate correlated with the dental state of a person [43].

Romanenko Ye. G. [44] has shown that children with gingival inflammation had increased salivary content of stable NO metabolites due to a low activity of  $\text{NO}_3^-$ - $\text{NO}_2^-$  reductase complex. At the same time, in a group of children with gastroesophageal reflux, the content of stable NO metabolites was significantly higher than that in the group of healthy children, despite a high activity of both enzymatic and non-enzymatic  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{NO}_2^-$  reduction.

An increased salivary level of NO metabolites not only reflects a presence of inflammatory reaction, but also plays a protective role for the mucous membrane against action of hydrogen ions through enhancement of NO-induced mucus generation, vasodilatation and blood supply [36].

Unlike saliva, dental plaque is considered to be a key factor of a cariogenic status. It was shown that microorganisms of dental plaque are essential element of  $\text{NO}_2^-$ -dependent NO synthesis in the human body.

Studying the dental plaque *Streptococcus mutans*, NO levels and plaque pH in children of different ages, scientists found a statistically significant relationship between these indicators and dental caries degree in all age groups. A strong positive significant correlation between dental plaque NO levels and DMFT index, that describes the amount of dental caries in a person and is obtained by calculating the number of decayed (D), missing (M) and filled (F) teeth (T), were revealed. It allows using NO estimation as screening tool to predict the risk of dental caries [45].

A number of authors also studied NO as an inflammatory biomarker in chronic and aggressive periodontitis and revealed a direct positive correlation between the salivary and the serum NO levels [46]. An increase in salivary NO levels was observed in patients with chronic periodontitis. The highest NO levels were detected in smokers, showing an increased oxidative load on the periodontal tissue [20].

## Conclusions

1. Thus, dietary nitrate and bacteria of the oral cavity play a significant role in the synthesis of NO by enzymatic conversion. Regular intake of dietary nitrate-rich products is able to provide a systemic and local vasodilating effect through enterosalivary pathway and conversion of NO<sub>2</sub><sup>-</sup> to NO.

2. Salivary levels of NO<sub>3</sub><sup>-</sup> and NO<sub>2</sub><sup>-</sup> could be biomarkers for the early diagnosis of upper gastrointestinal tract diseases.

**Prospects for further research.** Further studies should be focused on mechanisms of bacterial denitrification in the oral cavity, nitrates absorption and excretion in the salivary glands as well as the development of acidified inorganic nitrate-containing medications for mouth rinsing in oral cavity and upper gastrointestinal tract diseases.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.10.18  
Після доопрацювання / Revised: 22.02.19  
Прийнято до друку / Accepted: 26.02.19

## Information about authors:

Romanenko Ye. H., MD, PhD, DSc, Department of Pediatric Dentistry, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.  
Hryhorenko L. V., MD, PhD, Department of Hygiene and Ecology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.  
Komyshy M. P., MD, PhD, DSc, Department of Dentistry, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine, Dnipro, Ukraine.  
Sribnyk P. L., MD, PhD, Department of Pediatric Dentistry, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.  
Sinkovska O. O., MD, PhD, Department of Pediatric Dentistry, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

## Відомості про авторів:

Романенко О. Г., д-р мед. наук, каф. дитячої стоматології, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Григоренко Л. В., канд. мед. наук, каф. гігієни та екології, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.  
Комський М. П., д-р мед. наук, каф. стоматології, Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна.  
Срібник П. Л., канд. мед. наук, каф. дитячої стоматології, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.  
Сінковська О. О., канд. мед. наук, каф. дитячої стоматології, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

## Сведения об авторах:

Романенко Е. Г., д-р мед. наук, каф. детской стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днипро, Украина.  
Григоренко Л. В., канд. мед. наук, каф. гигиены и экологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.  
Комский М. П., д-р мед. наук, каф. стоматологии, Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, г. Днипро, Украина  
Срибник П. Л., канд. мед. наук, каф. детской стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.  
Синьковская О. А., канд. мед. наук, каф. детской стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

## References

- [1] Habermeyer, M., Roth, A., Guth, S., Diel, P., Engel, K. H., Ep, B., et al. (2015) Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Mol Nutr Food Res.*, 59(1), 106–128. doi: 10.1002/mnfr.201400286
- [2] Gassara, F., Kouassi, A. P., Brar, S. K., & Belkacemi, K. (2016) Green Alternatives to Nitrates and Nitrites in Meat-based Products-A (Review). *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 56(13), 2133–2148. doi: 10.1080/10408398.2013.812610
- [3] Chernikov, A. V., Bruskov, V. I., & Gudkov, S. V. (2013) Heat-induced formation of nitrogen oxides in water. *Biol Phys.*, 39(4), 687–699. doi: 10.1007/s10867-013-9330-z
- [4] Hammes, W. P. (2012) Metabolism of nitrate in fermented meats: the characteristic feature of a specific group of fermented foods. *Food Microbiol.*, 29(2), 151–156. doi: 10.1016/j.fm.2011.06.016
- [5] Etemadi, A., Sinha, R., Ward, M. H., Graubard, B., Inoue-Choi, M., Dawsey, S. M., & Abnet, C. C. (2017) Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ.*, 357, j1957. doi: 10.1136/bmj.j1957
- [6] Inoue-Choi, M., Sinha, R., Gierach, G. L., & Ward, M. H. (2016) Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.*, 138(7), 1609–1618. doi: 10.1002/ijc.29901
- [7] Bylsma, L. C., & Alexander, D. D. (2015) A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J.*, 14, 125. doi: 10.1186/s12937-015-0111-3
- [8] Bedale, W., Sindelar, J. J., & Milkowski, A. L. (2016) Dietary nitrate and nitrite: Benefits, risks, and evolving perceptions. *Meat Sci.*, 120, 85–92. doi: 10.1016/j.meatsci.2016.03.009
- [9] Hord, N. G. (2011) Dietary nitrates, nitrites, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.*, 13(6), 484–492. doi: 10.1007/s11883-011-0209-9
- [10] Koch, C. D., Gladwin, M. T., Freeman, B. A., Lundberg, J. O., Weitzberg, E., & Morris, A. (2017) Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: Intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. *Free Radic Biol Med.*, 105, 48–67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.015
- [11] Bondonno, C. P., Liu, A. H., Croft, K. D., Ward, N. C., Puddey, I. B., Woodman, R. J., & Hodgson, J. M. (2015). Short-Term Effects of a High Nitrate Diet on Nitrate Metabolism in Healthy Individuals. *Nutrients*, 7(3), 1906–1915. doi: 10.3390/nu7031906
- [12] Jajja, A., Sutyarjoko, A., Lara, J., Rennie, K., Brandt, K., Qadir, O., & Siervo, M. (2014) Beetroot supplementation lowers daily systolic blood pressure in older, overweight subjects. *Nutr Res.*, 34(10), 868–875. doi: 10.1016/j.nutres.2014.09.007

- [13] Mirmiran, M., Zadeh-Vakili, A., & Azizi, F. (2016) Consumption of nitrate-containing vegetables is inversely associated with hypertension in adults: a prospective investigation. *Teh Lipid and Gluc Study J of Nephrol.*, 29(3), 377–384. doi: 10.1007/s40620-015-0229-6
- [14] Shende, V., Biviji, A. T., & Akarte, N. (2013) Estimation and correlative study of salivary nitrate and nitrite in tobacco related oral squamous carcinoma and submucous fibrosis. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 17(3), 381–385. doi: 10.4103/0973-029X.125203
- [15] Takahashi, N. (2015) Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they doing?” *J. Dent Res.* 94(12), 1628–1637. doi: 10.1177/0022034515606045
- [16] Lundberg, J. O., Weitzberg, E., & Gladwin, M. T. (2008) The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.*, 7(2), 156–167. doi: 10.1038/nrd2466
- [17] Doel, J., Benjamin, N., Hector, M., Rogers, M., & Allaker, R. (2005) Evaluation of bacterial nitrate reduction in the human oral cavity. *Eur J of Oral Sci.*, 113, 14–19. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00184.x
- [18] Hezel, M. P., & Weitzberg, E. (2015) The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral Dis.*, 21(1), 7–16. doi: 10.1111/odi.12157
- [19] Hyde, E. R., Andrade, F., Vaksman, Z., Parthasarathy, K., Jiang, H., Parthasarathy, D. K., et al. (2014) Metagenomic Analysis of Nitrate-Reducing Bacteria in the Oral Cavity: Implications for Nitric Oxide Homeostasis. *PLoS One*, 9(3), e88645. doi: 10.1371/journal.pone.0088645
- [20] Xia, D. S., Liu, Y., Zhang, C. M., Yang, S. H., & Wang, S. L. (2006) Antimicrobial effect of acidified nitrate and nitrite on six common oral pathogens in vitro. *Chin Med J.*, 119(22), 1904–1919. doi: 10.1097/00029330-200611020-00010
- [21] Jiménez-López, C., & Lorenz, M. C. (2013) Fungal immune evasion in a model host–pathogen interaction: *Candida albicans* versus macrophages. *PLoS Pathog.*, 9(11), e1003741. doi: 10.1371/journal.ppat.1003741
- [22] Mitsui, T., Fujihara, M., & Harasawa, R. (2013) Salivary nitrate and nitrite may have antimicrobial effects on *Desulfovibrio* species. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 77(12), 2489–2491. doi: 10.1271/bbb.130521
- [23] Koopman, J. E., Buijs, M. J., Brandt, B. W., Keijser, B. J., Crielaard, W., & Zaura, E. (2016) Nitrate and the Origin of Saliva Influence Composition and Short Chain Fatty Acid Production of Oral Microcosms. *Microb Ecol.* 72(2), 479–492. doi: 10.1007/s00248-016-0775-z
- [24] Sparacino-Watkins, C., Stolz, J. F., & Basu, P. (2014) Nitrate and Periplasmic Nitrate Reductases. *Chem. Soc. Rev.* 43(2), 676–706. doi: 10.1039/c3cs60249d
- [25] Lundberg, J. O., & Govoni, M. (2004) Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic. Biol. Med.*, 37(3), 395–400. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.027
- [26] Tiso, M., & Schechter, A. N. (2015) Nitrate Reduction to Nitrite, Nitric Oxide and Ammonia by Gut Bacteria under Physiological Conditions. *PLoS One.*, 10(3), e0119712. doi: 10.1371/journal.pone.0119712
- [27] Liy, Y., Dan, J., Tao, H., & Xuedong, Z. (2008) Regulation of urease expression of *Actinomyces naeslundii* in biofilms in response to pH and carbohydrate. *Oral Microb. Immun.*, 23(4), 315–9. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00430.x
- [28] Kanady, J. A., Aruni, A. W., Ninnis, J. R., Hopper, A. O., Blood, J. D., Byrd, B. L., et al. (2012) Nitrate reductase activity of bacteria in saliva of term and preterm infants. *Nitric Oxide.*, 27(4), 193–200. doi: 10.1016/j.niox.2012.07.004
- [29] Schreiber, F., Stief, P., Gieseke, A., Heisterkamp, I. M., Verstraete, W., Beer, D., & Stoodley, P. (2010) Denitrification in human dental plaque. *BMC Biol.*, 8, 24. doi: 10.1186/1741-7007-8-24
- [30] Lara, J., Ashor, A. W., Oggioni, C., Ahluwalia, A., Mathers, J. C., & Siervo, M. (2016) Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.*, 55(2), 451–459. doi: 10.1007/s00394-015-0872-7
- [31] Pattillo, C. B., Bir, S., Rajaram, V., & Kevil, C. G. (2011) Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases. *Cardiovasc Res.*, 89(3), 533–541. doi: 10.1093/cvr/cvq 297
- [32] Kumar, D., Branch, B. G., Pattillo, C. B., Hood, J., Thoma, S., Simpson, S., et al. (2008) Chronic sodium nitrite therapy augments ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105(21), 7540–7545. doi: 10.1073/pnas.0711480105
- [33] Jones, J. A., Hopper, A. O., Power, G. G., & Blood, A. B. (2015) Dietary intake and bio-activation of nitrite and nitrate in newborn infants. *Pediatr Res.*, 77(1–2), 173–181. doi: 10.1038/pr.2014.168
- [34] Björne, H., Petersson, J., Phillipson, M., Weitzberg E., Holm, L., & Lundberg, J. O. (2004) Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *Jour of Clin Investig.*, 113(1), 106–114. doi: 10.1172/JCI19019
- [35] Petersson, J., Carlström, M., Schreiber, O., Phillipson, M., Christoffersson, G., Jägare, A., et al. (2009) Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash. *Free Radic Biol Med.*, 46(8), 1068–1075. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.011
- [36] Petersson, J., Jädert, C., Phillipson, M., Bornique, S., Lundberg, J. O., & Holm, L. (2015) Physiological recycling of endogenous nitrate by oral bacteria regulates gastric mucus thickness. *Free Radic Biol Med.*, 89, 241–247. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.003
- [37] Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015) Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.*, 7(12), 9872–95. doi: 10.3390/nu7125505
- [38] Pinheiro, L. C., Amaral, J. H., Ferreir, G. C., Portella, R. L., Ceron, C. S., & Montenegro, M. F. (2015) Gastric S-nitrosothiol formation drives the antihypertensive effects of oral sodium nitrite and nitrate in a rat model of renovascular hypertension. *Free Radic Biol Med.*, 87, 252–62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.038
- [39] Sukuroglu, E., Güncü, G. N., Kilinc, K., & Caglayan, F. (2015) Using Salivary Nitrite and Nitrate Levels as a Biomarker for Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Front Cell Infect Microbiol.* 5, 87. doi: 10.3389/fcimb.2015.00087
- [40] Topcu, A. O., Akalin, F. A., Sahbazoglu, K. B., Yamalik, N., Kilinc, K., Karabulut, E., & Tözüm, T. F. (2014) Nitrite and nitrate levels of gingival crevicular fluid and saliva in subjects with gingivitis and chronic periodontitis. *J Oral Maxillofac Res.*, 5(2), e5. doi: 10.5037/jomr.2014.5205
- [41] Poorsattar, B. A., Parsian, H., Khoram, M. A., Ghasemi, N., Bijani, A., & Khosravi-Samani, M. (2014) Diagnostic Role of Salivary and GCF Nitrite, Nitrate and Nitric Oxide to Distinguish Healthy Periodontium from Gingivitis and Periodontitis. *Int J of Mol and Cel Med.* 3(3), 138–145.
- [42] Hegde, M. N., Hegde, N. D., Ashok, A., & Shetty, S. (2012) Salivary nitric oxide (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) as biomarker of dental caries in adults: an in vivo study. *Int Res J of Pharm.*, 3(11), 100–102.
- [43] Enas, H. M., Dalaal, M. A. (2011) Saliva nitric oxide levels in relation to caries experience and oral hygiene. *J of Adv Res.* 2, 357–362.
- [44] Romanenko, Ye. G. (2013) Vliyanie vzaimodejstviya nespecificheskikh zashchitnykh faktorov rotovoj zhidkosti na sostoyanie tkanej parodontu u detej [The influence of the interaction of non-specific protective factors of oral fluid on the state of periodontal tissues in children]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, 1, 96–99. [in Russian].
- [45] Saini, S., Noorani, H., & Shivaprakash, P. K. (2016) Correlation of plaque nitric oxide levels with plaque *Streptococcus mutans*, plaque pH and decayed, missing and filled teeth index of children of different age groups. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.*, 34(1), 17–24. doi: 10.4103/0970-4388.175505
- [46] Sundar, N. M., Krishnan, V., Krishnaraj, S., Hemalatha, V. T., & Alam, M. N. (2013) Comparison of the Salivary and the Serum Nitric Oxide Levels in Chronic and Aggressive Periodontitis. *J Clin Diagn Res.*, 7(6), 1223–1227. doi: 10.7860/JCDR/2013/5386.3068

## Features of pregnancy course in women with chemoresistant tuberculosis (a literature review)

O. M. Raznatovska<sup>\*A-D,F</sup>, O. S. Shalmin<sup>E</sup>

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

Tuberculosis is a global cause of morbidity among women of reproductive age, constituting a serious maternal and perinatal risk in both developed and developing countries. Tuberculosis is the third highest cause of death in women of reproductive age. At the same time, the frequency of diagnosing a specific process in pregnant women and pregnancy in women with tuberculosis is almost the same. Today, against this background, the treatment of chemoresistant tuberculosis (CR-TB) in pregnant women remains controversial.

**The purpose.** To conduct a review of current literature sources in order to determine the characteristics of gestation in women with CR-TB, which will assist clinicians in the management of such patients.

**Results.** In pregnant women, extrapulmonary and pulmonary forms of tuberculosis incidence are almost the same. Chest X-ray examination in pregnant women should not be avoided, since the radiation risk for the fetus is insignificant when the abdominal cavity shielding. In women with tuberculosis, childbirth occurs on average at the 38th week of pregnancy, and premature labor is associated with tuberculosis progression. In pregnant women with tuberculosis, the incidence of chorioamnionitis, gestosis, premature birth, anemia, pneumonia, maternal and perinatal mortality is higher than in pregnant women without tuberculosis. Newborns have an increased risk of a premature birth, congenital tuberculosis, intrauterine growth retardation, congenital abnormalities, and distress syndrome. A high frequency of these pathologies in pregnant women and newborns largely depends on tuberculosis progression, chemoresistance of mycobacterium tuberculosis and the adequacy of anti-mycobacterial therapy. Untreated CR-TB is associated with higher maternal mortality, an increased risk of vertical transmission of tuberculosis, spontaneous miscarriage, intrauterine growth restriction, premature birth, increased neonatal mortality. Breastfeeding is possible if there is a sputum culture conversion in mother. The risk of toxic reactions to anti-tuberculosis drugs in breastfed infants is low and may be minimized if a mother with tuberculosis takes medications immediately after breastfeeding. Medical indications for artificial termination of pregnancy at 12–22 weeks' gestation are severe forms of tuberculosis: disseminated, progressive, chemoresistant, with severe complications.

**Conclusions.** Considering the analysis of the literature, all pregnant women should be prescribed treatment for CR-TB with second-line anti-tuberculosis drugs based on the drug sensitivity test starting from the second trimester (if a patient is HIV-negative or not in a critical state) with the exception of drugs such as amikacin, streptomycin, prothionamide and ethionamide. A timely and adequate anti-mycobacterial therapy is the key to successful pregnancy outcome. Pregnancy follow-up among women with CR-TB should be based on an interdisciplinary approach including a team of physicians such as a tuberculosis specialist, obstetrician, neonatologist, and public health expert.

### Key words:

tuberculosis, pregnancy.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (5), 691–696

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2019.5.179473

\*E-mail:  
raznatovskaya@gmail.com

## Особливості перебігу вагітності в жінок, які хворі на хіміорезистентний туберкульоз (огляд літератури)

О. М. Разнатовська, О. С. Шальмін

Туберкульоз – глобальна причина захворюваності серед жінок репродуктивного віку, що становить серйозну материнську та перинатальну небезпеку як у розвинених країнах, так і країнах, що розвиваються. Туберкульоз посідає 3 місце серед причин смертності жінок репродуктивного віку. При цьому спостерігається майже однакова частота як діагностики специфічного процесу у вагітних, так і вагітності у хворих жінок на туберкульоз. Нині у світі на цьому тлі лікування хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) у вагітних залишається спірним.

**Мета роботи** – огляд сучасних літературних джерел щодо встановлення особливостей перебігу вагітності у хворих на ХРТБ, що допоможе клініцистам-практикам у визначенні тактики ведення таких пацієнток.

**Результати.** У вагітних жінок позалеженеві та легеневі форми туберкульозу виявляють з майже однаковою частотою. Не треба боятися проводити рентгенографію органів грудної порожнини у вагітних, оскільки під час екранування черевної порожнини ризик опромінення плода є незначним. У хворих жінок на туберкульоз пологи в середньому відбуваються на 38 тижні вагітності, а передчасні пологи пов'язані з прогресуванням туберкульозного процесу. У вагітних, які хворі на туберкульоз, вірогідно частіше порівняно з вагітними без туберкульозу виникають хоріоамніоніт, гестози, передчасні пологи, анемія, пневмонія, висока материнська та перинатальна смертність. У новонароджених є підвищений ризик недоношення, вродженого туберкульозу, внутрішньоутробного обмеження росту плода, вроджених аномалій і дистрес-синдрому. Висока частота розвитку вказаних ризиків у вагітних і новонароджених вірогідно залежить від прогресування туберкульозу, хіміорезистентності мікобактерії туберкульозу та адекватності антимікобактеріальної терапії. Не лікований ХРТБ пов'язують із вищою материнською смертністю, підвищеним ризиком вертикальної передачі туберкульозу, мимовільними викиднями, обмеженням росту плода, передчасними пологами, підвищеною неонатальною смертністю. Грудне вигодовування можливе за відсутності бактеріовиділення в матері. Ризик токсичних реакцій на протитуберкульозні препарати в дітей, які

### Ключові слова:

туберкульоз, вагітність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 691–696

перебувають на грудному вигодовуванні, низький, і його можливо звести до мінімуму, якщо мати, хвора на туберкульоз, приймає препарати відразу після годування дитини. Медичними показаннями штучного переривання вагітності, строк якої становить від 12 до 22 тижнів, є тяжкі форми туберкульозу: поширена, прогресуюча, хіміорезистентна, з тяжкими ускладненнями.

**Висновки.** Враховуючи аналіз літератури, лікування ХРТБ протитуберкульозними препаратами II ряду з урахуванням тесту медикаментозної чутливості необхідно призначати всім вагітним, починаючи з II триместру (за умови, якщо пацієнтка ВІЛ-негативна або не у критичному стані) з виключенням таких препаратів, як амікацин, стрептоміцин, протіонамід та етіонамід. Своєчасна і адекватна антимікобактеріальна терапія є запорукою успішного завершення вагітності. Ведення вагітних жінок, які хворі на ХРТБ, повинно мати міждисциплінарний підхід із командою таких лікарів, як фтизіатр, акушер, неонатолог та експерт з охорони здоров'я.

**Ключевые слова:**  
туберкулез,  
беременность.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 691–696

## Особенности течения беременности у женщин, больных химиорезистентным туберкулезом (обзор литературы)

Е. Н. Разнатовская, А. С. Шальмин

Туберкулез – глобальная причина заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста, что является серьезной материнской и перинатальной опасностью как в развитых, так и в развивающихся странах. Туберкулез стоит на 3 месте среди причин смертности женщин репродуктивного возраста. При этом наблюдается почти одинаковая частота как диагностики специфического процесса у беременных, так и беременности у больных туберкулезом. На этом фоне сегодня в мире лечение химиорезистентного туберкулеза (ХРТБ) у беременных остается спорным.

**Цель работы** – обзор современных литературных источников для установления особенностей течения беременности у больных ХРТБ, что окажет помощь практикующим клиницистам в тактике ведения таких пациенток.

**Результаты.** У беременных женщин внелегочные и легочные формы туберкулеза встречаются практически с одинаковой частотой. Не надо бояться проводить рентгенографию органов грудной полости у беременных, поскольку при экранировании брюшной полости риск облучения плода незначительный. У женщин, больных туберкулезом, роды в среднем происходят на 38 неделе беременности, а преждевременные роды связаны с прогрессированием туберкулезного процесса. У беременных, больных туберкулезом, достоверно чаще по сравнению с беременными без туберкулеза возникают хориоамнионит, гестоз, преждевременные роды, анемия, пневмония, высокие материнская и перинатальная смертность. У новорожденных существует повышенный риск недоношенности, врожденного туберкулеза, внутриутробного ограничения роста плода, врожденных аномалий и дистресс-синдрома. Высокая частота развития указанных рисков у беременных и новорожденных достоверно зависит от прогрессирования туберкулеза, химиорезистентности микобактерии туберкулеза и адекватности антимикобактериальной терапии. Не леченый ХРТБ связан с более высокой материнской смертностью, повышенным риском вертикальной передачи туберкулеза, самопроизвольными выкидышами, ограничением роста плода, преждевременными родами, повышенной неонатальной смертностью. Грудное вскармливание возможно при отсутствии бактериовыделения у матери. Риск токсических реакций на противотуберкулезные препараты у детей, находящихся на грудном вскармливании, низкий, и его можно свести к минимуму, если мать, больная туберкулезом, принимает препараты сразу после кормления ребенка. Медицинские показания искусственного прерывания беременности, срок которой составляет от 12 до 22 недель, – тяжелые формы туберкулеза: распространенная, прогрессирующая, химиорезистентная, с тяжелыми осложнениями.

**Выводы.** Учитывая проведенный анализ литературы, лечение ХРТБ противотуберкулезными препаратами II ряда с учетом теста медикаментозной чувствительности необходимо назначать всем беременным, начиная со II триместра (при условии, что пациентка ВИЧ-отрицательная или не в критическом состоянии) с исключением таких препаратов, как амикацин, стрептомицин, протіонамід и етіонамід. Своєчасна і адекватна антимікобактеріальна терапія являється залогом успішного завершення вагітності. Ведення вагітних, больних ХРТБ, должно иметь междисциплинарный подход с командой таких врачей, как фтизиатр, акушер, неонатолог и эксперт здравоохранения.

According to the World Health Organization (WHO) [1], tuberculosis is one of the 10 causes of death of humanity worldwide (in 2017, about 1.3 million people died from tuberculosis, one third of whom were women). As of 2017, there are 558,000 people with rifampicin-resistant tuberculosis (RifTB), which is the most effective first-line drug, registered in the world, and 82 % have multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Successful treatment of patients with MDR-TB remains low – 55 % and MDR-TB often ends with palliative care [2,3].

Tuberculosis is a global cause of morbidity among women of reproductive age, constituting a serious maternal and perinatal risk in both developed and developing countries [4–8]. Tuberculosis ranks 3rd among the causes of death in women of reproductive age [4]. At the same time, the frequency of diagnosing a specific process in pregnant

women and pregnancy in women with tuberculosis is almost the same. Today, against this background, the treatment of chemoresistant tuberculosis (CR-TB) in pregnant women remains controversial [8–10].

### Aim

To conduct a review of current literature sources in order to determine the characteristics of gestation in women with CR-TB, which will assist clinicians in the management of such patients.

Thus, M. Knight et al., 2009 [4] indicate that extrapulmonary and pulmonary forms of tuberculosis in pregnant women occur with almost the same frequency, and in the overwhelming majority of cases they are accompanied by nonspecific clinical symptoms. The results of their



research show that women with tuberculosis give birth on average at the 38th week of pregnancy: in 35 % of cases, women gave birth prior to the 37th week of pregnancy, in 13 % – prior to the 34th week (in 6.5 % – such early births are associated with tuberculosis process progression). In 27 % of cases, the delivery was performed through caesarean section, and the reasons for this were not related to the specific process. At the same time, 3 newborns (9.3 %) died from serious diseases, and among them, congenital anomalies were diagnosed in 1 infant (3.1 %). The researchers recommend using skin tuberculin tests to diagnose tuberculosis in pregnant women (as a screening procedure) and chest X-ray examination, emphasizing that the risk of fetal irradiation is insignificant when shielding the abdominal cavity.

S. Chopra et al., 2017 [5] conducted a 10-year study of pregnancy influence in 50 women with tuberculosis. The authors indicate that the prevalence of tuberculosis in pregnant Indian women is 1.16 cases per 1000 births and in 67 % of cases the specific process is extrapulmonary. It has been established that in pregnant women with tuberculosis, the risk of premature birth is 5 times higher and the risk of intrauterine growth retardation is 3 times higher. The authors recorded 4 % of maternal deaths during this period.

A. El-Messidi et al., 2016 [6] in their retrospective cohort study (2003–2011, USA) determined the incidence trend of tuberculosis during pregnancy and studied the relationship between tuberculosis during pregnancy and complications in the mother and her fetus. The authors determined a significant increase in the incidence of tuberculosis in pregnant women from 1.92 to 4.06 cases per 10,000 births. At the same time, extrapulmonary forms of tuberculosis also prevailed. It has been definitely determined that pregnant women with tuberculosis were more likely to have chorioamnionitis, preterm delivery, postpartum anemia, pneumonia and acute respiratory distress syndrome in the newborn than pregnant women without tuberculosis. The researchers also emphasized the increased incidence of maternal mortality and a high incidence of congenital anomalies in newborns.

Researchers in South Asia [7] found that maternal tuberculosis is associated with an increased risk of a small-for-gestational-age birth, preterm birth, low birth weight infants and high perinatal mortality. The occurrence of these risks largely depends on the progression of tuberculosis, chemoresistance of mycobacterium tuberculosis (MBT) and adequacy of anti-mycobacterial therapy (AMBT). It has been established that maternal and obstetric complications most often develop in pregnant women, when tuberculosis is diagnosed in the 3rd trimester and the occurrence of preterm birth is 9 times higher. It was also pointed out that since abdominal tuberculosis in pregnant women is very difficult to diagnose because of its symptoms are masked by the pregnancy itself and the enlarged uterus, it has extremely unfavorable maternal and perinatal prognosis. The authors noted that very/extremely low birth weight was associated with fetal growth restriction in a pregnant woman with tuberculosis.

According to the literature [11], high incidence of severe premature birth and perinatal mortality is determined among pregnant women with tuberculosis who started treatment in the 3rd trimester.

Undoubtedly, a complete course of AMBT that is similar to treatment for non-pregnant women exists to achieve a

successful pregnancy outcome in a woman with active TB. According to N. Jana et al., 2012 [7], the risk of toxic reactions to AMBT in breastfed infants is low and may be minimized if the mother with tuberculosis takes medications immediately after breastfeeding. The authors also draw attention to the fact that the diagnosis of tuberculosis during pregnancy is often delayed due to the same symptoms of the specific process and pregnancy overlapping and physician reluctance to perform chest X-ray examination in pregnant women. At the same time, they point out that perinatal mortality among women with tuberculosis is 5 times higher.

Harbuziuk V. V. and Polova S. P. (2016) [12] investigated the features of gestation course in women with drug-susceptible tuberculosis. Thus, they found that the significant factors leading to pregnancy complications in women with tuberculosis were the following pathologies: endocrine (46.2 %), gynecological (36.5 %), somatic and infectious (75 %). It was found that complications in women with tuberculosis during childbirth occur 2.3 times more often than in somatically healthy pregnant women, and in those with destructive tuberculosis, this figure increases 4.8 times. The data obtained by these authors also indicated significant intrauterine growth retardation with signs of antenatal hypotrophy. They also found that a serious cause of the pregnancy complications in women with tuberculosis is anemia which occurs in 94.2 % of cases. They proved that obstetric complications in this category of patients are caused by morphological changes in the chorionic villi [13].

Mathad J. S. and A. Gupta (2012) [8] conducted a study of pregnancy and postpartum period influence on tuberculosis progression. As for the management of active tuberculosis in pregnant women and in the postpartum period, the authors distinguish the following. Breastfeeding of newborns is possible for MBT sputum smear negative women and in drug-susceptible form of tuberculosis. In terms of breastfeeding in women with CR-TB, the authors caution in this regard, since the data on the effect of second-line anti-tuberculosis drugs concentration in breast milk on newborns are insufficient.

J. Sugarman et al., 2010 [9] indicate that the risk of premature birth is twice higher in pregnant women with tuberculosis, low birth weight as well as intrauterine growth retardation and an increase in the incidence of perinatal mortality are 6 times increased. These authors also indicate that chest X-ray examination involves minimal risk to a fetus, and therefore should be used in pregnant women. It is also emphasized that the treatment of a specific process for pregnant women with tuberculosis should be the same as for non-pregnant patients with tuberculosis.

Thus, E. Palacios et al., 2009 [10] carried out a retrospective study of the treatment results and pregnancy outcomes in a group of women who received treatment for pulmonary CR-TB in Peru. Regarding the pulmonary CR-TB, the authors found that 61 % of cases were cured, 13 % of women died, 13 % refused treatment, and AMBT failure was determined in 5 % of cases. Regarding the course of pregnancy, it was found that in 10.5 % of cases, women experienced a clinical worsening of the specific process during pregnancy, 13.1 % of pregnancies resulted in miscarriages, pregnancy complications were determined in 21 % of cases, 1 infant (2.6 %) was stillborn, 1 infant

(2.6 %) was born prematurely, 3 infants (7.8 %) were born with low birth weight, and fetal distress syndrome was diagnosed in 1 infant (2.6 %). None of the newborns was diagnosed with the teratogenic effect of anti-tuberculosis drugs which were administered to the mothers during pregnancy. It was established that effective treatment of tuberculosis in early pregnancy significantly reduces perinatal morbidity, and inadequate treatment of the specific process significantly increases both the risk of treatment failure and the enhancement of MBT resistance to anti-tuberculosis drugs. It was revealed that inadequate and uncontrolled AMBT may lead to fetal demise, congenital tuberculosis and postpartum infection of a newborn. As a result of the literature analysis, the researchers identified the following options for the management of pregnant women with CR-TB: withdrawal of CR-TB treatment, termination of pregnancy or continuation of CR-TB treatment during pregnancy. The authors themselves express support for complete course of adequate AMBT in pregnant women with pulmonary CR-TB without pregnancy interruption under medical supervision.

The article of M. Ünlü et al., 2015 [14] provides a case of severe MDR-TB in a pregnant woman who received complete AMBT throughout the pregnancy and gave birth to a healthy child. At the same time, during the 8-month follow-up, the child did not exhibit any complications and there were no manifestations of second-line anti-tuberculosis drugs teratogenicity. On this basis, the authors strongly recommend not interrupting pregnancy in women with MDR-TB and administering a complete course of AMBT during pregnancy.

In their study, P. Tabarsi et al., 2011 [15] observed 5 women with pulmonary MDR-TB, who became pregnant during treatment with second-line anti-TB drugs according to the drug sensitivity test. The results of their research showed that all women recovered and gave birth to healthy children. In this case, complications were observed neither during pregnancy nor during childbirth. Adverse reactions to anti-TB drugs were determined neither in the parturients nor in the newborns. Therefore, the authors also recommended a complete course of AMBT for MDR-TB during pregnancy indicating its safety and efficacy during pregnancy.

Deependra Kumar Rai claims in his work (2016) [16] that untreated tuberculosis poses a great risk to both a pregnant woman and a fetus. At the same time, the author points out that the treatment of drug-susceptible specific process should be prescribed according to the same scheme used for non-pregnant women with tuberculosis, with the exception of streptomycin. As for MDR-TB, the researcher recommends to terminate the pregnancy, since most of second-line anti-TB drugs are teratogenic.

In Ukraine, medical indications for artificial termination of pregnancy at 12–22 weeks' gestation are severe forms of tuberculosis: disseminated, progressive, chemoresistant, with severe complications (except for nervous system and acute meningeal tuberculosis, miliary tuberculosis) [17].

O. S. Hurskyi & S. P. Rolova (2013) [18] conducted a study of clinical and morphological disorders of the placental complex in 26 cases of artificial pregnancy termination for medical reasons in women with drug-susceptible newly diagnosed tuberculosis (NDTB) at 9–16 weeks' gestation. The researchers found that NDTB contributes to pathological course of pregnancy in women, causes threatened miscarriage and the risk of perinatal mortality.

S. P. Polova & V. V. Harbuziuk (2013) [19] conducted a study of the uteroplacental area structure during preterm birth in pregnant women with pulmonary tuberculosis. It was established that in pregnant women with tuberculosis, preterm birth was caused by morphological changes in the chorionic villi. At the same time, an ischemia of the placental intervillous space caused an impaired chorionic villi maturation and damage to the trophoblasts and chorionic villi as a result of uteroplacental inflammatory process in tuberculosis.

Yakovlev A. A. et al., 2012 [20], studying a combined course of tuberculosis (in 80.5 % of cases – drug-susceptible tuberculosis, in 19.5 % – drug-resistant tuberculosis) and pregnancy in Omsk (the Russian Federation), found that tuberculosis caused 62.8 % of pregnancy complications cases (preeclampsia, anemia), 100% of complications in the postpartum period (decrease in contractile activity of the uterus, bloody vaginal discharge, postpartum endometritis), 49.3 % of complications in the fetus and newborns (low birth weight and neonatal pathology in 100 %). Coincidentally, the tuberculosis process progression was diagnosed in 31.7 % of pregnant women and in 63.3 % of women in the postpartum period (the effectiveness of treatment for tuberculosis in the postpartum period was 27.3 %). It was also established that tuberculosis had a favorable course after pregnancy termination in the early stages in the overwhelming number of cases.

According to the scientific research of V. V. Harbuziuk (2019) [21], the incidence of preterm birth in women with tuberculosis is 63.1 %, which is significantly determined by the specific process activity and form (the risk of developing threatened premature birth was increased by 12.4 times in disseminated tuberculosis, by 7.2 times in fibrous-cavernous tuberculosis and by 4 times in focal tuberculosis) in 60.5 % of cases. These factors are accompanied by substantial changes in the hormonal function and microcirculation of the fetoplacental complex, persistence of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms in the parturient canal, an increase in immunodeficiency, a decrease in resistance to stress and an increase in anxiety.

Rohilla M. et al., 2016 [22] studying the course and treatment of MDR-TB in pregnant women also indicate insufficient global experience in the use of second-line anti-TB drugs in pregnant women, which have a significant teratogenic effect, greatly complicating this issue. However, on the other hand, it is impossible not to treat MDR-TB. These researchers presented 2 clinical cases from their own observations: in the first case, a pregnant woman received second-line anti-tuberculosis drugs throughout her pregnancy and in the second case a pregnant woman started treatment in the last trimester. Both women gave birth to healthy children. A 6-month follow-up of both mothers and newborns revealed no complications and no adverse reactions. The authors emphasized that the management of pregnant women with MDR-TB should be based on an interdisciplinary approach including a team of physicians such as a pulmonologist (tuberculosis specialist), obstetrician, neonatologist, and public health expert. It was recommended that AMBT should be postponed until the second trimester in such patients in order to prevent the teratogenic effects of anti-TB drugs (provided that a patient is HIV-negative or not in critical condition).

According to A. Dudnyk and O. Pavelchuk (2016) [23], it was established that pregnant women with MDR-TB exhibit a higher incidence of unfavorable treatment and delivery outcomes compared to pregnant women with drug-susceptible tuberculosis (control group). Despite the fact that 100 % of pregnant women with drug-susceptible tuberculosis recovered, in women with MDR-TB, the recovery and mortality rates were 40 % each. Twenty percent of women with MDR-TB had an abortion (10 % had a miscarriage and 10 % had a pregnancy termination for medical reasons). With higher incidence in pregnant women with MDR-TB, diagnosis of pregnancy complications (30 % vs. 6.6 %) and adverse reactions to anti-TB drugs (60 % vs. 33.3 %) were observed. The situation being what it is, 60 % patients with MDR-TB who received second-line anti-TB drugs gave birth to healthy children, 10 % had a newborn with low birth weight and 10 % of infants were tuberculosis/HIV co-infected.

Laniado-Laborin R. et al., 2018 [24] in their article also presented a clinical case of their own observation of MDR-TB course and treatment in a pregnant woman. The authors indicated that the woman completed a full-course of second-line AMBT and gave birth to a healthy child. Thus the treatment of MDR-TB in the pregnant woman was favorable for her and her newborn.

Prasad R. et al., 2015 [25] indicate that, given the teratogenicity of second-line anti-TB drugs in pregnant women with MDR-TB, it is necessary to consider all risks and benefits of the therapy. At the same time, researchers also emphasize that the MDR-TB treatment should begin with the 2nd trimester of pregnancy. The choice of treatment should be based mainly on the MDR-TB severity, and termination of pregnancy should be performed if there is a risk to mother's life. Medical indications for termination of pregnancy are up to 20 weeks due to the possible serious risks for both a mother and fetus.

According to the latest WHO recommendation (2019) [1], such anti-TB drugs as amikacin, streptomycin, prothionamide and ethionamide are contraindicated during pregnancy. Information on the safety of bedaquiline and delamanid during pregnancy and breastfeeding is scarce. Therefore, in these cases, WHO recommends to carefully record the results of treatment, pregnancy and postpartum period while administering bedaquiline and delamanid. Congenital anomalies should be documented to assist in further recommendations for MDR-TB treatment during pregnancy.

## Discussion

1. In pregnant women, incidence of extrapulmonary and pulmonary forms of tuberculosis is almost the same.

2. Chest X-ray examination in pregnant women should not be avoided, since the radiation risk for the fetus is insignificant when the abdominal cavity shielding.

3. In women with tuberculosis, childbirth occurs on average at the 38th week of pregnancy, and premature labor is associated with tuberculosis progression.

4. In pregnant women with tuberculosis, the incidence of chorioamnionitis, gestosis, premature birth, anemia, pneumonia, maternal and perinatal mortality is higher than in pregnant women without tuberculosis.

5. Newborns have an increased risk of premature birth, congenital tuberculosis, intrauterine growth retardation, congenital abnormalities, and distress syndrome.

6. A high frequency of these risks in pregnant women and newborns largely depends on tuberculosis progression, chemoresistance of mycobacterium tuberculosis and the adequacy of anti-mycobacterial therapy.

7. Untreated chemoresistant tuberculosis is associated with higher maternal mortality, an increased risk of vertical transmission of tuberculosis, spontaneous miscarriage, intrauterine growth restriction, premature birth, increased neonatal mortality.

8. Breastfeeding is possible if there is a sputum culture conversion in mother. The risk of toxic reactions to anti-tuberculosis drugs in breastfed infants is low and may be minimized if a mother with tuberculosis takes medications immediately after breastfeeding.

9. Medical indications for artificial termination of pregnancy at 12–22 weeks' gestation are severe forms of tuberculosis: disseminated, progressive, chemoresistant, with severe complications.

## Conclusions

Considering the analysis of the literature, all pregnant women should be prescribed treatment for chemoresistant tuberculosis with second-line anti-tuberculosis drugs based on the drug sensitivity test starting from the second trimester (if a patient is HIV-negative or not in a critical state) with the exception of drugs such as amikacin, streptomycin, prothionamide and ethionamide. A timely and adequate anti-mycobacterial therapy is the key to successful pregnancy outcome. Pregnancy follow-up among women with chemoresistant tuberculosis should be based on an interdisciplinary approach including a team of physicians such as a tuberculosis specialist, obstetrician, neonatologist, and public health expert.

**Prospects for further research.** To present clinical cases of own observations of pregnancy course in women with CR-TB.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 02.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.07.2019

### Information about authors:

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

ORCID ID: 0000-0003-2252-9063

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Відомості про авторів:

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

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

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

Шальмин А. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**References**

- [1] World Health Organization (2019). *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva.
- [2] Raznatovskaya, E. N., & Khudyakov, G. V. (2017). Assessment of palliative patients with chemoresistance pulmonary tuberculosis life quality in the conditions of specialized hospital at the corrective labour colony. *Zaporozhye medical journal*, 19, 3(102), 358–362. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100936 [in Ukrainian].
- [3] 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 [in Ukrainian].
- [4] Knight, M., Kurinczuk, J. J., Nelson-Piercy, C., Spark, P., & Brocklehurst, P. (2009). Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*, 116, 584–588. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02097.x
- [5] Chopra, S., Siwatch, S., Aggarwal, N., Sikka, P., & Suri, V. (2017). Pregnancy outcomes in women with tuberculosis: a 10-year experience from an Indian tertiary care hospital. *Tropical Doctor*, 47(2), 104. doi: 10.1177/0049475516665765
- [6] El-Messidi, A., Czuzoj-Shulman, N., Spence, A. R., & Abenheim, H. A. (2016). Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7,8 million births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 797–799. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.009
- [7] Jana, N., Barik, S., Arora, N., & Kumarendu Singh, A. (2012). Tuberculosis in pregnancy: The challenges for South Asian countries. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38(9), 1125–1136. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01856.x
- [8] Mathad, J. S. & Gupta, A. (2012). Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps. *Clin Infect Dis*, 55(11), 1532–1549. doi: 10.1093/cid/cis732
- [9] Sugarman, J., Colvin, Ch., Moran, A. C., & Oxlade, O. (2014). Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*, 2(12), e710–716. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70330-4
- [10] Palacios, E., Dallman, R., Muñoz, M., Hurtado, R., Chalco, K., Guerra, D., Mestanza, L., et al. (2009). Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: Treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 48(10), 1413–1419. doi: 10.1086/598191
- [11] UNICEF. India statistics. [Cited 27 Jul 2010.]. Retrieved from [http://www.unicef.org/infobycountry/india\\_statistics.html](http://www.unicef.org/infobycountry/india_statistics.html).
- [12] Harbuziuk, V. V., & Polova, S. P. (2016). Vahitnist i tuberkuloz: perspektyvy naukovooho poshuku [Pregnancy and tuberculosis: prospects for scientific research]. *Vrachebnoe delo*, 3–4(1138), 39–44. [in Ukrainian].
- [13] Harbuziuk, V. V., & Polova, S. P. (2014). Patomorfologichna diahnozytyka peredchasnykh polohiv u zhinok, khvorykh na tuberkuloz lehen [Pathomorphological diagnostics of preterm labor in women with pulmonary tuberculosis]. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekologhiia*, 462(2), 69–71. [in Ukrainian].
- [14] Ünlü, M., Çimen, P., Ari, G., & Şevket Dereli, M. (2015). A Successfully Treated Severe Case of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis During Pregnancy. *Respiratory Case Reports*, 4(1), 67–71.
- [15] Tabarsi, P., Moradi, A., Baghaei, P., Marjani, M., Shamaei, M., Mansouri, N., et al. (2011). Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 15(4), 547–550. doi: 10.5588/ijtld.10.0140
- [16] Deependra Kumar Rai. (2016). Tuberculosis in pregnancy. *Eastern J Medical Sciences*, 1(2), 42–45.
- [17] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro realizatsiiu statti 281 Cyvilnoho kodeksu Ukrainy» vid 15 liutoho 2006 r. №144. [Cabinet of Ministers of Ukraine Resolution On the implementation of Article 281 of the Civil Code of Ukraine from February 15, 2006 No. 144]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [18] Hurskyi, O. S., & Polyova, S. P. (2013). Pereryvannia vahitnosti u zhinok, khvorykh na tuberkuloz lehen [Therapeutic abortion in women with pulmonary tuberculosis]. *Dosiahennia biolohii ta medytsyny*, 1(21) 34–36. [in Ukrainian].
- [19] Polova, S. P., & Harbuziuk, V. V. (2013). Struktura matkovo-platsentarnoi dilianky pry peredchasnykh polohakh u vahitnykh, khvorykh na tuberkuloz [Structure of the uterus-placental area at preterm birth in pregnant women with tuberculosis]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 17(4), 103–105. [in Ukrainian].
- [20] Yakovleva, A. A., Mordyk, A. V., Zhukova, N. V., Antropova, V. V., & Nikolaeva, I. I. (2012). Analiz techeniya i ishodov tuberkuleza i beremennosti pri ikh sochetanii u pacientok reproduktivnogo vozrasta [Analyses of pregnancy with tuberculosis course and outcomes in reproductive age patients]. *Sibirskoe medicinskoie obozrenie* Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-techeniya-i-ishodov-tuberkuleza-i-beremennosti-pri-ih-sochetanii-u-patsientok-reproduktivnogo-vozrasta> [in Russian].
- [21] Harbuziuk, V. V. (2019). *Obruntuvannia profilaktyky ta likuvalnoi taktyky pry peredchasnykh polohakh u zhinok, khvorykh na tuberkuloz lehen [Substantiation of prophylaxis and curative tactics during preterm labor in women with pulmonary tuberculosis]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [22] Rohilla, M., Joshi, B., Jain, V., Kalra, J., & Prasad, G. R. V. (2016). Multidrug-Resistant Tuberculosis during Pregnancy: Two Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. doi: 10.1155/2016/1536281
- [23] Dudnyk, A., & Pavel'chuk, O. (2016). Multidrug-resistant tuberculosis in pregnant women: Treatment and birth outcomes. *European Respiratory Journal*, 48. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1912
- [24] Laniado-Laborín, R., Carrera-López, K., & Hernández-Pérez, A. (2018). Unexpected Pregnancy during Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Turk Thorac J*, 19. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.17062
- [25] Prasad, R., Gupta, N., Singh, A., & Gupta, P. (2015). Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis (M/XDR-TB): management in special situations. *International J of Medical Science and Public Health*, 4(12), 1626–1633.

## Current course of measles in adults (a literature review)

Yu. Yu. Riabokon\*<sup>1,A,E,F</sup>, S. O. Bilokobyla<sup>1,2,B,D</sup>, O. V. Riabokon<sup>1,B,C,D</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Motor Sich JSC Therapeutic and Health Improving Centre, Zaporizhzhia, 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

Measles is a highly contagious acute infectious disease of viral etiology. Thanks to the widespread use of measles vaccine in the European Region in the early 2000s, WHO set a goal to achieve measles elimination. An essential feature of measles during the period of elimination was the predominance of cases among adults.

**The purpose of the work** is to analyze the literature data on the peculiarities of the current course of measles in adults.

According to the WHO, in 2017–2018 in Europe, including Ukraine, there was a significant increase in the number of people with measles. The rise in the incidence of measles in modern conditions is characterized by a change in the genotypes of circulating viruses. The data of modern medical literature show that a significant feature of measles outbreaks in recent years is the predominance of cases among adults, the incidence of measles among medical workers who were vaccinated against measles. The clinical picture of measles in adults remains typical; however, unlike measles in children, it is characterized by a greater incidence of complications.

The development of pneumonia and encephalitis is the most severe and life-threatening. Pneumonia is a frequent complication of measles in adults over 20 years of age, the incidence of which in adults, according to different studies, ranges from 14 to 66 %, but the most patients need oxygen therapy. The risk of measles encephalitis occurs during the rash onset and mortality rate depends on the age of patients in this complication: 25 % in adults versus 5 % in children. In adult patients with measles, liver damage is recorded much more often than in children, with the prevalence of cytolytic syndrome, sometimes with the development of jaundice, but is characterized by a benign clinical course. In the literature, there are reports of enteritis and pancreatitis development in patients with measles. Data on the course of measles in pregnant women warrant special attention due to such adverse effects as abortions, premature births, and stillbirths. Measles is a controlled infection, therefore vaccination, including adults, is the main focus in the fight against this disease.

**Conclusions.** In modern conditions, there is a high incidence of measles in adults, primarily due to the low level of community immunity. The prevalence of adults among measles patients is an important feature of this infection outbreak in recent years. The clinical picture of measles in adults retains typical symptoms, but the course is characterized by a high risk of a wide range of complications, the most severe of which are pneumonia and measles encephalitis. It is possible to achieve success in the fight against measles through the effective vaccination coverage.

### Key words:

measles, diagnosis, complications.

Zaporozhye  
medical journal

2019; 21 (5), 697–701

### DOI:

10.14739/2310-1210.  
2019.5.179480

### \*E-mail:

RyabokonZSMU@  
gmail.com

## Сучасний перебіг кору в дорослих (огляд літератури)

Ю. Ю. Рябоконт, С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт

Кір – висококонтагіозне гостре інфекційне захворювання вірусної етіології. Завдяки широкому застосуванню вакцинації проти кору в Європейському регіоні на початку 2000-х років ВООЗ поставила за мету елімінацію кору, тобто припинення місцевої циркуляції вірусу. Суттєвою особливістю кору в період її елімінації стало переважання дорослих серед тих, хто захворів.

**Мета роботи** – проаналізувати літературні дані щодо особливостей сучасного перебігу кору в дорослих.

За даними ВООЗ, у 2017–2018 роках у країнах Європи, зокрема в Україні, відзначено істотне зростання хворих на кір. Підйом захворюваності на кір у сучасних умовах характеризується зміною генотипів вірусів, які циркулюють. Дані сучасної фахової наукової літератури показують, що суттєвою особливістю спалахів кору в останні роки є переважання серед хворих дорослих, зокрема і медичних працівників, які щеплені проти кору. Клінічна картина кору в дорослих залишається типовою, але, на відміну від кору у дітей, вирізняється більшою частотою розвитку специфічних ускладнень.

Найтяжчим і загрозливим для життя пацієнтів ускладненням є розвиток пневмонії та енцефаліту. Пневмонія – часте ускладнення кору в дорослих, які старші за 20 років, частота розвитку в дорослих, за даними різних дослідників, коливається від 14 до 66 %, однак більшість пацієнтів потребують проведення оксигенотерапії. Ризик виникнення корового енцефаліту виникає в період появи висипу, при розвитку цього ускладнення летальність має залежність від віку хворого: 25 % у дорослих проти 5 % у дітей. У дорослих значно частіше, ніж у дітей, реєструють ураження печінки з переважанням цитолітичного синдрому, іноді навіть із появою жовтяниці, але характеризується доброякісним перебігом. Є також повідомлення про розвиток ентериту, панкреатиту у хворих на кір. Заслужують на особливу увагу дані щодо перебігу кору у вагітних: зафіксовані такі несприятливі наслідки, як аборт, передчасні пологи та мертвонародження. Кір – керована інфекція, тому головним напрямом боротьби з цією недугою є вакцинація, зокрема й дорослого населення.

**Висновки.** У сучасних умовах високий рівень захворюваності на кір у дорослих передусім пов'язаний із низьким рівнем популяційного імунітету. Переважання дорослих серед хворих на кір є суттєвою особливістю спалаху цієї інфекції в останні роки. Клінічна картина кору в дорослих зберігає типові ознаки, але перебіг характеризується високим ризиком ускладнень та їхнім широким спектром, найтяжчими є пневмонія та коровий енцефаліт. Досягти успіхів у боротьбі з кором можливо за умови проведення ефективної вакцинації.

### Ключові слова:

кір, діагностика, ускладнення.

Запорізький  
медичний

журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 697–701

**Ключевые слова:**

корь, диагностика, осложнения.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 5(116). –  
С. 697–701**Современное течение кори у взрослых (обзор литературы)**

Ю. Ю. Рябоконе, С. А. Белокобыла, Е. Н. Рябоконе

Корь – высококонтагиозное острое инфекционное заболевание вирусной этиологии. Благодаря широкому применению вакцины против кори в Европейском регионе в начале 2000-х годов ВОЗ поставила цель достичь элиминации кори. Существенной особенностью кори в период элиминации стало преобладание взрослых среди заболевших.

**Цель работы** – проанализировать литературные данные об особенностях современного течения кори у взрослых.

По данным ВОЗ, в 2017–2018 годах в странах Европы, в том числе и в Украине, отмечено значительное увеличение числа больных корью. Подъем заболеваемости корью в современных условиях характеризуется изменением генотипов циркулирующих вирусов. Данные современной медицинской литературы показывают: существенной особенностью вспышек кори в последние годы является преобладание взрослых среди заболевших, отмечается заболеваемость медицинских работников, которые привиты против кори. Клиническая картина кори у взрослых остается типичной, однако, в отличие от кори у детей, имеет большую частоту развития осложнений. Наиболее тяжелым и угрожающим жизни пациентов осложнением является развитие пневмонии и энцефалита. Пневмония является частым осложнением кори у взрослых старше 20 лет, частота развития которой у взрослых, по данным разных исследований, колеблется от 14 до 66 %, однако большинство пациентов нуждаются в проведении оксигенотерапии. Риск возникновения коревого энцефалита возникает в период появления сыпи, при развитии данного осложнения летальность зависит от возраста пациентов: 25 % у взрослых против 5 % у детей. У взрослых значительно чаще, чем у детей, регистрируют поражение печени с превалированием цитолитического синдрома, иногда с развитием желтухи, однако характеризуется доброкачественным течением. В литературе есть сообщения о развитии энтерита, панкреатита у больных корью. Особого внимания заслуживают данные о течении кори у беременных, при котором зафиксированы такие неблагоприятные последствия, как аборт, преждевременные роды, мертворождения. Корь является управляемой инфекцией, поэтому главным направлением в борьбе с этим заболеванием является вакцинация, в частности, взрослого населения.

**Выводы.** В современных условиях высокий уровень заболеваемости корью взрослых связан с низким уровнем популяционного иммунитета. Преобладание взрослых среди заболевших корью – существенная особенность вспышки этой инфекции в последние годы. Клиническая картина кори у взрослых сохраняет типичные признаки, однако течение характеризуется высоким риском осложнений и широким их спектром, из которых наиболее тяжелыми являются пневмония и коревой энцефалит. Достичь успехов в борьбе с корью можно при условии проведения эффективной вакцинации.

Measles is a highly contagious infection of viral etiology with a significant risk of developing severe complications. Prior to the mandatory immunization, measles was exclusively a childhood infection and fatal cases of this infection were recorded between 5 million to 8 million in the world annually. The period before the start of the vaccination was characterized by the rise and fall of morbidity, high mortality, a higher proportion of infected children, cyclical changes in the annual dynamics. The development of specific immune prophylaxis of measles and its widespread introduction since 1967 allowed to reduce the incidence by 50 times and mortality rate by 2 times, however, the main determinants of the epidemic process remained [1,2].

Due to the widespread use of measles vaccine in the European region in the early 2000s, the WHO launched a global immunization campaign against measles aiming for a reduction in the local circulation of measles virus eliminating it by 2010 [3]. The elimination period was characterized by a further decrease in measles and variations of the main determinants of the epidemic process. During this period, due to the stable high collective immunity, quantitative changes in the parameters of the epidemic process transformed into qualitative. First of all, measles has been stopped considering as a childhood infection, epidemic centers have become predominant with isolated cases, seasonal factors have almost ceased to influence the epidemic process manifestation in the annual dynamics [2,4].

**Aim**

The purpose of the work is to analyze the literature data on the peculiarities of the modern course of measles in adults.

Despite some progress in addressing the issue of the measles elimination in the European region, in particular in Ukraine, the epidemic process remains rather intense, which does not allow the elimination of this infection [5]. Cyclical epidemic and local measles outbreaks suggest the accumulation of susceptible individuals as a consequence of immune prophylaxis defects in the previous years resulting in a decrease in postvaccinal immunity. In recent years, there have been several epidemic outbreaks of measles, in particular, 2005–2006, 2012–2014, 2017–2018 years. Serological studies in Ukraine regarding the definition of the most vulnerable adults among the population made it possible to allocate patients from 16 to 30 years, since only 78.1 % of the examined persons had immunity against measles, which coincided with the high percentage of this age group among patients with measles [6].

Due to the high contagiousness of measles, the level of collective immunity should be very high due to vaccination coverage of  $\geq 95$  % of the population. This will provide a sufficient level of community immunity to stop the circulation of endemic viruses and prevent their recurrence in case of spreading [5]. Taking into account the official definition of the term “elimination” [7] for verifying the measles elimination in the European Region, WHO is invited to apply the following criteria:

- the absence of endemic measles and rubella cases in all Member States for a period of at least 36 months from the last known case, due to complete interruption of endemic virus transmission;
- the presence of high-quality surveillance system that is sensitive and specific enough to detect, confirm and classify all suspected cases;
- genotyping evidence that supports the interruption of endemic transmission.

For timely diagnosis of measles, suspicious clinical cases with symptoms that meet the criteria for clinical diagnosis of measles should be considered: fever, maculo-papular rash, cough, drowsiness, conjunctivitis. All suspected cases have to be investigated and classified based on clinical, laboratory and epidemiological data as one of the following [8]:

- laboratory confirmed case of measles: a suspected case which meets the laboratory criteria for measles case confirmation;

- epidemiologically confirmed case of measles: a suspected case which has not been adequately tested by laboratory and which was in contact with a laboratory-confirmed measles case 7–18 days before the onset of rash;

- clinically compatible case of measles: a suspected case which has not been adequately tested by laboratory and has not been epidemiologically linked to a confirmed measles case.

In Ukraine, the system of laboratory confirmation of measles cases was introduced in 2005. Patients with suspected measles were laboratory confirmed in 76.9 % of cases during the epidemic threshold increase in 2006. Epidemiological surveillance of this infection continues with the increase in the measles incidence. Reducing this indicator against the backdrop of 100 % laboratory confirmation of measles cases will be considered effective [9].

According to the WHO, in 2017–2018 in Europe, in particular in Ukraine, there was a significant increase in measles patients. The increase in measles morbidity in modern conditions is characterized by a change in the genotypes of circulating viruses with the predominance of the B3, D8 and D9 genotypes, in contrast to the predominance of the genotype D6 in the early 2000's [10, 11]. It should be noted that the genotype B3 is imported into European countries from Africa, located to the south of the Sahara, where its circulation is endemic. Thus, since 2016, in Belgium, France, Italy, Romania, Bulgaria, Portugal, and the United Kingdom along with the circulation of the D8 genotype, a significant number of patients with the B3 genotype of measles virus have been identified [12, 13]. From 2005–2006, in Europe, there were also sporadic cases of measles due to another imported virus D4 genotype. This genotype is endemic for India, Eastern and Southern Africa, and the Middle East [14]. The effectiveness of post-vaccinal immunity against measles in relation to the level of viruses with different genotypes neutralization by post-vaccine antibody response is still an open question [4, 15].

An important feature of the measles outbreaks in recent years is the prevalence among adult patients in the typical clinical picture of measles. In Germany, a percentage of adult patients with measles was 52 % [16], in Italy, 73% of measles patients were older than 15 years [17], in Belgium, 50 % of patients were over 15 years old [18]. The predominance of adults among patients with measles is noted not only in European countries. Thus, in Sri Lanka, the proportion of patients between 12 and 29 years old was 73.3 % [19], and in Japan, older adults aged 15 to 29 years accounted for 45 % [20] of the total number of patients with measles. In addition, a large number of nosocomial transmission of infection was noted among healthcare workers, especially in those cases when measles patients came to hospitals in the prodromal period of the disease, as well as in cases of severe complications with an atypical course [12, 17]. Analyzing cases of measles in healthcare

workers, it was found that cases of measles also occurred in previously vaccinated individuals [21].

Statistical data on the incidence of measles in different age groups of patients varies in different studies, which is probably due to the analysis of hospitalized patients. At the same time, indications for hospitalization vary around the world. However, almost all studies demonstrate the dependence of complications frequency and their spectrum on patients' age. Children of the first year of life and adults often have a complicated course of the disease [10, 18]. In Ukraine [10], during the outbreak of measles in 2017–2018, the incidence of severe cases among hospitalized children of the first year of life was 16,7 %, at the age of 1–2 years it was 23.1 %, at the age of 2–5 years – 17.8 %, it was the lowest in the age group of 6–11 years, and the highest it was in the age group of children older than 12 years – 21.3 %. It should be noted that 82.9 % of complications in children were associated with respiratory system [10].

To date, mechanisms of the complications development in patients with measles are studied. The risk for the development of measles complications correlates with the immunosuppression severity, which develops in patients with measles. However, measles is paradoxically associated with the induction of a strong virus-induced specific immunity which is life-long [22]. Mechanisms of immunosuppression remain insufficiently cleared. A suppression of hemopoiesis, violations of lymphocytes proliferation and immunological memory, destruction of the epithelial barrier, etc. are considered by researchers among key links [22–25].

Pneumonia is one of the frequent and severe complications of measles with the rate of development, according to various authors, varying from 14 to 66 % [18, 26, 27]. The literature suggests that pneumonia is a frequent complication of measles in adults older than 20 years, but the frequency of pneumonia in adult patients with measles varies according to different researchers. At sporadic incidence of measles, the authors recorded a high incidence of cases – 57.1 % (8 out of 14) with the development of pneumonia in adults with measles [28]. During the outbreak of measles, Spanish researchers diagnosed pneumonia in 15.3 % of patients [29], Italian authors – in 26 % of patients [30], and French researchers reported the development of pneumonia in 20.6 % of hospitalized adults, the proportion of pneumonia cases increased with age, reaching 28.8 % in adults over 30 years of age [31]. In another French study [32], the development of pneumonia was noted in 31% of adult patients with measles, 72 % of whom needed oxygen therapy. In Ukraine, in 2017–2018, the analysis of measles complications in the military showed the development of pneumonia in 20 % of cases, while in the cohort study patients with measles had a mild-to-moderate course [14]. All while, the researchers noted that pneumonia was suspected in these patients with measles based on the presence of decreased breath sounds in the lower lung fields in the absence of wheezing, and confirmation of it required not only a chest X-ray examination in a number of cases, but also a computer tomography [14]. At the same time, the frequency of pneumonia in children was 4.5 % during the period of measles outbreak in 2017–2018, while the vast majority of these children was over 12 years old [10].

Measles encephalitis is primary and occurs during the period of rash in 1–3 per 1000 infected persons. The

pathogenetic mechanisms of this complication development have not been fully understood, but onset at the early phase suggested a primary viral invasion of neurological cells, which was confirmed by detection of measles virus RNA in the cerebrospinal fluid followed by chemokine induction and lymphocytic infiltration [33]. The mortality rate reaches 15 % in measles encephalitis and is dependent on patients' age: measles encephalitis-associated mortality is 5 % in children and 25 % in adults. One in four patients endures severe postencephalitic neurological damage [33].

The liver involvement in measles is most common among children older than 15 years of age and adults. In the examination of 140 patients with measles, the development of hepatitis manifested by a cytolytic syndrome without clinical symptoms was observed only in 1.4 % of patients aged 15 and 17 years [10]. In modern scientific literature there is little information about the liver damage in adults with measles, but they all indicate a high incidence of hepatitis in adult measles patients [14,34–36]. Analysis of the course of measles in 65 adults in the 1980s allowed the authors to show the dependence of hepatitis frequency on the disease severity [35]. In the 1990s, Mexican researchers analyzing the course of measles in 201 adults recorded hepatitis in 45 % of patients [36]. In conditions of the current course of measles, the development of hepatitis in adult patients, most authors note much more often the liver damage [14,34]. In the work of French researchers [34], the analysis of measles course in 80 adult patients with a mean age of 30.1 years showed 81 % of hepatitis patients with ALT elevation and in some patients up to a significant level, namely 5 times more than normal in 22.2 % and 10 times more – in 6.2 % of patients. Development of hyperbilirubinemia was noted in 4 % of patients. However, there was no link between the hepatitis incidence and the severity of measles course or the development of bacterial complications in this work. Based on this, the authors considered the development of hepatitis in adult patients with measles as a manifestation of the disease, but not its complication [34]. In the study [14] included examinations of 30 soldiers with measles, a cytolytic syndrome was observed in 60 % of patients, while the severity of measles course was mild-to-moderate.

In the severe course of measles in adults, other gastrointestinal complications are recorded, so, enteritis occurs in 8 % of patients [14]. In the literature, there are a few reports of pancreatic lesion. According to [37], pancreatitis was observed in 1.1 % of patients, and according to [32] – in 2.5 % of adult patients with measles. There is report of Mexican scientists about gastrointestinal complication such as upper gastrointestinal bleeding in 13 % of measles patients [36].

Increasing the incidence of measles among adults leads to a more frequent occurrence of the disease in pregnant women. It is known that measles virus has no teratogenic effect, but measles in pregnant women increases the risk of premature birth and the development of complications [38]. Observations of recent years demonstrated spontaneous abortions or stillbirths in pregnant women with measles [20]. The analysis of the measles course in 4 pregnant women revealed hepatological complication in one case and pulmonary complications and premature births in the other patients [18]. Some authors also reported about complications in pregnant women with measles such as a

miscarriage, stillbirth, low birth weight, preterm birth prior to 37 weeks gestation [14].

Etiotropic treatment of measles is not developed. In the modern scientific literature, there are some reports about the efficacy of ribavirin and high doses of vitamin A in the treatment of patients with severe and complicated course of measles [39,40]. In a few reports about measles meningoencephalitis, researchers described an empirical use of acyclovir in the treatment of this severe complication, but this did not influence the disease outcome [10].

Measles is a managed infection, so vaccination coverage including the adult population (especially under the age of 30 years) is the most important in this disease control [41–43]. The WHO Strategic Advisory Group on Immunization, after a detailed analysis of scientific data on the biological and technical capabilities of measles elimination, concluded that global measles elimination is biologically justified and cost-effective. The measles should be eliminated by vaccination and integrated surveillance of fever and rash [41,42].

## Conclusions

1. In modern conditions, in the period of measles elimination in the European region, there is a high incidence of measles in adults due to the low level of community immunity and changes in virus strains currently circulating.
2. The prevalence of adults among measles patients is an important feature of this infection outbreak in recent years. The clinical picture of measles in adults retains typical signs, but the course is characterized by a high risk of a wide range of complications, the most severe of which are pneumonia and measles encephalitis.
3. It is possible to achieve success in the fight against measles through the effective vaccination coverage at least 95 % of the population including adults.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.01.2019  
Після доопрацювання / Revised: 12.02.2019  
Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

## Information about authors:

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

Bilokobyla S. O., MD, Infectious diseases specialist, Motor Sich JSC Therapeutic and Health Improving Centre, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

## Відомості про авторів:

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

Білокобила С. О., лікар-інфекціоніст Медико-санітарної частини АТ «Мотор Січ», асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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



## Сведения об авторах:

Рябокоть Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Белокобыла С. А., врач-инфекционист Медико-санитарной части АО «Мотор Сич», ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Рябокоть Е. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] World Health Organization (2011). Measles initiative partners gear up to tackle challenges ahead. *Global Immunization News*, 9, 4.
- [2] Tsvirkun, O. V., Gerasimova, A. G., Tikhonova, N. T., Turayeva, N. V., & Pimenova, A. S. (2012). Struktura zabolivshikh kor'yu v period e'liminatsii [The Structure of the Measles Cases in the Period of Elimination]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*, 2(63), 21–25. [in Russian]
- [3] WHO Regional Office for Europe (2003). Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen. Retrieved from [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/79022/E81567.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/79022/E81567.pdf)
- [4] Volianska, L. A. (2016). Epidemichni realii koru na Ternopilshchyni [Epidemic realities of measles in the Ternopil region]. *Aktual'naya infektologiya*, 2(11), 98–103. [in Ukrainian].
- [5] (2013). Report of the sixty-third session of the WHO Regional Committee for Europe. Çeşme Izmir, Turkey, 16–19 September 2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Retrieved from [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/234734/Report-of-the-sixty-third-session-of-the-WHO-Regional-Committee-for-Europe-w-pictures-Eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/234734/Report-of-the-sixty-third-session-of-the-WHO-Regional-Committee-for-Europe-w-pictures-Eng.pdf?ua=1)
- [6] Moiseieva, H. V., Zadorozhna, V. I., Demchysyna, I. V., & Novyk, L. V. (2010). Monitorinh populatsiinoho imunitetu proty koru naselennia Ukrainy [Monitoring of population's immunity is against measles of population in Ukraine]. *Infektsiini khvoroby*, 3, 10–15. [in Ukrainian].
- [7] World Health Organisation (2013). Framework for verifying elimination of measles and rubella. *Weekly epidemiological record*, 88(9), 89–98.
- [8] WHO Regional Office for Europe (2013). Surveillance guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region. Update December 2012. Retrieved from [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/79020/e93035-2013.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/e93035-2013.pdf)
- [9] Moiseieva, A. (2010). Kontseptsiia eliminatsii koru [The concept of elimination measles]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 21–24. [in Ukrainian].
- [10] Kramarov, S. O., Yevtushenko, V. V., Kovalyukh, I. Yu., Kaminska, T. M., & Golovach, O. V. (2018). Klinichna kartyna koru v ditei, hospitalizovanykh pid chas spalakhu 2017–2018 rr. [Clinical features of measles in children hospitalized during 2017–2018 outbreak]. *Aktualna infektologia*, 6(5), 240–245. doi: 10.22141/2312-413x.6.5.2018.146773
- [11] Rota, P. A., Brown, K., Mankertz, A., Santibanez, S., Shulga, S., Muller, C. P., et al. (2011). Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology. *The Journal Of Infectious Diseases*, 204(suppl\_1), S514–S523. doi: 10.1093/infdis/jir118
- [12] Grammens, T., Maes, V., Hutse, V., Laisnez, V., Schirvel, C., Trémérie, J., & Sabbe, M. (2016). Different measles outbreaks in Belgium, January to June 2016 – a challenge for public health. *Eurosurveillance*, 21(32). doi: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.32.30313
- [13] George, F., Valente, J., Augusto, G., Silva, A., Pereira, N., Fernandes, T., et al. (2017). Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017. *Eurosurveillance*, 22(23). doi: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.23.30548
- [14] Trykhib, V. I., Shchur, A. B., Hrushkevych, V. V., Hryshyn, O. S., Pavlovskaya, M. O., Musiienko, T. I., et al. (2018). Osoblyvosti klinichnykh proiaviv ta perebihu koru [Peculiarities of measles clinical manifestations and course]. *Aktualna infektologia*, 6(3), 141–152. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647 [in Ukrainian].
- [15] Kremer, J., Brown, K., Jin, L., Santibanez, S., Shulga, S., Aboudy, Y. B et al. (2008). High Genetic Diversity of Measles Virus, World Health Organization European Region, 2005–2006. *Emerging Infectious Diseases*, 14(1), 107–114. doi: 10.3201/eid1401.070778
- [16] Werber, D., Hoffmann, A., Santibanez, S., Mankertz, A., & Sagebiel, D. (2017). Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*, 22(34). doi: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.34.30599
- [17] Lancellata, L., Di Camillo, C., Vittucci, A., Boccuzzi, E., Bozzola, E., & Villani, A. (2017). Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 102. doi: 10.1186/s13052-017-0420-6
- [18] Grammens, T., Schirvel, C., Leenen, S., Shodu, N., Hutse, V., Mendes da Costa, E., & Sabbe, M. (2017). Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Eurosurveillance*, 22(17). doi: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.17.30524
- [19] Dahanayaka, N., Pahalagamage, S., Ganegama, R., Weerawansa, P., & Agampodi, S. (2015). The 2013 measles outbreak in Sri Lanka: experience from a rural district and implications for measles elimination goals. *Infectious Diseases of Poverty*, 4, 51. doi: 10.1186/s40249-015-0084-7
- [20] Yasunaga, H., Shi, Y., Takeuchi, M., Horiguchi, H., Hashimoto, H., Matsuda, S., & Ohe, K. (2010). Measles-related Hospitalizations and Complications in Japan, 2007–2008. *Internal Medicine*, 49(18), 1965–1970. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3843
- [21] Amendola, A., Bianchi, S., Frati, E., Ciceri, G., Faccini, M., Senatore, S., et al. (2017). Ongoing large measles outbreak with nosocomial transmission in Milan, northern Italy, March – August 2017. *Eurosurveillance*, 22(33). doi: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.33.30596
- [22] Laksono, B. M., de Vries, R. D., McQuaid, S., Duprex, W. P., & de Swart, R. L. (2016). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*, 8(8). doi: 10.3390/v8080210
- [23] Ludlow, M., McQuaid, S., Milner, D., de Swart, R., & Duprex, W. (2014). Pathological consequences of systemic measles virus infection. *The Journal of Pathology*, 235(2), 253–265. doi: 10.1002/path.4457
- [24] de Vries, R., & de Swart, R. (2014). Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game? *Plus Pathogens*, 10(12), e1004482. doi: 10.1371/journal.ppat.1004482
- [25] Laksono, B. M., Grosserichter-Wagener, C., de Vries, R. D., Langeveld, S. A. G., Brem, M. D., van Dongen, J. J. M., et al. (2018). In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *Journal of Virology*, 92(8), e00131-18. doi: 10.1128/jvi.00131-18
- [26] Ge, Y. L., Zhai, X. W., Zhu, Y. F., Wang, X. S., Xia, A. M., Li, Y. F., & Zeng, M. (2017). Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. *Chinese Medical Journal*, 130(11), 1320–1326. doi: 10.4103/0366-6999.206358
- [27] Xu, Z. W., Chen, Y. P., Yang, M. J., Li, W. C., Liu, Q., & Lin, J. (2014). The epidemiological and clinical characteristics of measles in Wenzhou, China, 2000–2010. *Epidemiology and Infection*, 142(1), 20–7. doi: 10.1017/S0950268813000411
- [28] Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amaraseena, P., & Chandrasena, T. (2017). Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC Research Notes*, 10, 38. doi: 10.1186/s13104-017-2374-6
- [29] Monfort, L., Muñoz, D., Trenchs, V., Hernández, S., García, J. J., Aguilar, C. A., et al. (2010). Measles outbreak in Barcelona. Clinical and epidemiological characteristics. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(2), 82–86. doi: 10.1016/j.eimc.2009.05.006
- [30] Bassetti, M., Schenone, E., Calzi, A., Camera, M., Valle, L., Ansaldo, F., et al. (2011). Measles outbreak in adults in Italy. *Infez Med.*, 19(1), 16–9.
- [31] Antona, D., Lévy-Bruhl, D., Baudon, C., Freymuth, F., Lamy, M., Maine, C., et al. (2013). Measles Elimination Efforts and 2008–2011 Outbreak, France. *Emerging Infectious Diseases*, 19(3), 357–364. doi: 10.3201/eid1903.121360
- [32] Caseris, M., Houhou, N., Longuet, P., Rioux, C., Lepeule, R., Choquet, C., et al. (2014). French 2010–2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), O242–O244. doi: 10.1111/1469-0691.12384
- [33] Fisher, D., Defres, S., & Solomon, T. (2015). Measles-induced encephalitis. *QJM*, 108(3), 177–182. doi: 10.1093/qjmed/hcu113
- [34] Dinh, A., Fleuret, V., & Hanslik, T. (2013). Liver involvement in adults with measles. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(12), e1243–e1244. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.014
- [35] Gavish, D., Kleinman, Y., Morag, A., & Chajek-Shaul, T. (1983) Hepatitis and Jaundice Associated With Measles in Young Adults: An Analysis of 65 Cases. *Arch Intern Med.*, 143(4), 674–677. doi: 10.1001/archinte.1983.00350040064008
- [36] Zhang, Z., Zhao, Y., Yang, L., Lu, C., Meng, Y., Guan, X., et al. (2016). Measles Outbreak among Previously Immunized Adult Healthcare Workers, China, 2015. *Canadian Journal Of Infectious Diseases And Medical Microbiology*, 2016, 1742530. doi: 10.1155/2016/1742530
- [37] Fusilli, G., & De Mitri, B. (2009). Acute Pancreatitis Associated With the Measles Virus. *Pancreas*, 38(4), 478–480. doi: 10.1097/mpa.0b013e31818a3947
- [38] Kramariiev, S. A. (2008). Kir (klinichna lektsiia) [Measles (clinical lecture)]. *Simeina medytsyna*, 4, 41–43. [in Ukrainian].
- [39] Bichon, A., Aubry, C., Benarous, L., Drouet, H., Zandotti, C., Parola, P., & Lagier, J. (2017). Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles. *Medicine (Baltimore)*, 96(50), e9154. doi: 10.1097/md.00000000000009154
- [40] Ortac Ersoy, E., Tanriover, M., Ocal, S., Ozisik, L., Inkaya, C., & Topeli, A. (2015). Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: role of ribavirin and high-dose vitamin A. *The Clinical Respiratory Journal*, 10(5), 673–675. doi: 10.1111/crj.12269
- [41] World Health Organisation (2011). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2011 – conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record*, 86(21), 205–220.
- [42] World Health Organisation (2013). Progress in global control and regional elimination of measles, 2000–2011. *Weekly epidemiological record*, 88(3), 29–36.
- [43] Shostakovych-Koretska, L. R., Mavrutenko, V. V., Cherhinets, A. V., Budaieva, I. V., Yakunina, O. M., & Chykarenko, Z. A. (2013). Kir (lektsiia, prodovzhennia) [Measles (lecture, continuing)]. *Medychni perspektivy*, XVIII (4), 4–15. [in Ukrainian].

## Омбудсмен із питань охорони здоров'я як фактор гарантування прав людини в умовах медичної реформи в Україні

Ю. О. Волошин<sup>1,А-Е</sup>, О. В. Марцеляк<sup>2,А-Е</sup>, А. О. Янчук<sup>3,А,Ф</sup>

<sup>1</sup>Національний авіаційний університет, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна, <sup>3</sup>МОЗ України, м. Київ

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

### Ключові слова:

права людини, охорона здоров'я, інновації та вдосконалення, омбудсмен.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 702–706

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179484

У статті розглядається необхідність запровадження посади омбудсмена з охорони здоров'я.

**Мета роботи** – дослідження національного законодавства, що регулює основні напрями реформи у сфері охорони здоров'я, щоб удосконалити конституційно-правовий механізм захисту прав людини в Україні та сприяти належному дотриманню прав громадян України у сфері охорони здоров'я.

**Матеріали та методи.** Застосували діалектичний метод, системний аналіз, структурно-функціональний і формально-юридичний методи.

**Результати.** Держава, гарантуючи соціальні права громадян, зокрема на охорону здоров'я, тим самим декларує, що стан соціальної безпеки стає можливим тільки за умови застосування механізмів правового регулювання. Визначили, що в багатьох країнах інститут омбудсмена став невіддільною частиною механізму державної влади. Цей інститут є доповненням наявних форм контролю та нагляду за дотриманням прав і свобод людини та громадянина. Запровадження інституту омбудсмена з охорони здоров'я в Україні посилює контроль за функціонуванням медичних установ і сприяло б поліпшенню медичного обслуговування населення.

**Висновки.** Запровадження спеціалізованого омбудсмена у сфері охорони здоров'я повинно сприяти комплексній реалізації медичної реформи в Україні, ефективному реагуванню на виявлені законодавчі прогалини при її впровадженні та сприятиме належному дотриманню прав громадян України у сфері охорони здоров'я.

### Ключевые слова:

права человека, здравоохранение, инновации и усовершенствования, омбудсмен.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 702–706

## Омбудсмен по вопросам здравоохранения как фактор гарантирования прав человека в условиях медицинской реформы в Украине

Ю. А. Волошин, О. В. Марцеляк, А. А. Янчук

В статье рассматривается необходимость введения должности омбудсмена по здравоохранению.

**Цель работы** – исследование национального законодательства, регулирующего основные направления реформы в сфере здравоохранения, чтобы усовершенствовать конституционно-правовой механизм защиты прав человека в Украине и способствовать надлежащему соблюдению прав граждан Украина в сфере здравоохранения.

**Материалы и методы.** Диалектический метод, системный анализ, структурно-функциональный и формально-юридический методы.

**Результаты.** Государство, гарантируя социальные права граждан, в том числе на здравоохранение, тем самым декларирует, что состояние социальной безопасности становится возможным только при условии применения механизмов правового регулирования. Определено, что во многих странах институт омбудсмена стал неотъемлемой частью механизма государственной власти. Этот институт является дополнением существующих форм контроля и надзора за соблюдением прав, свобод человека и гражданина. Введение института омбудсмена здравоохранения в Украине усилило бы контроль за функционированием медицинских учреждений и содействовало бы значительному улучшению медицинского обслуживания населения.

**Выводы.** Введение специализированного омбудсмена в сфере здравоохранения должно содействовать комплексной реализации медицинской реформы в Украине, эффективному реагированию на выявленные законодательные просчеты при ее внедрении и будет содействовать надлежащему соблюдению прав граждан Украины в сфере здравоохранения.

### Key words:

human rights, health care, innovation and improvement, ombudsman.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (5), 702–706

## Ombudsman on health protection as a factor of guarantee of human rights in conditions of medical reform in Ukraine

Yu. O. Voloshyn, O. V. Martseliak, A. O. Yanchuk

The article considers the need to introduce the post of health ombudsman.

**Aim.** To study national legislation regulating the main directions of health care reform in order to improve the constitutional and legal mechanism for the protection of human rights in Ukraine and to promote the proper observance of Ukrainian citizens rights in the field of health care.

**Methods:** dialectical method, system analysis, structural-functional and formal-legal method.

**Results.** The state, guaranteeing social rights of citizens, in particular on health care, thus declares that the state of social security becomes possible only if the mechanisms of legal regulation are applied. It is determined that in many countries, the ombudsman institution has become an integral part of the state power mechanism. This institution is an addition to existing forms of control and supervision of the observance of human and civil rights and freedoms. The introduction of the health ombudsman institution in Ukraine would increase the control over the functioning of medical institutions and significantly improve the medical care of the population.

**Conclusions.** The introduction of a specialized ombudsman in the field of health care would facilitate the comprehensive implementation of medical reform in Ukraine, effectively responding to detected legislative gaps in its implementation, and promote the proper observance of the rights of Ukrainian citizens in the field of health care.

Держава, гарантуючи соціальні права громадян, зокрема на охорону здоров'я, тим самим декларує, що стан соціальної безпеки стає можливим тільки за умови застосування механізмів правового регулювання. Передусім ідеться про соціальний захист населення та забезпечення прав пацієнтів. Проаналізували досвід зарубіжних країн щодо запровадження інституту медичного омбудсмена на прикладі Великобританії, США, Австрії. Визначено, що в багатьох країнах інститут омбудсмена став невіддільною частиною механізму державної влади. Цей інститут є доповненням наявних форм контролю та нагляду за дотриманням прав і свобод людини і громадянина. Автор вказує, що запровадження такого інституту посилює контроль за функціонуванням медичних установ, що сприяло б зменшенню кількості громадян на ці служби й поліпшенню медичного обслуговування населення. Узагальнено, що ініціатива запровадження спеціалізованого омбудсмена у сфері охорони здоров'я ставить за мету створення комплексного підходу реалізації медичної реформи в Україні, ефективного реагування на виявлені законодавчі прогалини в її регулюванні та проблеми, котрі виникатимуть при її здійсненні на практиці, що сприятиме належному дотриманню прав громадян України у сфері охорони здоров'я.

Становлення України як демократичної, правової, соціальної держави залежить від багатьох чинників, одним із головних є досконалий механізм забезпечення громадянам країни їхніх прав і свобод. Без чітко визначених елементів та їх законодавчого врегулювання проголошені права, свободи втрачають сенс. Отже, тенденцією конституційно-правового розвитку сучасної Української держави в цьому плані є дальший процес визнання міжнародних стандартів у галузі прав людини, удосконалення національного законодавства у цій сфері, вироблення ефективних правових гарантій реалізації, охорони та захисту прав, свобод людини і громадянина. Сучасний етап національного державотворення характеризується низкою розпочатих реформ – пенсійної, освітньої, судової, децентралізації влади, діяльності правоохоронних органів, медичної тощо, які теж спрямовані на підвищення ефективності забезпечення прав людини, наповнення їх реальним змістом і позбавлення декларативності. Дослідженням цього аспекту вітчизняних реформ в українській правовій науці займалися М. О. Баймуратов, О. М. Бандурка, М. М. Воронов, С. М. Гусаров, А. Р. Крусян, П. Б. Стецюк, В. О. Сєрьогін, С. Г. Сєрьогіна, В. М. Шаповал і ряд інших вчених-правників. Але питання реформування конституційно-правового механізму захисту прав людини з урахуванням розпочатої у країні медичної реформи залишається недослідженим.

## Мета роботи

Аналіз національного законодавства, що регулює основні напрями реформи у сфері охорони здоров'я, для удосконалення конституційно-правового механізму захисту прав людини в Україні та сприяння належному дотриманню прав громадян України у сфері охорони здоров'я.

## Матеріали і методи дослідження

Діалектичний метод дав змогу розкрити сутність і шляхи вдосконалення медичної реформи. Системний аналіз, який базується на принципах єдності логічного й історичного, дав можливість дійти висновку стосовно того, що запровадження Уповноваженого з питань охорони здоров'я в Україні надасть змогу виявити певні законодавчі прогалини в національному законодавстві та здійснювати нагляд за усуненням цих проблем. З використанням структурно-функціонального та формально-юридичного методів дослідження проаналізовано національне законодавство та міжнародні стандарти у сфері медицини та визначено роль омбудсмена як головної фігури у гарантуванні прав людини в умовах медичної реформи.

## Результати

Українське суспільство дещо насторожено ставиться до розпочатої медичної реформи, що має на миті удосконалити надання медичних послуг населенню України, та до запровадження програми державних гарантій медичного обслуговування населення (програма медичних гарантій). Завдяки цій реформі, по-перше, повинна посилитись якість профілактики та ефективність медичного обслуговування громадян, по-друге, буде відбуватися фінансування потреб пацієнтів замість фінансування ліжко-місць, і здійсниться перехід на принцип «гроші ходять за пацієнтом», по-третє, буде забезпечено перехід на міжнародні стандарти, запроваджено інститут сімейних лікарів, по-четверте, повинна підвищитись упорядкованість, цілеспрямованість діяльності вітчизняних медичних закладів, їх автономізація, по-п'яте, запроваджена електронна система охорони здоров'я; по-шосте, повинні бути встановлені чіткі державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення. Інформаційно-телекомунікаційна система охорони здоров'я забезпечує автоматизацію ведення обліку медичних послуг та управління медичною інформацією шляхом створення, розміщення, оприлюднення та обміну інформацією, даними та документами в електронному вигляді, до складу такої системи входять центральна база даних та електронні медичні інформаційні

системи, між якими забезпечено автоматичний обмін інформацією, даними та документами через відкритий програмний інтерфейс (API).

Відповідно до Закону «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», держава повинна надавати повну оплату відповідно до тарифу коштом державного бюджету України надання громадянам, іноземцям, особам без громадянства, які постійно проживають на території України, та особам, яких визнано біженцями або особами, які потребують додаткового захисту, необхідних їм медичних послуг і лікарських засобів, що передбачені програмою медичних гарантій. Також варто відзначити, що держава коштом державного бюджету України може виконувати фінансове забезпечення програм громадського здоров'я, проведення медико-соціальної експертизи, діяльності, пов'язаної з проведенням судово-медичної та судово-психіатричної експертизи, та інших програм у галузі охорони здоров'я [1]. А органи місцевого самоврядування в межах своєї компетенції можуть фінансувати місцеві програми розвитку та підтримки комунальних закладів охорони здоров'я, підвищення оплати праці медичних працівників, а також місцеві програми надання населенню медичних послуг, інші програми в охороні здоров'я.

Закон закріплює права та обов'язки пацієнтів у сфері державних фінансових гарантій. Зокрема, відповідно до ст. 6 Закону «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» пацієнти мають право на:

1) отримання потрібних медичних послуг та лікарських засобів відповідної якості коштом державного бюджету України;

2) безоплатне одержання інформації від Уповноваженого органу або надавачів медичних послуг про програму медичних гарантій і надавачів медичних послуг за цією програмою, які можуть надати необхідну пацієнту медичну послугу;

3) спроможність обирати лікаря відповідно до законодавства;

4) надавати лікарям, третім особам права доступу до персональних даних та іншої інформації, що міститься в електронній системі охорони здоров'я за умови додержання такими особами вимог Закону України «Про захист персональних даних» [2];

5) оскарження рішень, дій чи бездіяльності надавачів медичних послуг або Уповноваженого органу та його територіальних органів в установленому законом порядку;

6) інші права, що передбачені законодавством.

При цьому пацієнти зобов'язані:

1) надавати відповідному надавачу медичних послуг достовірну інформацію та документи, котрі необхідні для отримання медичних послуг і лікарських засобів;

2) проходити профілактичні медичні огляди в порядку, що встановлений центральним органом виконавчої влади, котрий забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;

3) здійснювати медичні вказівки лікаря та дотримуватися відповідних правил внутрішнього розпорядку надавача медичних послуг;

4) виконувати інші вимоги, що передбачені законодавством [1].

Уперше ідею про запровадження омбудсмена з охорони здоров'я почали обговорювати у Великій Британії. Її підтримували майже сорок громадських організацій. У лютому 1972 р. міністр Великої Британії з питань соціального обслуговування сер Джозеф Кейт виступив перед Палатою громад із пропозицією негайно запровадити у країні інститут омбудсмена з питань охорони здоров'я, на якого покладалося б завдання вирішувати скарги громадян на службу національної охорони здоров'я. У 1973 р. цей інститут створили, і він функціонує нині у Великій Британії на рівні її частин: Англії, Уельсу, Шотландії.

Уповноважені з питань охорони здоров'я Великої Британії розглядають тільки ті скарги громадян, що спочатку подавалися на розгляд відповідним компетентним органам влади, але їхнє рішення не задовільнило скаржника. Предметом скарги можуть бути дії органів національної служби охорони здоров'я або вчинені від їхнього імені, в результаті яких громадянин зазнав несправедливості та порушення своїх права у сфері охорони здоров'я, як-от погане харчування, брутальність персоналу, недосконале медичне обладнання, незручний час приймання лікарями пацієнтів тощо. Питання діагностики, курсу лікування та клінічного обслуговування громадян без встановлення факту «поганого обслуговування», «поганого управління» не входять у компетенцію Уповноваженого. Омбудсмен із питань охорони здоров'я не розглядає також скарги на дії медиків-практиків, дантистів, окулістів, які уклали договір зі службою охорони здоров'я, але не є її службовцями. У Шотландії Уповноважений не розглядає ті скарги, що перебувають у межах юрисдикції комісії з медичного забезпечення.

Скарги Уповноваженому з питань охорони здоров'я подаються безпосередньо. За певних обставин (коли це може заподіяти шкоду суспільству, коли недоречно чекати, щоб скаржник спочатку звернувся до суду чи трибуналу) омбудсмен із питань охорони здоров'я має право розглядати справу за власною ініціативою.

Щороку омбудсмен готує доповідь про свою діяльність і подає її державному секретарю, який направляє її обом палатам парламенту країни. Уповноважений може в такому самому порядку подавати спеціальні доповіді [4].

Практика показала: запровадження у Великій Британії спеціалізованого омбудсмена у сфері охорони здоров'я посилює контроль за функціонуванням медичних закладів, що сприяло зменшенню скарг громадян на ці служби й поліпшенню медичного обслуговування населення.

Інститут омбудсмена, здійснюючи свої контрольні-наглядові та правозахисні повноваження, виконує роль балансу між суперечливими суспільними інтересами і не тільки пом'якшує суперечності між державними і громадянськими сферами, але й легітимізує державну владу, яка під впливом цього інституту стає чуйнішою до потреб і запитів членів суспільства [5].

У багатьох країнах інститут омбудсмена став невіддільною частиною механізму державної влади без порушення компетенції, наявних процедур організації роботи інших органів, інститутів, котрі забезпечують захист і поновлення порушених прав і свобод людини, без зміни функціонування їхньої діяльності [5].

Виходячи з такої правової природи цієї інституції, можемо говорити про запровадження посади спеціалізованого омбудсмена в Україні у сфері охорони здоров'я. На наш погляд, ця інституція може функціонувати при Міністерстві охорони здоров'я чи Кабінеті Міністрів України. До кола її повноважень можуть належати питання:

- контроль за дотриманням державних програм медичних гарантій громадянам, іноземцям, особам без громадянства, які постійно проживають на території України, та особам, яких визнано біженцями або особами, які потребують додаткового захисту, їх повної оплати коштом державного бюджету України та недопущення їх звуження, крім випадків, що встановлені законом;

- контроль надання рівних державних гарантій для реалізації пацієнтами права на охорону здоров'я незалежно від віку, раси, кольору шкіри, політичних, релігійних та інших переконань, статі, етнічного та соціального походження, майнового стану, зареєстрованого місця проживання, за мовною ознакою тощо;

- контроль якості надання населенню України необхідних медичних послуг і лікарських засобів, що пов'язані з наданням:

- 1) екстреної медичної допомоги;
- 2) первинної медичної допомоги;
- 3) вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги;
- 4) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги;
- 5) паліативної медичної допомоги;
- 6) медичної реабілітації;
- 7) медичної допомоги дітям до 16 років;
- 8) медичної допомоги у зв'язку з вагітністю та пологами.

- контроль щодо універсальності та справедливості доступу населення України до необхідних медичних послуг і лікарських засобів за програмою медичних гарантій;

- цільове та раціональне використання коштів, що передбачені на фінансування надання медичних послуг і лікарських засобів за програмою медичних гарантій;

- укладання та якості виконання договорів про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій;

- реалізація пацієнтами свого права на вибір лікаря шляхом подання надавачу медичних послуг декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу;

- виконання надавачем медичних послуг обов'язку щодо інформування пацієнта про медичні послуги та лікарські засоби, які пацієнт може отримати в цього надавача за програмою медичних гарантій;

- встановлення та дотримання єдиних тарифів оплати надання медичних послуг, лікарських засобів, медичних виробів;

- дотримання порядку функціонування електронної системи охорони здоров'я та вимог доступу до даних про пацієнта, що містяться в електронній системі охорони здоров'я.

## Висновки

1. Запровадження Уповноваженого з питань охорони здоров'я з такими повноваженнями – необхідний

крок, без якого можлива загроза дискредитації та провалу медичної реформи в Україні. У цьому випадку на-вряд чи зможемо розраховувати на швидке та успішне її просування, і дуже важливо, що під час її здійснення не будуть порушуватися права громадян.

2. Наша ініціатива щодо спеціалізованого омбудсмена у сфері охорони здоров'я має на меті запровадження комплексного підходу реалізації медичної реформи в Україні, ефективного реагування на виявлені законодавчі прогалини в її регулюванні та проблеми, котрі траплятимуться під час її здійснення на практиці, що сприятиме належному дотриманню прав громадян України у сфері охорони здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень.** Механізми законодавчого забезпечення прав людини на життя та охорону здоров'я потребують удосконалення. Чинна нормативно-правова база не повною мірою відповідає потребам сьогодення. У процесі реформування системи охорони здоров'я необхідно використовувати засоби оптимізації медичного обслуговування, ресурсного забезпечення для ліквідування прогалин і впровадження спеціалізованого омбудсмена у сфері охорони здоров'я. Тому надалі варто в дослідженнях детальніше розкрити означені питання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 02.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.04.2019

## Відомості про авторів:

Волошин Ю. О., д-р юр. наук, професор, декан факультету міжнародних відносин Національного авіаційного університету, м. Київ, заслужений юрист України.

Марцеляк О. В., д-р юр. наук, професор, зав. каф. конституційного права юридичного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Янчук А. О., д-р юр. наук, професор, Державний секретар, Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ.

## Сведения об авторах:

Волошин Ю. А., д-р юр. наук, профессор, декан факультета международных отношений Национального авиационного университета, г. Киев, заслуженный юрист Украины.

Марцеляк О. В., д-р юр. наук, профессор, зав. каф. конституционного права юридического факультета Киевского национального университета имени Тараса Шевченко.

Янчук А. А., д-р юр. наук, профессор, Государственный секретарь, Министерство здравоохранения Украины, г. Киев.

## Information about authors:

Voloshyn Yu. O., PhD, DSc, Professor, Dean of the Faculty of International Relations, National Aviation University, Kyiv, Honored Lawyer of Ukraine.

Martseliak O.V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Constitutional Law, Faculty of Law, Taras Shevchenko Kyiv National University.

Yanchuk A. O., PhD, DSc, Professor, State Secretary of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 19.10.2017 р. №2168-VIII URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>

- [2] Закон України «Про захист персональних даних» від 30.01.2018 р. №2297-VI URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>
- [3] Исаков Н. В. Международно-правовая политика как средство формирования системы гарантий прав граждан и их реализации. *Современное право*. 2012. №6. С. 133–136.
- [4] Косинов С. А. Омбудсмен як інститут контролю за владою. *Теорія і практика правознавства*. 2015. Вип. 1(7). С. 12.
- [5] Марцеляк О. В. Місце освітнього омбудсмена в механізмі захисту прав людини в Україні. – 2018. URL.: [http://vjhr.sk/archive/2018\\_5/part\\_1/17.pdf](http://vjhr.sk/archive/2018_5/part_1/17.pdf)
- [6] O'Reilly E. Decision of the European Ombudsman on internal procedures for dealing with applications for public access to documents and requests for information. *The European Ombudsman*. – 2017. URL.: <https://www.ombudsman.europa.eu/en/publications>

### References

- [1] Закон України «Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannya naseleennia» vid 19.10.2017 r. №2168-VIII [Law of Ukraine «On the state financial guarantees of health care of the population» from October 19, 2017 №2168-VIII]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19> [in Ukrainian].
- [2] Закон України «Pro zakhyst personalnykh danykh» vid 30.01.2018 r. №2297-VI [Law of Ukraine «On the protection of personal data» from January 30, 2018 №2297-VI]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17> [in Ukrainian].
- [3] Isakov, N. (2012) Mezhdunarodno-pravovaya politika kak sredstvo formirovaniya sistemy garantij prav grazhdan i ikh realizacii [The International legal policy as means of formation of system of guarantees of the rights of citizens and their realization]. *Sovremennoye pravo*, 6, 133–136. [in Russian].
- [4] Kosinov, S. A. (2015) Ombudsmen yak instytut kontroliu za vladoiu [Ombudsman as the institution of power control]. *Teoriia i praktyka pravoznavstva*, 1(7), 12. [in Ukrainian].
- [5] Martseliak, O. V. (2018) Mistse osvitnoho ombudsmena v mekhanizmi zakhystu prav liudyny v Ukraini [The place of the educational ombudsman in the mechanism of human rights protection in Ukraine]. Retrieved from: [http://vjhr.sk/archive/2018\\_5/part\\_1/17.pdf](http://vjhr.sk/archive/2018_5/part_1/17.pdf) [in Ukrainian].
- [6] O'Reilly, E. (2017) Decision of the European Ombudsman on internal procedures for dealing with applications for public access to documents and requests for information. *The European Ombudsman*. Retrieved from <https://www.ombudsman.europa.eu/en/publications>