

Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 4(121), июль – август 2020 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 (Таллинн, 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 категории «А»,
в котором публикуются результаты
диссертаций на соискание учёных
степеней доктора философии,
доктора и кандидата наук.
Область знаний –
охрана здоровья (22);
специальности: медицина – 222,
педиатрия – 228, стоматология –
221, фармация, промышленная
фармация – 226
(приказ МОН Украины
№ 1301 от 15.10.2019 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 № 10 от 25.06.2020 г.
Подписан в печать
20.07.2020 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) 233-04-44.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 7/20.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 4 July – August 2020

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

© Запорожский медицинский журнал, 2020

Оригинальные исследования

Лоя Н. О., Корчинська О. О., Герзанич С. О., Гецько Н. В.

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D

Соломенчук Т. М., Бедзай А. О., Процько В. В., Луцька В. Л.

Ризики розвитку нестабільної стенокардії в жінок із фактором куріння

Галушко О. А., Тріщинська М. А., Вітюк А. Д.

Особливості проведення нейропротекторної терапії в жінок із гострим ішемічним інсультом

Цимбалюк В. І., Васильєва І. Г., Костюк М. Р., Чопик Н. Г., Галанта О. С., Цюбоко О. І., Олексенко Н. П., Дмитренко А. Б., Макарова Т. А., Сніцар Н. Д.

Аналіз асоціації поліморфних локусів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* із ризиком розвитку ішемічного та геморагічного інсультів

Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н.

Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа

Леженко Г. О., Погрібна А. О.

Роль гепсидину в патогенетичних механізмах розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, які мають гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Буднік Т. В., Квашніна Л. В.

Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи в дітей

Лішневська А. Г., Чемич М. Д.

Зміни клініко-біохімічних, імунологічних та інтегративних показників у хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від генотипу вірусу та ступеня активності

Лопушняк Л. Я., Хмара Т. В., Паліброда Н. М., Шостенко А. А., Бойчук О. М., Паламар А. О.

Фетальна топографія гілок шийного та грудного відділів блукаючих нервів

Петров В. Ф.

Фізикальна діагностика травм артерій у хворих різного віку

Хоменко І. П., Лурін І. А., Король С. О., Галушка А. М., Гребенніков К. О.

Травматологічна допомога та спеціалізоване лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки в системі медичного забезпечення операції Об'єднаних сил

Original research

440 Loia N. O., Korchynska O. O., Herzanich S. O., Hetzko N. V.

Characteristics of pregnancy and delivery in women with vitamin D deficiency

446 Solomenchuk T. M., Bedzai A. O., Protsko V. V., Lutska V. L.

Risks of developing unstable angina in female smokers

454 Halushko O. A., Trishchynska M. A., Vitiuk A. D.

Peculiarities of neuroprotective therapy in women with acute ischemic stroke

459 Tymbaliuk V. I., Vasylieva I. G., Kostiuk M. R., Chopyk N. G., Galanta O. S., Tsiubko O. I., Oleksenko N. P., Dmytrenko A. B., Makarova T. A., Snitzar N. D.

Analysis of association between *FGB*, *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes polymorphisms and ischemic and hemorrhagic stroke

468 Shavrin V. O., Avramenko Yu. M.

Immunohistochemical characteristics of MMP-9 and TIMP-1 markers expression in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2

473 Lezhenko H. O., Pogribna A. O.

The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system

479 Budnik T. V., Kvashnina L. V.

Comprehensive analysis of some risk factors in the formation of a recurrent course of urinary tract infection in children

485 Lishnevskaya A. H., Chemych M. D.

Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity

495 Lopushniak L. Ya., Khmara T. V., Palibroda N. M., Shostenko A. A., Boichuk O. M., Palamar A. O.

Fetal topography of branches of the cervical and thoracic divisions of the vagus nerves

502 Petrov V. F.

Physical diagnostics of arterial trauma in patients of various ages

509 Khomenko I. P., Lurin I. A., Korol S. O., Halushka A. M., Hrebennikov K. O.

Trauma care and specialized treatment of injured patients with gunshot fractures of the humerus in the medical support system for Joint Forces Operation

Оригинальные исследования

**Шаповал С. Д., Савон І. Л., Трибушний О. В.,
Максимова О. О., Софілканич М. М.**

Цитокіновий статус у хворих на сепсис

**Козідубова В. М., Долуда С. М., Гончаров В. Є.,
Баричева Е. М., Гурницький О. В., Щербань В. О.**

Психокорекція психічних і психопатологічних порушень при ревматичній патології

Мисула Ю. І., Венгер О. П., Сидлярук Н. І.

Клініко-психопатологічні особливості первинного епізоду біполярного афективного розладу

**Малахова С. М., Сиволап В. В.,
Потапенко М. С.**

Зміни кількісних та якісних показників крові у спортсменів, які розвивають якості швидкості, витривалості або сили

**Ісаєнко О. Ю., Коцар О. В., Рижкова Т. М.,
Бабич Є. М.**

Протимікробна активність структурно-метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853

Книш О. В., Мартинов А. В.

Безклітинні екстракти *Lactobacillus reuteri* проти антибіотикорезистентних бактерій

Обзоры

**Привалова А. О., Винниченко І. О., Гарбузова В. Ю.,
Винниченко О. І., Москаленко Ю. В.**

Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози (огляд літератури)

Коваль С. М., Юшко К. О., Снігурська І. О.

Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури)

Попко С. С., Євтушенко В. М., Сирцов В. К.

Вплив дихальних нейроендокриноцитів на гомеостаз легень

Клинический случай

**Кириченко А. Г., Огоренко В. В., Агафонов В. М.,
Дережа К. О., Залізник Т. О., Ніколаєнко Т. О.**

Сучасні принципи діагностики та лікування енцефалопатії Кінсбурна (клінічний випадок)

**Кавалерчик В., Колесник М., Вольке М., Штаудт А.,
Гагендорфф А.**

Фатальний інфаркт мозку та міокарда внаслідок емболії мобільного тромбу з атероми синотубулярного з'єднання аорти в 40-річної жінки

Original research

**515 Shapoval S. D., Savon I. L., Trybushnyi O. V.,
Maksymova O. O., Sofilkanych M. M.**

Cytokine status in patients with sepsis

**520 Kozidubova V. M., Doluda S. M., Honcharov V. Ye.,
Barycheva E. M., Hurnycky O. V., Shcherban V. O.**

Psychocorrection of psychic and psychopathological disorders in rheumatologic pathology

527 Mysula Yu. I., Venher O. P., Sydliaruk N. I.

Clinical and psychopathological features of first-episode bipolar affective disorder

**533 Malakhova S. M., Syvolap V. V.,
Potapenko M. S.**

Changes in the quantitative and qualitative indicators of blood in athletes training speed, endurance or strength performance

**540 Isaienko O. Yu., Kotsar O. V., Ryzhkova T. M.,
Babych Ye. M.**

Antimicrobial activity of structural-metabolic complexes of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* against *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853

547 Knysh O. V., Martynov A. V.

Lactobacillus reuteri cell-free extracts against antibiotic-resistant bacteria

Review

**554 Pryvalova A. O., Vynnychenko I. O., Harbuzova V. Yu.,
Vynnychenko O. I., Moskalenko Yu. V.**

The role of PIK3CA mutations in the development of breast cancer (a literature review)

561 Koval S. M., Yushko K. O., Snihurska I. O.

Gut microbiota and arterial hypertension (a literature review)

568 Popko S. S., Yevtushenko V. M., Syrtsov V. K.

Influence of pulmonary neuroendocrine cells on lung homeostasis

Case report

**575 Kyrychenko A. H., Ohorenko V. V., Ahafonov V. M.,
Dereza K. O., Zalizniak T. O., Nikolaienko T. O.**

Modern principles of diagnosis and treatment of Kinsbourne encephalopathy (a clinical case)

**583 Kavalerchik V., Kolesnyk M., Woehlke M., Staudt A.,
Hagendorff A.**

Fatal cerebral and cardiac infarction due to embolism of a mobile thrombus from aorta sinotubular junction atheroma in a 40-year-old female

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D

Н. О. Лоя *^{B,D}, О. О. Корчинська ^{A,C,F,E}, С. О. Герзанич ^{A,C,F}, Н. В. Гецько ^{B,C}

ДВНЗ «Ужгородський національний 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:

вітамін D, вагітність, пологи, ускладнення.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 440-445

*E-mail:

loya.nadya@gmail.com

Дефіцит вітаміну D визнається проблемою суспільної охорони здоров'я в багатьох країнах світу, особливу увагу при цьому приділяють вагітним жінкам. За останнє десятиліття проведені дослідження, що пов'язують дефіцит вітаміну D під час вагітності з широким спектром акушерських і перинатальних ускладнень, як-от: преєклампсія, гестаційний діабет, бактеріальний вагіноз, синдром затримки росту плода, низька маса тіла при народженні, порушення формування скелета плода та зниження кісткової маси.

Мета роботи – вивчити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D.

Матеріали та методи. У статті наведені результати досліджень особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D. Сформували дві групи: основна – 50 вагітних жінок із дефіцитом вітаміну D і контрольна група – 50 соматично здорових вагітних із нормальним рівнем 25(OH)D. Для виконання поставлених завдань тричі провели забір периферичної крові для визначення рівня 25(OH)D у сироватці: в 10–12, 20–22 і 30–32 тижні гестації.

Результати. Встановили, що найбільш поширеним ускладненням дефіциту вітаміну D була загроза переривання вагітності, яку відзначили у 28 (56,0 %) жінок основної групи та у 6 (12,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Загрозу передчасних пологів спостерігали в 19 (38,0 %) жінок основної групи та 7 (14,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Преєклампсію легкого ступеня важкості діагностували у 18 (36,0%) жінок основної групи та у 4 (8,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Преєклампсію середнього ступеня важкості діагностували в 9 (18,0 %) жінок основної групи та в жодній із жінок контрольної групи. Преєклампсію важкого ступеня – у 2 (4,0 %) жінок основної групи, що не було характерним для пацієнток контрольної групи. На підставі глюкозо-толерантного тесту в жінок основної групи встановили діагноз гестаційний діабет (ГД) у 16 (32,0 %) вагітних у II триместрі, а в 7 (14,0 %) – у III триместрі. Під час дослідження встановили, що ГД супроводжувався ожирінням I ступеня в 7 (14,0 %) жінок основної групи. Бактеріальний вагіноз у терміні 10–12 тижнів діагностований у 18 вагітних: у 15 (30,0 %) жінок основної групи та у 3 (6,0 %) – контрольної групи, $p < 0,05$. У терміні 20–22 тижні – у 28 вагітних: у 21 (42,0 %) жінки основної групи та в 7 (14,0 %) – контрольної групи, $p < 0,05$. У терміні 30–32 тижні діагностований у 37 вагітних: у 26 (52,0 %) жінок основної групи та в 11 (22,0 %) – контрольної групи, $p < 0,05$. Асиметричну форму затримки внутрішньоутробного росту плода 1 ступеня виявили в 6 (12,0 %), 2 ступеня – в 4 (8,0 %) вагітних основної групи, жодного випадку – в контрольній групі.

Висновки. Натепер встановлена багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, та наявність низки акушерських і перинатальних ускладнень, як-от: гестаційний діабет, ранні та пізні самовільні аборти, передчасні пологи, бактеріальний вагіноз, що сформувалися на тлі недостатності та дефіциту вітаміну D, що підтверджують актуальність проблеми. Дані, що отримали, показують: скринінгове обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові під час вагітності дасть можливість вчасно скоригувати його рівень, сприятиме зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Key words:

vitamin D, pregnancy, parturition, complications.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 440-445

Characteristics of pregnancy and delivery in women with vitamin D deficiency

N. O. Loia, O. O. Korchynska, S. O. Herzanych, N. V. Hetzko

Vitamin D deficiency is recognized as a public health problem in many countries around the world, with special attention being paid to pregnant women. In the last decade, studies have been conducted to link vitamin D deficiency during pregnancy with a wide range of obstetric and perinatal complications, namely preeclampsia, gestational diabetes, bacterial vaginosis, fetal growth retardation syndrome, low birth weight, impaired fetal formation and bone loss.

Aim. To study the characteristics of pregnancy and childbirth in women with vitamin D deficiency.

Materials and methods. The article presents the study results of the pregnancy and childbirth characteristics in women with vitamin D deficiency. In total, 100 pregnant women of reproductive age were examined and two groups were formed: the main group – 50 pregnant women with vitamin D deficiency and the control group – 50 somatically healthy pregnant women with a normal level of 25(OH)D. Three peripheral blood sampling were performed to determine the serum level of 25(OH)D: at 10–12, 20–22 and 30–32 weeks of gestation.

Results. As a result of our study, the most common complications of vitamin D deficiency were: risk of pregnancy termination, which was observed in 28 (56.0 %) women of the main group and in 6 (12.0 %) women of the control group, $P < 0, 05$. The threat of preterm birth was observed in 19 (38.0 %) women of the main group and 7 (14.0 %) women of the control group, $P < 0.05$. Mild preeclampsia was diagnosed in 18 (36.0%) women of the main group and in 4 (8.0 %) women of the control group, $P < 0.05$; moderate preeclampsia was diagnosed in 9 (18.0 %) women of the main group and in none of the control women; severe preeclampsia – in 2 (4.0 %) women of the main group, which was not characteristic of the control group. Based on the glucose tolerance

test in women of the main group, the diagnosis of gestational diabetes (GD) was established in 16 (32.0 %) pregnant women in the second trimester and in 7 (14.0 %) in the third trimester. In this study, it was found that GD was accompanied by first degree obesity in 7 (14.0 %) women of the main group. Bacterial vaginosis at 10–12 weeks was diagnosed in 18 pregnant women: in 15 (30.0 %) women of the main group and in 3 (6.0 %) of the control group, $P < 0.05$; at 20–22 weeks in – 28 pregnant women: in 21 (42.0 %) women of the main group and in 7 (14.0 %) of the control group, $P < 0.05$; at 30–32 weeks it was diagnosed in 37 pregnant women: in 26 (52.0 %) women of the main group and in 11 (22.0 %) of the control group, $P < 0.05$. Asymmetric fetal intrauterine growth restriction of the 1st degree was found in 6 (12.0 %), the 2nd degree – in 4 (8.0 %) pregnant women of the main group and no case in the control group women was reported.

Conclusions. The established multiple actions of vitamin D and a number of obstetrical and perinatal complications, namely gestational diabetes, early and late spontaneous abortions, preterm birth, bacterial vaginosis associated with vitamin D deficiency, underline the urgency of this problem. The findings indicate that screening of pregnant women for serum vitamin D content with the following timely supplementation during pregnancy will help to reduce the incidence of obstetrical and perinatal complications.

Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом витамина D

Н. А. Лоя, О. А. Корчинская, С. Е. Герзанич, Н. В. Гецко

Дефицит витамина D признается проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира, особое внимание при этом уделяется беременным женщинам. За последнее десятилетие проведены исследования, связывающие дефицит витамина D во время беременности с широким спектром акушерских и перинатальных осложнений, а именно: преэклампсия, гестационный диабет, бактериальный вагиноз, синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении, нарушения формирования скелета плода и снижение костной массы.

Цель работы – изучить особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом витамина D.

Материалы и методы. В статье приведены результаты исследований особенностей течения беременности и родов у женщин с дефицитом витамина D. Сформированы две группы: основная – 50 беременных женщин с дефицитом витамина D и контрольная группа – 50 соматически здоровых беременных с нормальным уровнем 25(OH)D. Для выполнения поставленных задач проведен забор периферической крови для определения уровня 25(OH)D в сыворотке трижды: в 10–12, 20–22 и 30–32 недели гестации.

Результаты. Установлено, что наиболее распространенным осложнением дефицита витамина D была угроза прерывания беременности, наблюдавшаяся у 28 (56,0 %) женщин основной группы и у 6 (12,0 %) женщин контрольной группы, $p < 0,05$. Угроза преждевременных родов наблюдалась у 19 (38,0 %) женщин основной группы и 7 (14,0 %) женщин контрольной группы, $p < 0,05$. Преэклампсия легкой степени тяжести была диагностирована у 18 (36,0 %) женщин основной группы и у 4 (8,0 %) женщин контрольной группы, $p < 0,05$; Преэклампсия средней степени тяжести – у 9 (18,0 %) женщин основной группы и у одной из женщин контрольной группы, преэклампсия тяжелой степени – у 2 (4,0 %) женщин основной группы, не была характерной для женщин контрольной группы. На основании проведенного глюкозо-толерантного теста у пациенток основной группы установлен диагноз гестационный диабет (ГД) у 16 (32,0 %) беременных во II триместре, а у 7 (14,0 %) – в III триместре. Установлено, что ГД сопровождался ожирением I степени у 7 (14,0 %) женщин основной группы. Бактериальный вагиноз в сроке 10–12 недель был диагностирован у 18 беременных у 15 (30,0 %) женщин основной группы и у 3 (6,0 %) – контрольной группы, $p < 0,05$. В сроке 20–22 недель в 28 беременных: у 21 (42,0 %) женщины основной группы и у 7 (14,0 %) – контрольной группы, $p < 0,05$. В сроке 30–32 недель диагностирован у 37 беременных: у 26 (52,0%) женщин основной группы и у 11 (22,0 %) – контрольной группы, $p < 0,05$. Асимметричная форма задержки внутриутробного роста плода 1 степени выявлена у 6 (12,0 %), 2 степени – у 4 (8,0 %) беременных основной группы, ни одного случая – в контрольной группе.

Выводы. На сегодня установлена многогранность функций витамина D, с одной стороны, и наличие ряда акушерских и перинатальных осложнений, а именно: гестационный диабет, ранние и поздние самопроизвольные аборты, преждевременные роды, бактериальный вагиноз, сформировавшиеся на фоне недостаточности и дефицита витамина D, подтверждающие актуальность проблемы. Полученные данные свидетельствуют, что скрининговое обследование беременных на содержание витамина D в сыворотке крови во время беременности позволит вовремя откорректировать его уровень и будет способствовать снижению частоты акушерских, перинатальных осложнений.

Згідно з даними ВООЗ, дефіцит вітаміну D визнаний пандемією з багатьма негативними наслідками для здоров'я громадян в багатьох країнах світу. Проблема гіповітамінозу D актуальна й для України. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано тільки у 4,6 %, а дефіцит – у 81,8 % жителів України [1,4]. Однак критерії дефіциту вітаміну D – предмет дискусії.

Вітамін D – це прегормон, що бере участь у багатьох метаболічних процесах та утворюється з епідермального 7-дегідрохолестеролу під дією ультрафіолетових хвиль довжиною 290–310 нм, які потрапляють на шкірні покриви. Згодом вітамін D надходить через кров у печінку, трансформуючись у 25-гідроксивітамін D 25(OH)D. Дефіцит вітаміну D, на думку експертів Міжнародного

ендокринологічного товариства, визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові менш ніж 20 нг/мл, показники 20–30 нг/мл повинні розцінюватися як недостатність, оптимальні значення – понад 30 нг/мл [7, 14, 15]. З дефіцитом вітаміну D пов'язують підвищений ризик розвитку цукрового діабету, ожиріння, аутоімунних захворювань, онкологічної патології різної локалізації (рак грудної залози, товстої кишки, простати), серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця), запальних захворювань кишківника [5, 11, 16].

Основна причина дефіциту вітаміну D – недостатня дія сонячного світла. Далеко не всі продукти містять або збагачені вітаміном D. А це може призвести до неправильного метаболізму кальцію, фосфору в кістковій

Ключевые слова:

витамин D,
беременность,
роды, осложнения.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 440-445

тканині. Цей вітамін бере участь у підтримці адекватного рівня вродженого імунітету, що сприяє профілактиці хронічних, аутоімунних захворювань, а також у підтримці адекватної імунної відповіді на чужорідні агенти, що відіграє вагомий роль у профілактиці онкологічних захворювань [8,12,13,17].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту в дітей», у період вагітності та годування грудьми рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг/добу.

Під час вагітності дефіцит вітаміну може спровокувати низку ускладнень як у матері, так і у плода: пре-еклампсію, гестаційний цукровий діабет, бактеріальний вагіноз, порушення формування скелета, що призводить згодом до рахіту та потворності, зниження кісткової маси й погіршення формування зубної емалі в дитини, імунodefіциту, аномальної плацентації, підвищення кров'яного тиску в матері [2,6,10,19]. Зв'язок цих станів із вітаміном D – новий напрям вивчення їхнього патогенезу.

Мета роботи

Вивчити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із дефіцитом вітаміну D.

Матеріали і методи дослідження

Відповідно до поставленої мети провели комплексне клініко-лабораторне обстеження 100 вагітних жінок у І триместрі. Усі обстежені пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. У статті дотримані правила безпеки для здоров'я обстежених, збережені права та канони людської гідності пацієнтів, а також морально-етичні норми відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

У дослідження залучені вагітні в терміні 4–8 тижнів з одноплідною вагітністю, відібрані методом випадкової вибірки.

До контрольної групи включили 50 соматично здорових вагітних із нормальним рівнем 25(OH)D.

Критерії виключення з дослідження: наявність системних аутоімунних захворювань, наявність аномалій розвитку статевих органів, багатоплідна вагітність і вагітність, що настала з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Після обліку всіх критеріїв виключення до основної групи увійшли 50 вагітних жінок із дефіцитом вітаміну D. Усіх жінок із приводу цієї вагітності спостерігали в жіночих консультаціях за місцем проживання.

Серед загальноклінічних методів обстеження найбільша увага приділялась збору анамнезу та оцінюванню клінічної симптоматики, що проводили згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності».

Збір матеріалу для мікроскопії урогенітальних виділень здійснювали за допомогою ложки Фолькмана з задньо-бокового склепіння піхви та уретри. Матеріал на скельці фарбували за Романовським–Гімзою.

Бактеріологічне дослідження урогенітальної мікрофлори виконували з використанням класичних методів дослідження: виділення чистих культур, їхня ідентифікація та чутливість до антибактеріальних препаратів. Доставлений матеріал у лабораторії засівали на чашки з 5 % кров'яним агаром, жовточносольовим агаром на середовище Ендо, лакто-бакагар, середовище Сабуро, у пробірки з тіогліколевим середовищем і цукровим бульйоном. Посіви інкубували при t 37 °С, 24–48 годин. Чашки з 5 % кров'яним агаром – при підвищеному вмісті CO₂. Під час появи росту на щільних середовищах здійснювали підрахунок колоній різної морфології, враховуючи їхнє співвідношення, проводили видову ідентифікацію мікроорганізмів і визначали чутливість до антибактеріальних препаратів. Етіологічно значущими вважають наявність мікроорганізмів у титрі >10⁵ КУО/мл, для міко- та уреоплазми >10⁴ КУО/мл.

Як моніторинг за станом шийки матки при вагітності, застосували методику трансвагінальної цервікометрії за допомогою ультразвукового апарату Toshiba 250 у терміні 16 тижнів. Вимірювання довжини шийки матки за даними УЗД дає змогу виділити групу підвищеного ризику розвитку передчасних пологів.

УЗД стану фетоплацентарного комплексу та доплерометрія в а.umbilicalis виконували вагітним жінкам із групи обстежуваних у 30–32 тижні. Проводилась фетометрія, плацентометрія (розміри плаценти, товщина її та структурна зрілість, локалізація, наявність включень), визначення амніотичного індексу та включень у навколоплодових водах, визначення структурної будови пуповини з доплерометрією в пуповинній артерії з обрахуванням швидкості кровоплину та судинного опору (індекс S/D, PI, IR), біофізичного профілю плода (рухова, дихальна активність, серцева діяльність, об'єм навколоплодових вод, тонус плода) [3].

Для встановлення зв'язку між дефіцитом вітаміну D та акушерськими ускладненнями, що виникли, трічі проведено збір периферичної крові для визначення рівня 25(OH)D у сироватці: в 10–12 (завершення першої хвилі інвазії трофобласта), 20–22 (завершення другої хвилі інвазії трофобласта) і 30–32 (для виявлення пізніх акушерських ускладнень та вибору тактики розродження) тижні гестації [1]. Для визначення 25-гідроксикальциферола 25(OH)D застосували електрохемілюмінесцентний метод із використанням аналізатора та тест-системи EUROIMMUN (ФРН). Згідно з нормативами, дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D менший за 20 нг/мл, недостатність вітаміну D – 20–30 нг/мл, а рівень 25(OH)D 30–50 нг/мл відповідав нормі [18].

За результатами вимірювання маси та зросту жінок при постановці на облік із приводу вагітності обраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Вагітним проводили 2-годинний пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) у терміні 24–28 тижнів, що дало можливість виділити групу вагітних із ГД. Тест вважався позитивним, якщо глікемія на теще та/або після навантаження перевищувала нормативні показники (відповідно $\geq 5,5$ ммоль/л і $\geq 7,8$ ммоль/л).

Статистичну обробку виконали за допомогою програми Excel. Результати обстеження опрацьовані методом варіаційної статистики, а відмінності між групами оцінені за критерієм Стьюдента, вважаючи їх вірогідними при $p < 0,05$. Оцінювання значущості вірогідності різниці відносних величин у незалежних вибірках здійснили шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках і за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows.

Результати

Вік вагітних, яких обстежили, – від 21 до 38 років, в середньому $26,4 \pm 2,7$ року в основній групі та $25,8 \pm 1,9$ року – в контрольній групі, $p > 0,05$.

Аналізуючи репродуктивні функції, виявили, що ця вагітність була першою для 35 (70,0 %) жінок основної групи та для 33 (66,0 %) жінок контрольної групи. Повторновагітними були 15 (30,0 %) жінок основної групи та 17 (34,0 %) жінок контрольної групи. При дослідженні анамнезу встановили, що анормальні маткові кровотечі (АМК) зафіксовані у 12 (24,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$. Непліддя було у 8 (16,0 %) жінок основної групи та у 3 (6,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$.

Досліджуючи акушерський анамнез в основній групі, відзначили високу частоту самовільних абортів у ранніх термінах вагітності на відміну від контрольної групи: у 9 (18,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$; затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВУР) – у 8 (16,0 %) жінок основної групи та у 4 (8,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$; мертворооджуваність спостерігали тільки в 1 (2,0 %) жінки основної групи. Передчасні пологи були в 6 (12,0 %) жінок основної групи та в 1 (2,0 %) жінки контрольної групи; $p < 0,05$. Кесарів розтин зробили 6 (12,0 %) жінкам основної групи та 3 (6,0 %) жінкам контрольної групи. Гестаційний цукровий діабет (ЦД) діагностували у 13 (26,0 %) жінок основної групи і був відсутній у жінок у контрольній групі; $p < 0,05$. Преєклампсію легкого ступеня діагностували в 7 (14,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$. Преєклампсію середнього ступеня – в 4 (8,0 %) жінок основної групи та в жодній з контрольної групи. Преєклампсію важкого ступеня – в 1 (2,0 %) жінки основної групи та в жодній з контрольної групи. Бактеріальний вагіноз (БВ) спостерігали у 28 (56,0 %) жінок основної групи та у 3 (6,0 %) жінок контрольної групи; $p < 0,05$.

Обстежуючи 50 жінок контрольної групи в різні терміни гестації (10–12, 20–22 і 30–32 тижні), встановили, що концентрація 25(OH)D коливалася в межах норми, тобто від 30 до 50 нг/мл. Щодо вагітних жінок основної групи, то наростання дефіциту вітаміну D спостерігали протягом вагітності. У терміні гестації 10–12 тижнів вагітності дефіцит вітаміну D спостерігали в 15 (30,0 %) жінок, при цьому концентрація 25(OH)D у сироватці крові дорівнювала в середньому $12,34 \pm 3,82$ нг/мл. У терміні гестації 20–22 тижні вагітності випадки дефіциту вітаміну D збільшилися (21 пацієнтка (42,0 %)), концентрація 25(OH)D у сироватці крові – $10,12 \pm 1,65$ нг/мл. Досліджуючи рівень 25(OH)D у терміні гестації 30–32 тижні

вагітності, встановили, що дефіцит вітаміну D наявний у всіх жінок основної групи. Концентрація 25(OH)D у сироватці крові становила в середньому $9,98 \pm 7,46$ нг/мл.

На підставі глюкозо-толерантного тесту (проведений в термін вагітності 26–28 тижнів) діагноз ГД встановлений тільки в жінок основної групи (19 вагітних (38,0 %)). Під час дослідження встановили, що ГД супроводжувався ожирінням I ступеня в 7 (14,0 %) жінок основної групи.

Преєклампсію легкого ступеня важкості діагностували у 18 (36,0 %) жінок основної групи та в 4 (8,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Преєклампсію середнього ступеня важкості діагностували в 9 (18,0 %) жінок основної групи та в жодній з жінок контрольної групи, преєклампсію важкого ступеня – у 2 (4,0 %) жінок основної групи, що не було характерним для контрольної групи.

Під час дослідження загрози переривання вагітності спостерігали у 28 (56,0 %) жінок основної групи та у 6 (12,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Встановили, що загроза передчасних пологів в основній групі була в 19 (38,0 %) жінок основної групи та 7 (14,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$.

БВ у терміні 10–12 тижнів діагностований у 18 вагітних: у 15 (30,0 %) жінок основної групи та у 3 (6,0 %) пацієнток контрольної групи, $p < 0,05$. У терміні 20–22 тижні у 28 вагітних: у 21 (42,0 %) жінки основної групи і у 7 (14,0 %) – контрольної групи, $p < 0,05$. У терміні 30–32 тижні – у 37 вагітних: у 26 (52,0 %) жінок основної групи та в 11 (22,0 %) – контрольної групи, $p < 0,05$.

Здійснивши УЗД стану фетоплацентарного комплексу у 30–32 тижні, спостерігали передчасне старіння плаценти у 23 (46,0 %) жінок основної групи та у 4 (8,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Гіперплазія та гіпоплазія плаценти визначена в 14 (28,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$; багатоводдя – у 9 (18,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи. Асиметричну форму ЗВУР плода I ступеня виявили у 6 (12,0 %) пацієнток, II ступеня – у 4 (8,0 %) вагітних основної групи.

45 (90,0 %) вагітних основної групи та 50 (100,0 %) вагітних контрольної групи були розроджені в терміні 37–41 тиждень. Вагітність завершилася передчасними пологами в 5 (10,0 %) жінок основної групи. Встановлено, що 27 (54,0 %) жінок основної групи та 45 (100,0 %) жінок контрольної групи мали вагінальні пологи. Із них ускладнені вагінальні пологи – в 6 (3,0 %) жінок основної групи (вакуум-екстракція в 4 (8,0 %) жінок та акушерські щипці у 2 (4,0 %) жінок) та у 4 (8,0 %) жінок контрольної групи (вакуум-екстракція). Вагінальні пологи після кесаревого розтину були відсутні в жінок основної групи, у контрольній групі – 1 (2,0 %) випадок.

Оперативні пологи шляхом кесаревого розтину були у 23 (46,0 %) жінок основної групи та в 5 (10,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$. Кесарів розтин у плановому порядку здійснили 6 (12,0 %) жінкам основної групи та 2 (4,0 %) жінкам контрольної групи, $p < 0,05$. Показанням до його проведення була неспроможність рубця на матці після кесаревого розтину як в основній, так і в контрольній групі. В ургентному порядку кесарів розтин виконали 17 (34,0 %) жінкам основної групи та 3 (6,0 %) особам із контрольної групи, $p < 0,05$. Показання до ургентного кесаревого розтину: слабкість пологової діяльності матки, що не піддавалась медикаментозному

лікуванню в 4 (8,0 %) жінок основної групи та у 2 (4,0 %) жінок контрольної групи, $p < 0,05$; дистрес плода в пологах у 7 (14,0%) жінок основної групи та в 1 (2,0 %) жінки контрольної групи, $p < 0,05$; передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігали тільки в 4 (8,0 %) жінок основної групи; прееклампсія важкого ступеня – тільки у 2 (4,0 %) жінок основної групи.

Обговорення

Одним з ускладнень дефіциту вітаміну D у вагітних є гестаційний цукровий діабет. Є підтвердження впливу кальцитріолу на карбогидратний обмін, але нині недостатньо відомостей про регуляцію вітаміном D рівня глюкози та механізми його участі в розвитку ГД. Lau S. L. et al. (2011) встановили, що у вагітних із ГД рівень 25(OH)D зворотно пропорційний до глікемії натще та після навантаження глюкозою [14]. І глікемія, і дефіцит вітаміну D визначені двома незалежними чинниками, що пов'язані з глікозильованим гемоглобіном. Зроблено висновок, що зниження рівня 25(OH)D пов'язане з гіршим контролем глікемії.

Відомо, що у вагітних жінок із дефіцитом вітаміну D одним із найсерйозніших ускладнень є прееклампсія. Автори підкреслюють, що дефіцит вітаміну D може бути незалежним чинником старту прееклампсії та рекомендують застосовувати вітамін D на ранніх термінах вагітності, що може мати істотний вплив на зниження ризику розвитку прееклампсії [14]. M. Naugen et al. (2009) відзначили: вагітні, які отримували вітамін D у дозі 600–800 МО, мали нижчий показник розвитку прееклампсії порівняно з жінками, які отримували його в дозі 200 МО. Тож результати досліджень показують: вітамін D оберігає організм жінки від розвитку прееклампсії.

Деякі автори стверджують, що сприятливі результати отримали при корекції дефіциту вітаміну D у жінок із викиднями в анамнезі. У проспективному дослідженні, що проведене в 1683 вагітних жінок, виявили взаємозв'язок між концентрацією 25-гідроксिवітаміну D у материнській сироватці й ризиком дальшого викидня, який трапився в 58 пацієнток. Виявили ризик викидня в першому триместрі вагітності при дефіциті вітаміну D, але при нормальних концентраціях вітаміну D (понад 30 нг/мл) викиднів не спостерігали. Ці дані підтверджують доцільність приймання вітаміну D у період прегравідарної підготовки для профілактики викиднів [16]. Вітамін D, який має імуномодулювальний і протизапальний ефект, відіграє важливу роль у запобіганні мікробній інвазії, а отже створює протекторний ефект щодо передчасних пологів, пов'язаних з інфекційним механізмом.

Дефіцит вітаміну D пов'язують із бактеріальним вагінозом під час вагітності. Бактеріальний вагіноз є поширеною рецидивувальною вагінальною інфекцією в жінок репродуктивного віку, найбільш частою в першому триместрі вагітності. Здійснили дослідження, що встановило зв'язок БВ із дефіцитом вітаміну D. На думку авторів, призначення вітаміну D ефективно у профілактиці симптомів і побічних ефектів БВ [9, 16]. Нині отримані докази того, що 1,25(OH)₂D регулює ефективність імунної відповіді й має протизапальну дію. Враховуючи дані, що одержали, можна припустити: дефіцит вітаміну

D може бути додатковим фактором ризику розвитку дисбактеріозу слизових оболонок генітального тракту.

Висновки

1. Нині встановлена багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, й наявність низки акушерських і перинатальних ускладнень, як-от: гестаційний діабет, ранні та пізні самовільні аборти, передчасні пологи, бактеріальний вагіноз, що сформувалися на тлі недостатності та дефіциту вітаміну D. Це підтверджує актуальність проблеми.

2. Дані, що отримані, свідчать: скринінгове обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові під час вагітності дасть можливість вчасно скоригувати його рівень, а також сприятиме зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Розроблення скринінгової програми для визначення дефіциту вітаміну D у вагітних і впровадження профілактично-лікувальних заходів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

Відомості про авторів:

Лоя Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1698-8661](https://orcid.org/0000-0002-1698-8661)

Корчинська О. О., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7265-4829](https://orcid.org/0000-0001-7265-4829)

Герзанич С. О., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7065-0795](https://orcid.org/0000-0001-7065-0795)

Гецько Н. В., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6040-3942](https://orcid.org/0000-0001-6040-3942)

Information about authors:

Loia N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Korchynska O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Herzanych S. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Hetzko N. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Сведения об авторах:

Лоя Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии медицинского факультета, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Корчинская О. А., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии медицинского факультета, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Герзанич С. Е., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии медицинского факультета, ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Гецко Н. В., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии медицинского факультета, ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Список літератури

- [1] Акушерство. Учебник. / Под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1040 с.
- [2] Мальцева Л. И., Васильева Э. Н., Денисова Т. Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016. Т. 16. № 1. С. 79-83. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616179-83>
- [3] Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : наказ МОЗ України від від 15.07.2011 № 417. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11?lang=uk#Text>
- [4] Поворозюк В. В., Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2013. № 5. С. 7-13.
- [5] Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2012. Т. 91. № 2. С. 122-131.
- [6] Спиричев В. Б., Громова О. А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012. № 2. С. 33-38.
- [7] A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia / A. M. Baker et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010. Vol. 95. Issue 11. P. 5105-5109. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0996>
- [8] Vitamin D supplementation for women during pregnancy / L. M. De-Regil, C. Palacios, L. K. Lombardo, J. P. Peña-Rosas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 1. P. CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
- [9] Ghaly S., Lawrance, I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2014. Vol. 8. Issue 8. P. 909-923. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.925796>
- [10] Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. Vol. 96. Issue 7. P. 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [11] Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis et al. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011. Vol. 26. Issue 10. P. 2341-2357. <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
- [12] Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. / S. A. Lanham-New et al. *British Journal of Nutrition*. 2011. Vol. 105. Issue 1. P. 144-156. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002576>
- [13] Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus / S. L. Lau et al. *Medical Journal of Australia*. 2011. Vol. 194. Issue 7. P. 334-337.
- [14] Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N. Q. Liu et al. *Journal of immunology*. 2011. Vol. 186. Issue 10. P. 5968-5974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>
- [15] Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial / M. Taheri et al. *Indian journal of medical research*. 2015. Vol. 141. Issue 6. P. 799-806. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.160707>
- [16] Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia / H. Mirzakhani et al. 2016. *The Journal of clinical investigation*. Vol. 126. Issue 12. P. 4702-4715. <https://doi.org/10.1172/JCI89031>
- [17] Mithal A., Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 18. Issue 5. P. 593-596. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.139204>
- [18] Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski et al. *Endokrynologia Polska*. 2013. Vol. 64. Issue 4. P. 319-327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>
- [19] Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? / J. J. Sheth et al. *BMC endocrine disorders*. 2015. Vol. 15. P. 5. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0003-8>
- [3] Ministry of Health of Ukraine. (2011, July 15). *Pro orhanizatsiui ambulatornoi akushersko-hinekolohichnoi dopomohy v Ukraini [About the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine (No. 417)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11?lang=uk#Text>
- [4] Povoroznyuk, V. V., & Balatska, N. I. (2013). Defitsyt vitaminu D u naselennia Ukrainy ta chynnyky ryzyku yoho rozvytku [Deficiency of vitamin d among ukrainian population: risk-factors of development]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, (5), 7-13. [in Ukrainian].
- [5] Semin, S. G., Volkova L. V., Moiseev, A. B., & Nikitina, N. V. (2012). Perspektivy izucheniya biologicheskoi roli vitamina D [Prospects for studying the biological role of vitamin D]. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*, 91(2), 122-131. [in Russian].
- [6] Spirichev, V. B., & Gromova, O. A. (2012). Vitamin D i ego sinergisty [Vitamin D and its synergists]. *Zemskii vrach*, (2), 33-38. [in Russian].
- [7] Baker, A. M., Haeri, S., Camargo, C. A., Jr, Espinola, J. A., & Stuebe, A. M. (2010). A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(11), 5105-5109. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0996>
- [8] De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
- [9] Ghaly, S., & Lawrance, I. (2014). The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 8(8), 909-923. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.925796>
- [10] Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [11] Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., & Wagner, C. L. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2341-2357. <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
- [12] Lanham-New, S. A., Buttriss, J. L., Miles, L. M., Ashwell, M., Berry, J. L., Boucher, B. J., Cashman, K. D., Cooper, C., Darling, A. L., Francis, R. M., Fraser, W. D., de Groot, C. P., Hyppönen, E., Kiely, M., Lamberger-Allardt, C., Macdonald, H. M., Martineau, A. R., Masud, T., Mavroidi, A., Nowson, C., ... Williams, C. M. (2011). Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. *British Journal of Nutrition*, 105(1), 144-156. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002576>
- [13] Lau, S. L., Gunton, J. E., Athayde, N. P., Byth, K., & Cheung, N. W. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Medical Journal of Australia*, 194(7), 334-337.
- [14] Liu, N. Q., Kaplan, A. T., Lagishetty, V., Ouyang, Y. B., Ouyang, Y., Simmons, C. F., Equils, O., & Hewison, M. (2011). Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *Journal of immunology*, 186(10), 5968-5974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>
- [15] Taheri, M., Baheiraei, A., Foroushani, A. R., Nikmanesh, B., & Modarres, M. (2015). Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian journal of medical research*, 141(6), 799-806. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.160707>
- [16] Mirzakhani, H., Litonjua, A. A., McElrath, T. F., O'Connor, G., Lee-Parritz, A., Iverson, R., Macones, G., Strunk, R. C., Bacharier, L. B., Zeiger, R., Hollis, B. W., Handy, D. E., Sharma, A., Laranjo, N., Carey, V., Qiu, W., Santolini, M., Liu, S., Chhabra, D., Enquobahrie, D. A., ... Weiss, S. T. (2016). Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 126(12), 4702-4715. <https://doi.org/10.1172/JCI89031>
- [17] Mithal, A., & Kalra, S. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(5), 593-596. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.139204>
- [18] Pludowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dębski, R., Decsi, T., Dobrzańska, A., Franek, E., Gluszek, P., Grant, W. B., Holick, M. F., Yankovskaya, L., Konstantynowicz, J., Książek, J. B., Księżopolska-Orłowska, K., Lewiński, A., Litwin, M., Lohner, S., ... Żmijewski, M. A. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 64(4), 319-327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>
- [19] Sheth, J. J., Shah, A., Sheth, F. J., Trivedi, S., Lele, M., Shah, N., Thakor, P., & Vaidya, R. (2015). Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC endocrine disorders*, 15, Article 5. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0003-8>

References

- [1] Radzinsky, V. E., & Fuks A. M. (Eds.). (2016). *Akusherstvo [Obstetrics]*. GEOTAR-Media. [in Russian].
- [2] Maltseva, L. I., Vasilyeva, E. N., & Denisova, T. G. (2016) Vitamin D i preeklampsiya [Vitamin D and preeclampsia]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 16(1), 79-83. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616179-83> [in Russian].

Ризики розвитку нестабільної стенокардії в жінок із фактором куріння

Т. М. Соломенчук^{id}*A,C-F, А. О. Бедзай^{id}B,C,D, В. В. Процько^{id}B,C, В. Л. Луцька^{id}B,C

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Ключові слова:

нестабільна стенокардія, жінки, куріння, відносний ризик.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 446-453

*E-mail:

profsolomenchuk@ukr.net

Мета роботи – з'ясувати поширеність, взаємозв'язки та прогностичне значення основних факторів ризику (ФР) нестабільної стенокардії (НС) у жінок залежно від статусу куріння.

Матеріали та методи. Обстежили 225 осіб жіночої статі (середній вік – 53,80 ± 6,47 року): 150 пацієток із НС (I група) та 75 практично здорових жінок (II група). Залежно від фактора куріння сформовані підгрупи: А (курці, IA – хворі на НС (n = 86), IIA – практично здорові (n = 45)) і Б (некурці, IB – хворі на НС (n = 64), IIB – практично здорові (n = 30)). Програма обстеження включала виявлення основних ФР: артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ожиріння, дисліпідемії (ДЛП), визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХСЛПНГ) і високої густини (ХСЛПВГ), тригліцеридів (ТГ), аполіпопротеїнів А1 (АпоА1) і В (АпоВ), С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену (ФГ), трансформувального фактора росту (TGF-β2), ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП). Здійснили багатфакторний кореляційно-регресійний аналіз із використанням критерію Фішера (F).

Результати. У жінок-курців (IA) вірогідно частіше, ніж у некурців (IB) реєструють такі ФР, як АГ, ЦД, ДЛП та ожиріння (в 1,4–2,5 рази), а також поєднання ≥3 ФР (84,9 % проти 62,5 %) та ≥5 ФР (34,9 % проти 13,9 %). У групі пацієток із фактором куріння (IA) виявляють тяжчу ДЛП, високий ступінь системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Ризик розвитку НС у жінок при курінні найтісніше пов'язаний з АГ (BP = 3,49, ДІ = 2,96–4,25), підвищенням рівнів ЗХС >4 ммоль (BP = 12,02, ДІ = 8,12–16,32), ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л (BP = 9,32, ДІ = 6,13–12,56), ЕТ-1 >7,87 пг/мл (BP = 7,44, ДІ = 2,89–6,21), СРП >3 мг/л (BP = 3,62, ДІ = 2,15–4,56), МДА >0,45 нмоль/мг (BP = 2,89, ДІ = 1,55–3,91) та ЦП >380 мг/л год (BP = 2,34, ДІ = 1,46–3,25), зниженням ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л (BP = 3,91, ДІ = 2,12–5,45), eNOS <180 пг/мл (BP = 3,42, ДІ = 2,16–4,78) і TGF-β2 <168 пг/мл (BP = 4,13; ДІ = 2,78–5,92). У жінок-курців (IA) шанси розвитку НС за означеними показниками у 1,5–2,0 рази вищі порівняно з некурцями (IB), що, ймовірно, пояснює нижчий на 8 років вік виникнення у них НС. Встановили сильний кореляційний зв'язок фактора куріння з рівнями TGF-β2 та ЕТ-1 (R = 0,60, p = 0,000003), а також дуже високий прогнозований ризик розвитку НС при курінні понад 12 років, зниженні рівня TGF β2 <145 пг/мл, підвищенні ІМТ >30 од., ЕТ-1 >30 пг/мл, СРП >14 мг/л.

Висновки. Куріння – один із найагресивніших чинників НС у жінок, який зумовлює появу та прогресування інших основних ФР, призводить до посилення ендотеліальної дисфункції та системного запалення, збільшує шанси виникнення гострої ІХС у молодих жінок.

Key words:

unstable angina, women, smoking, risk factors.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 446-453

Risks of developing unstable angina in female smokers

T. M. Solomenchuk, A. O. Bedzai, V. V. Protsko, V. L. Lutska

The aim of the study: to determine the prevalence, interrelation and prognostic value of the major risk factors (RF) of unstable angina (UA) in women, depending on smoking habits.

Materials and methods. 225 women (average age 53.80 ± 6.47 years) were examined: 150 women were patients with UA (group I) and 75 healthy women (group II). Depending on the smoking factor, all women were subdivided into subgroups: A (smokers, IA – patients with UA (n = 86), IIA – almost healthy (n = 45)) and B (non-smokers, IB – patients with UA (n = 64)), IIB were almost healthy (n = 30). The examination included an identification of major RF (hypertension, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia (DLP), measurement of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and high density (HDL), apolipoprotein A1 (ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB), C-reactive protein (CRP), fibrinogen (FG), transforming growth factor (TGF-β2), endothelin-1 (ET-1), endothelial NO synthase (eNOS), malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP). In order to assess the impact of RF on the development of UA, a multifactorial correlation and regression analysis was performed using the Fisher test.

Results. Female smokers (IA) were significantly 1.4–2.5 times more likely to have such RF as hypertension, diabetes mellitus, DLP and obesity than non-smokers (IB), as well as a combination of ≥3 RF (84.9 % vs. 62.5 %) and ≥5 RF (34.9 % vs. 13.9 %). Smoker patients showed severe disorders of lipid metabolism, higher activity of systemic inflammation and endothelial dysfunction. In female smokers (IA), the relative risk of developing UA was associated (P < 0.05) with DLP ((total cholesterol >4 mmol (OR = 12.02, CI = 8.12–16.32), LDL >1.8 mmol/l (OR = 9.32, CI = 6.13–12.56), HDL <1.2 mmol/l (OR = 3.91, CI = 2.12–5.45)), hypertension (OR = 3.49, CI = 2.96–4.25); endothelial dysfunction (ET-1 >7.87 pg/ml (OR = 7.44, CI = 2.89–6.21); eNOS <180 pg/ml (OR = 3.42, SI = 2.16–4.78); TGF-β2 <168 pg/ml (OR = 4.13; CI = 2.78–5.92)), systemic inflammation and peroxidation activity (CRP >3 mg/l (OR = 3.62, CI = 2.15–4.56), MDA >0.45 nmol/mg (OR = 2.89, CI = 1.55–3.91), CP >380 mg/year (OR = 2.34, CI = 1.46–3.25). Risks of UA development with regard to the above indicators was 1.5–2 times higher in female smokers (IA) compared to nonsmokers (IB), which might account for UA occurrence approximately 8 years earlier in female smokers (IA) than in non-smokers (IB). A strong multiple correlation was found between TGF-β2 and ET-1 (R = 0.60, at P = 0.000003), as well as a high predicted risk of UA associated with >12 smoking years, ET-1 levels >30 pg/ml, TGF β2 <145 pg/ml, body mass index >30 units and CRP >14 mg/l.

Conclusions. Smoking is one of the most aggressive factors of unstable angina in women, contributing to the appearance and progression of other major risk factors, which leads to systemic inflammation, peroxidation, endothelial dysfunction and increases the chances of acute coronary heart disease occurrence even in relatively young women.

Риски развития нестабильной стенокардии у женщин с фактором курения

Т. М. Соломенчук, А. О. Бедзай, В. В. Процко, В. Л. Луцкая

Цель работы – изучить распространенность, взаимосвязи и прогностическое значение основных факторов риска (ФР) нестабильной стенокардии (НС) у женщин в зависимости от фактора курения.

Материалы и методы. Обследованы 225 женщин (средний возраст – 53,80 ± 6,47 года): 150 пациенток с НС (I группа) и 75 практически здоровых лиц (II группа). В зависимости от фактора курения все обследованные были распределены в группы: А (курильщики, IA – больные с НС (n = 86), IIA – практически здоровые (n = 45)) и Б (некурящие, IB – больные с НС (n = 64), IIB – практически здоровые (n = 30)). Определяли наличие основных ФР: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия (ДЛП), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и высокой плотности (ХСЛПВП), триглицериды (ТГ), аполипопротеины А1 (АпоА1) и В (АпоВ), С-реактивный протеин (СРП), фибриноген (ФГ), трансформирующий фактор роста (TGF-β2), эндотелин-1 (ЕТ-1), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), малоновый диальдегид (МДА), церулоплазмин (ЦП). С целью оценки влияния ФР на развитие НС проведен мультифакторный корреляционно-регрессионный анализ с использованием критерия Фишера (F).

Результаты. НС у курящих женщин (IA) возникает приблизительно на 8 лет раньше, чем у некурящих (IB). Среди них (IA) в 1,4–2,5 раза достоверно чаще регистрируются АГ, СД, ДЛП и ожирение, сочетание ≥3 ФР (84,9 % против 62,5 %) и ≥5 ФР (34,9 % против 13,9 %). У пациенток с фактором курения выявляются наиболее выраженные нарушения липидного обмена и активность системного воспаления, тяжесть которых прямо коррелирует с привычкой курения. У курящих женщин (IA) относительный риск НС наиболее тесно связан с ДЛП (ОХС >4 ммоль (ОР = 12,02, ДИ = 8,12–16,32), ХСЛПНП > 1,8 ммоль/л (ОР = 9,32, ДИ = 6,13–12,56), ХСЛПВП <1,2 ммоль/л (ОР = 3,91, ДИ = 2,12–5,45)), АГ (ОР = 3,49, ДИ = 2,96–4,25); эндотелиальной дисфункцией (ЕТ-1 >7,87 пг/мл (ОР = 7,44, ДИ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ОР = 3,42, ДИ = 2,16–4,78); TGF-β2 <168 пг/мл (ОР = 4,13; ДИ = 2,78–5,92)), активностью системного воспаления и пероксидации (СРП >3 мг/л (ОР = 3,62, ДИ = 2,15–4,56), МДА >0,45 нмоль/мг (ОР = 2,89, ДИ = 1,55–3,91), ЦП >380 мг/л.час (ОР = 2,34, ДИ = 1,46–3,25)). Риски развития НС, ассоциированные с перечисленными показателями, в 1,5–2 раза выше у курящих (IA), в сравнении с некурящими (IB). В IA группе выявлена сильная корреляционная связь TGF-β2, ЕТ-1 и курения (R = 0,60, при p = 0,000003), а также высокий прогнозируемый риск развития НС при курении >12 лет, уровнях ЕТ-1 >30 пг/мл, TGF β2 <145 пг/мл, ИМТ >30 од. та СРП >14 мг/л.

Выводы. Курение – один из наиболее агрессивных ФР развития острой ИБС у женщин, способствующий появлению и прогрессированию других важных ФР, активизации системного воспаления, пероксидации, эндотелиальной дисфункции и возрастанию шансов возникновения НС даже у относительно молодых женщин.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, женщины, курение, относительный риск.

Запорожский
медичинський журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 446-453

Нестабільна стенокардія (НС) – одна з найважливіших клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що загрожує розвитком інфаркту міокарда (ІМ) або призводить до раптової смерті. Чималу увагу наукової та практичної спільноти кардіологів привертають пацієнти жіночої статі, оскільки в останні десятиліття реєструється суттєве збільшення серед них поширеності гострих коронарних синдромів (ГКС), зокрема НС, і вища частота ускладнень порівняно з чоловіками [1,2]. Доведено, наприклад, що впродовж першого та в наступні 5 років після першого ІМ помирає майже у півтора раза більше жінок, ніж чоловіків. У жінок частіше діагностують ГКС без елевачії сегмента ST, що зумовлений коронарним спазмом або спонтанним розшаруванням коронарної артерії (КА). Ризик пізньої госпіталізації, виникнення серцевої недостатності та інших ускладнень також вищий серед жінок. Окремо обговорюється преморбідний метаболічний статус жінок: висока поширеність таких факторів ризику (ФР), як цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія (ДЛП), ожиріння, депресія. Згідно з результатами дослідження INTERHEART, поряд із ДЛП найвагомим ФР розвитку гострих форм ІХС у відносно молодому віці є куріння [1–3].

Куріння входить до трійки ключових ФР розвитку ГКС незалежно від статі, а за результатами дванадцятирічного спостереження Finnmark Study воно назване головною причиною ІМ у жінок, які молодші за 55 років

[1,4]. З кожним роком частка жінок-курців у світі зростає. Наприклад, в Україні вона збільшилась втричі за останні тридцять років [5]. У деяких європейських країнах також констатують високі рівні поширеності куріння серед жінок (17 % у популяції [6], 36 % – серед пацієнток з ІМ [7]), що пов'язують зі зростанням серцево-судинної захворюваності та смертності в жіночій популяції. Навіть неінтенсивне активне чи пасивне куріння підвищує ймовірність розвитку ІМ в осіб жіночої статі, причому у молодшому віці [1,7], хоча цей зв'язок міцнішає зі збільшенням тривалості куріння та кількості вичурених сигарет. Куріння впливає на всі основні ланки патогенезу ГКС, погіршує його перебіг і прогноз [1,7–11]. Але залишаються остаточно не з'ясованими питання прогностичного значення куріння в розвитку НС серед жінок.

Мета роботи

З'ясувати поширеність, взаємозв'язки та прогностичне значення основних факторів ризику НС у жінок залежно від фактора куріння.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 225 жінок, серед них – 150 пацієнток із НС (I група) (середній вік – 55,73 ± 1,95 року) та 75 практично здорових жінок (II група) (середній вік –

Таблиця 1. Поширеність основних факторів ризику та середні значення показників у пацієнток із НС (ІА, ІБ) і здорових жінок (ІІА, ІІБ) залежно від звички куріння

Фактори ризику	Підгрупа ІА n = 86	Підгрупа ІБ n = 64	Підгрупа ІІА n = 45	Підгрупа ІІБ n = 30
АГ, %	77,90*#Δ	51,56	17,78*	6,67
ДЛП, %	88,37*#Δ	60,94	53,33	43,33
ОТ >88 см, %	74,42*#Δ	62,83	33,33*	60,00
ОТ, см	98,43 ± 1,55*#Δ	94,21 ± 2,13	83,36 ± 3,45	85,55 ± 2,67
ОТ/ОС >0,85 од, %	65,12*#Δ	46,88	35,56*	43,33
ОТ/ОС, од	0,96 ± 0,02	0,87 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,78 ± 0,01
ІМТ >30 кг/м ² , %	34,88*#Δ	21,88	17,78*	23,34
ІМТ, кг/м ²	28,56 ± 1,33*#Δ	27,43 ± 1,98	24,46 ± 4,21*	26,12 ± 2,54
ЦД, %	34,88*#Δ	18,75	0,00	0,00

*: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп А та Б; #: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІА; Δ: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІБ.

Таблиця 2. Середні рівні основних показників ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та запалення у групах хворих на НС (ІА, ІБ) і практично здорових жінок (ІІА, ІІБ) залежно від звички куріння

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа ІА n = 86	Підгрупа ІБ n = 64	Підгрупа ІІА n = 45	Підгрупа ІІБ n = 30
ЗХС, ммоль/л	6,72 ± 0,23*#Δ	5,96 ± 0,34	5,12 ± 0,26*	5,03 ± 0,14
ХСЛПВГ, моль/л	0,94 ± 0,02*#Δ	1,04 ± 0,02	1,18 ± 0,02	1,23 ± 0,03
ХСЛПНГ, моль/л	4,38 ± 0,16*#Δ	3,64 ± 0,28	2,15 ± 0,23*	1,98 ± 0,18
АпоВ, г/л	1,60 ± 0,02*Δ	1,25 ± 0,02	1,14 ± 0,03	1,11 ± 0,06
АпоА1, г/л	0,79 ± 0,01*#Δ	0,93 ± 0,01	0,99 ± 0,06	1,07 ± 0,05
АпоВ/АпоА1, од.	2,09 ± 0,01*#Δ	1,36 ± 0,02	1,39 ± 0,18*	1,30 ± 0,21
НЬА1с, %	6,58 ± 0,10*#Δ	6,22 ± 0,12	5,72 ± 0,10	5,39 ± 0,07
TGF-β2, пг/мл	172,02 ± 4,53*#Δ	213,36 ± 6,87	242,31 ± 4,25	257,15 ± 7,94
eNOS, пг/мл	127,97 ± 1,30*#Δ	185,50 ± 3,68	195,53 ± 5,67	230,27 ± 6,32
ЕТ-1, пг/мл	17,22 ± 1,07*#Δ	9,92 ± 0,08	7,12 ± 0,45	6,82 ± 0,21
МДА, нмоль/мл	0,73 ± 0,01*#Δ	0,63 ± 0,01	0,60 ± 0,01	0,51 ± 0,01
ЦП, мг/л.год	461,62 ± 7,14*#Δ	421,42 ± 14,01	402,08 ± 15,8	393,01 ± 20,42
СРП, мг/мл	7,86 ± 0,51*#Δ	5,54 ± 0,16	2,50 ± 0,14*	1,20 ± 0,08
ФГ, г/л	5,77 ± 0,15*#Δ	4,78 ± 0,14	3,85 ± 0,01*	2,78 ± 0,05

*: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп А та Б; #: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІА; Δ: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІБ.

53,38 ± 2,91 року). Діагноз НС встановлювали згідно з рекомендаціями ESC із лікування ГКС без стійкої елевації сегмента ST (2015) та положеннями клінічного протоколу «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» (2016) [12,13]. Залежно від статусу курця всіх обстежених поділили на підгрупи: А – курці, Б – некурці. У результаті сформували чотири підгрупи: ІА – жінки-курці, які хворі на НС (n = 86, середній вік – 51,47 ± 2,34 року), ІБ – жінки-некурці, які хворі на НС (n = 64, середній вік – 59,57 ± 3,48 року), ІІА – практично здорові жінки-курці (n = 45, середній вік – 52,78 ± 2,52 року), ІІБ – практично здорові жінки-некурці (n = 30, середній вік – 54,81 ± 3,21 року).

У всіх обстежених проводили детальний збір анамнезу та комплекс клінічних методів дослідження з метою з'ясування ФР, метаболічного статусу та статусу курця. Згідно з критеріями The Behavioral Risk Factor Surveillance System, курцями вважають осіб, які курять щодня чи іноді та викурили більше ніж 100 сигарет протягом життя [14,15]. Визначали основні показники ліпідного та вуглеводного обміну: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів низької (ХСЛПНГ) і високої густини (ХСЛПВГ), тригліцериди (ТГ), аполіпропротеїни А1 (АпоА1) і В (АпоВ), рівень сечової

кислоти (СК) і глікозильованого гемоглобіну (НЬА1с), концентрацію у крові трансформувального фактора росту (TGF-β2), С-реактивного протеїну (СРП), ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), загального фібриногену (ФГ), церулоплазміну (ЦП) тамалонового діальдегіду (МДА). Вимірювали окружність стегон (ОС, см) та окружність талії (ОТ, см), обчислювали співвідношення ОТ/ОС та індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²).

Статистично опрацювали результати за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel 2016 і Statistics ver. 10. Для оцінювання міжгрупової різниці між показниками використовувалась кореляційний аналіз за методом Пірсона. Вплив ФР оцінювали за показником відносного ризику (ВР) із розрахунком 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Вірогідно вважали різницю при p < 0,05. Проведено багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз для оцінювання сумарного впливу факторів ризику та ступеня впливу на розвиток НС кожного з введених у мультифакторну модель чинників. Перевірку статистичної значущості результатів здійснили за допомогою обчислення критерію Фішера (F), результати якого зрівняли зі стандартними таблицями Фішера: F фактичне > F табл. свідчило про адекватність побудованої моделі.

Результати

Розподіл пацієнток із НС за статусом курця дав можливість встановити: в жінок-курців (ІА, середній вік 51,47 ± 2,34 року) НС виникає приблизно на 8,1 року вірогідно раніше, ніж у жінок-некурців (ІБ, середній вік – 59,57 ± 3,48 року). Аналіз поширеності ФР у підгрупах показав, що порівняно з хворими на НС без звички куріння (ІБ) серед жінок, які курили (ІА), реєструється вірогідно більша частка осіб із ДЛП (88,37 % (ІА) проти 60,94 % (ІБ)), АГ (77,90 % (ІА) проти 51,56 % (ІБ)), ЦД (34,88 % (ІА) проти 18,75 % (ІБ)) та ожирінням (34,88 % (ІА) проти 21,88 % (ІБ)) (табл. 1).

Частка осіб з АГ і ДЛП виявилась вірогідно більшою в підгрупах курців порівняно з некурцями. Серед пацієнток із НС відсоток хворих на ЦД також вірогідно переважав у підгрупі жінок із фактором куріння (ІА). Поширенішим серед пацієнток-курців (ІА) було й ожиріння (ІМТ >30 кг/м²). Водночас серед практично здорових жінок, навпаки, частка осіб з ожирінням у групі курців (ІІА) була вірогідно на третину меншою, ніж у жінок без фактора куріння (ІІБ). Подібна тенденція спостерігалась і під час аналізу показників абдомінального типу ожиріння (табл. 1). Серед пацієнток, які курили (ІА), у 84,9 % випадків виявляли поєднання понад три ФР (проти 62,5 % (ІБ), p < 0,05), а у 34,9 % з них – понад п'ять, що в 1,4–2,5 рази більше, ніж серед жінок без цього чинника (ІБ) (13,9 %, p < 0,05).

Щодо порушень ліпідного обміну, то більш несприятливій зміни у вигляді підвищення рівня ЗХС, ХСЛПНГ, ТГ, АпоВ і співвідношення АпоВ/АпоА1, зниження вмісту ХСЛПВГ та АпоА1 спостерігали в пацієнток із НС (ІА, ІБ) порівняно зі здоровими (ІІА, ІІБ). Виразність цих змін була прямо пов'язана із фактором куріння, причому як серед хворих на НС (ІА), так і серед відносно здорових жінок-курців (ІІА). Вірогідно найвищі середні рівні атерогенних фракцій ліпідів і найбільша частка осіб із порушеннями ліпідного обміну виявлені в жінок ІА групи, тобто у хворих на НС із фактором куріння (табл. 2).

Серед включених у дослідження жінок вищі показники вільнорадикального окиснення, активності системного запалення та найменший рівень ендотеліального захисту також виявляли в підгрупах осіб із фактором куріння (IA, IIA) порівняно з некурцями (IB, IIB). Водночас найвищі середні значення МДА, ЦП, ET-1, СРП та ФГ, а також найбільший відсоток осіб із перевищенням референтних значень цих показників відзначали в групі жінок-курців із НС (IA) (табл. 2). Отже, в цій же групі пацієнок реєстрували і найнижчі значення TGF- β 2 й eNOS, а також найменший відсоток осіб із нижчими за припустимі рівні цих показників. Результати, що отримали, підтверджують несприятливий вплив куріння як чинника, що істотно збільшує ризик розвитку НС, порівняно з жінками без цього ФР.

Здійснили оцінювання прогностичного значення окремих чинників щодо їхнього впливу на ризик виникнення НС у жінок залежно від статусу куріння (табл. 3).

Встановлено, що в пацієнок-курців (IA) ризик НС найчастіше пов'язаний із порушеннями ліпідного обміну атерогенного характеру. Зокрема, підвищення рівнів ЗХС >4 ммоль/л і ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л збільшує шанси розвитку НС у 9,3–12,0 раза (відповідно, ВР = 12,02, ДІ = 8,12–16,32, та ВР = 9,32, ДІ = 6,13–12,56, $p < 0,05$), зниження ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л – майже в 4 рази (ВР = 3,91, ДІ = 2,12–5,45, $p < 0,05$).

Достовірно високі шанси розвитку НС в осіб із фактором куріння реєструються за наявності АГ (ВР = 3,49, ДІ = 2,96–4,25); розвитку вираженої ендотеліальної дисфункції (ET-1 >7,87 пг/мл (ВР = 7,44, ДІ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ВР = 3,42, ДІ = 2,16–4,78); TGF- β 2 <168 пг/мл (ВР = 4,13; ДІ = 2,78–5,92)), підвищенні ПОЛ (МДА >0,45 нмоль/мг (ВР = 2,89, ДІ = 1,55–3,91), ЦП >380 мг/л.год (ВР = 2,34, ДІ = 1,46–3,25)) та активності системного запалення (СРП >3 мг/л (ВР = 3,62, ДІ = 2,15–4,56)) (табл. 3). У осіб, які курять (IA), ризики розвитку НС, що пов'язані з переліченими показниками, у 1,5–2 рази вищі, ніж у жінок статусу курця (IB). Фактор куріння як самостійний чинник збільшує ризик розвитку НС у 4 рази (ВР = 4,10, ДІ = 2,18–6,12) (табл. 3).

Аналіз кореляційних зв'язків засвідчив: у жінок-курців (IA) ступінь проатерогенних змін ліпідного обміну прямо пов'язаний із вираженістю ендотеліальної дисфункції та зниженням рівня TGF- β 2. Зокрема, в жінок IA підгрупи рівень ХСЛПНГ вірогідно прямо корелював зі співвідношенням АпоВ/АпоА1 ($r = 0,67$), Апо В ($r = 0,45$), ET-1 ($r = 0,57$), МДА ($r = 0,31$), ЦП ($r = 0,25$), тоді як рівень ХСЛПВГ – із вмістом у крові eNOS, TGF- β 2 та АпоА1 (відповідно, $r = 0,51$, $r = 0,52$, $r = 0,56$, $p < 0,05$), та обернено – зі співвідношенням АпоВ/АпоА1, АпоВ, ET-1, ЦП та МДА (відповідно, $r = -0,44$, $r = -0,37$, $r = -0,43$, $r = -0,31$, $r = -0,24$, $p < 0,05$). Отже, у хворих на НС жінок-курців (IA) виявлені вірогідні прями кореляційні зв'язки високої та середньої сили між порушеннями ліпідтранспортної системи (АпоВ/АпоА1), ступенем активності системного запалення та ПОЛ, схильністю до вазоспазму (ET-1). Тобто куріння сприяє збільшенню виразності системного запалення поряд із погіршенням ліпідного обміну та поглибленням ендотеліальної дисфункції (табл. 4). У підгрупі хворих на НС без фактора куріння (IB) кореляційні зв'язки між аналізованими показниками були істотно слабшої сили або ж відсутні.

Таблиця 3. Співвідношення шансів виникнення НС у пацієнок IA та IB підгруп порівняно зі здоровими жінками (IIA та IIB) залежно від окремих факторів ризику

Фактори ризику	Підгрупа IA, n = 86		Підгрупа IB, n = 64	
	ВР	95 % ДІ	ВР	95 % ДІ
Куріння	4,10	2,18–6,12	–	–
АГ	3,49	2,96–4,25	2,41	1,51–3,62
ЗХС >4 ммоль/л	12,02	8,12–15,92	4,21	2,13–6,72
ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л	3,91	2,12–5,45	1,83	0,92–3,02
ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л	9,32	6,13–12,56	3,56	2,12–4,91
TG >1,7 ммоль/л	1,81	0,93–3,11	1,07	0,34–2,14
АпоВ/АпоА1 >0,85	2,69	1,15–4,21	1,35	0,52–2,34
ІМТ >30 кг/м ²	2,54	1,54–3,54	1,61	0,65–2,71
ОТ/ОС >0,85 од	2,19	1,12–3,19	1,83	0,81–2,91
ЦД	2,23	1,22–3,24	1,56	0,85–2,97
НьА1с >6,1 %	3,02	1,89–4,35	2,08	1,21–2,98
TGF- β 2 <168 пг/мл	4,13	2,78–5,92	2,21	1,32–3,56
МДА >0,45 нмоль/мг	2,89	1,55–3,91	1,42	0,78–2,18
eNOS <180 пг/мл	3,42	2,16–4,78	1,63	0,98–2,64
ET-1 >7,87 пг/мл	7,44	2,89–6,21	2,62	1,58–3,52
СРП >3 мг/л	3,62	2,15–4,56	1,78	0,95–2,76
ФГ >4 г/л	3,12	1,56–4,49	1,98	1,05–3,12

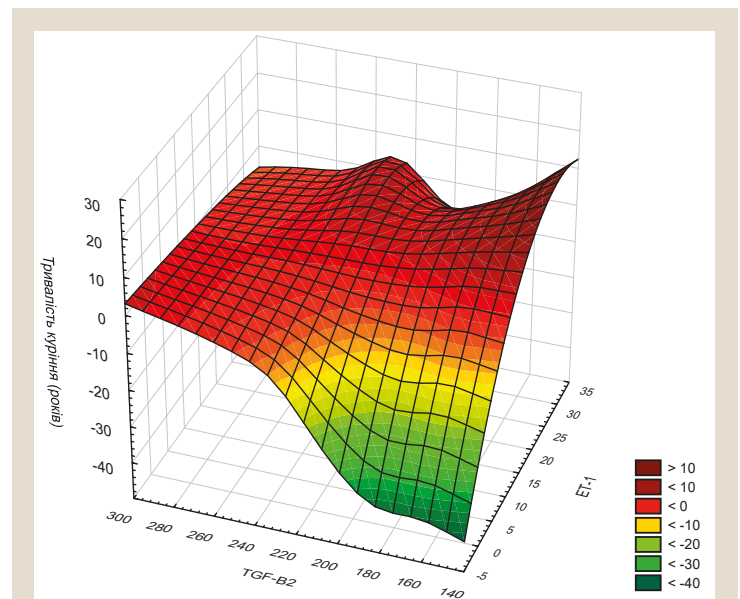


Рис. 1. 3D-схема багатофакторних кореляційних взаємозв'язків між тривалістю куріння (в роках), TGF- β 2 (мг/мл) та ET-1 (нг/мл) у жінок IA підгрупи.

Здійснили багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз, який дав можливість встановити сильний достовірний зв'язок між тривалістю куріння, рівнями TGF- β 2 та ET-1 ($R = 0,60$, $p = 0,000003$) (рис. 1). Кореляції за окремими показниками досягали таких значень: TGF- β 2 = -0,42; ET-1 = 0,294 ($p = 0,0177$, $F = 7,47$ (F табл = 1,70)). У жінок-курців IA групи виявлено значний високий прогнозований ризик розвитку НС при стажі куріння >12 років, TGF- β 2 <160 пг/мл та ET-1 >30 пг/мл, помірний ризик – при тривалості куріння >5 років, TGF- β 2 <200 пг/мл, ET-1 >10 пг/мл.

У цій самій групі жінок (IA) встановлено сильний зв'язок між тривалістю куріння та рівнями СРП, ХСЛПНГ й ХСЛПВГ ($R = 0,934$, $p = 0,00001$ при $F = 186,818$ (F табл. = 1,70)), а також між рівнем СРП (мг/л), ІМТ (кг/м²)

і TGF- β 2 (мг/мл) ($R = 0,75$, $p = 0,00002$ при $F = 37,07$ (F табл. = 1,70)). Високий прогнозований ризик НС спостерігається при значеннях СРП >14 мг/л, ІМТ >30 кг/м² і TGF- β 2 <145 пг/мл, помірний ризик – ІМТ >27 од., СРП >8 мг/л, TGF- β 2 < 165 пг/мл.

Обговорення

На думку експертів American Heart Association (AHA, 2016) [1], проблема гострих форм ІХС у жінок залишається недостатньо вивченою та недооціненою, незважаючи на більшу кількість ускладнень та вищу смертність порівняно з чоловіками. У жінок частіше, ніж у чоловіків діагностують саме ГКС без елевації сегмента ST (у тому числі НС) і неоструктуривну ІХС, нетипові патогенетичні механізми розвитку ГКС (спазм, дисекцію коронарної артерії), а також констатують суттєво важчий преморбідний стан. Зокрема, жінки мають вірогідно вищу поширеність і важкість ЦД, АГ, порушень ліпідного обміну, ожиріння, депресії, серцевої та ниркової дисфункції, вищі рівні СРП [1,7,16–18], а також часте поєднання цих чинників. У понад половини пацієнтів жіночої статі виявляють кластер із трьох і більше метаболічних факторів високого СС-ризик. Накопичення протягом життя цих чинників створює передумови не тільки для стрімкого зростання загального СС-ризик внаслідок інтенсифікації коронароатерогенезу, але й для розвитку яєчничкової дисфункції (недостатності, передчасного або «раннього» клімаксу), що, своєю чергою, призводить до зниження «гормонального захисту» та збільшення частоти ГКС у молодших, ніж раніше вважалося, жінок. Автори дослідження VIRGO study відзначають значущо гірший преморбідний стан і метаболічні порушення навіть у відносно молодих жінок з ІМ порівняно з чоловіками відповідного віку [1,18].

Фактор куріння (причому як активного, так і пасивного) пришвидшує погіршення метаболічного статусу, що виявляється передусім прогресуванням проатерогенних змін ліпідного обміну: збільшенням рівнів ЗХС, ХСЛПНГ, ТГ і зниженням ХСЛПВГ. Описані зміни корелюють з інтенсивністю куріння та є виразнішими в осіб жіночої статі [7,8]. Куріння у хворих на ЦД, окрім несприятливого впливу на ліпідний профіль, погіршує контроль рівня НbA1c і спричиняє частіший розвиток ангіопатій [9]. У нашому дослідженні вірогідно найгірший стан ліпідного обміну зареєстрований саме у групі жінок-курців (ІА).

Компонентам сигаретного диму притаманні також потужні прооксидантні та прозапальні властивості. Збільшення у крові рівнів окисленого ХСЛПНГ [8], вільних радикалів, прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 і TNF- α , ФГ, СРП тощо) внаслідок куріння відіграє ключову роль у пошкодженні ендотелію та ендотеліальній дисфункції, розвитку атеросклерозу та збільшенні ризику ГКС [10]. Згідно з даними обстеження майже 19 тисяч американців, які старші за 18 років, з'ясували, що куріння сигарет пов'язане з підвищенням рівнів СРП, ФГ і гомоцистеїну (ВР, відповідно, 1,98; 2,15 і 2,10), що має лінійну залежність від інтенсивності та тривалості куріння [11]. Ми встановили, що розвиток НС у жінок-курців відбувається в умовах високої активності системного запалення й вільнорадикального окиснен-

ня та низького рівня ендотеліального захисту, про що свідчать вірогідно найвищі середні значення СРП, ФГ, МДА, ЦП, ET-1 і найнижчі – eNOS, TGF β 2 порівняно як із пацієнтками-некурцями (ІБ), так і практично здоровими жінками з і без фактора куріння (ІІА та ІІБ). Серед них також була найбільша частка осіб із нижчими за референтні значення рівнями eNOS, TGF β 2. Відомо, що TGF- β 2 бере участь у різних проатерогенних процесах, включаючи порушення ліпідного обміну, фіброз, імунне регулювання, ангіогенез, та виконує різноманітні функції, зокрема володіє сильною протизапальною дією, інгібує TNF- α та експресію рецепторів ЛПДНГ, що сповільнює переродження макрофагів у піністі клітини. Обговорюється здатність TGF- β 2 сприяти розвитку колатерального кровообігу в умовах хронічної недостатності коронарного кровопостачання, як-от: брати участь у формуванні судин із добре розвинутою медією та поліпшувати кровопостачання ішемізованого міокарда. Знижений синтез TGF- β 2 виявляють у курців, він свідчить про зниження судинного захисту [19,20]. Отримані нами дані показують, що куріння істотно погіршує ліпідний обмін, збільшує прозапальне тло і прооксидантну активність, погіршує стан і функцію ендотелію, що відіграє вирішальну роль у розвитку НС навіть у відносно молодих жінок. Згідно з даними нашого дослідження, НС у жінок-курців (ІА) виникає в середньому на 8,1 року раніше, ніж у жінок-некурців (ІБ).

Досліджуючи вплив окремих факторів ризику на шанси розвитку НС у жінок, встановили, що в пацієнок із фактором куріння (ІА) він найтісніше пов'язаний з атерогенною ДЛП, а також іншими факторами. Зокрема, перевищення цільових значень рівнів ЗХС і ХС у курців збільшує ризик НС у 9,3–12,0 раза, зниження концентрації ХСЛПВГ – у 3,9 раза, наявність АГ, підвищення НbA1c, СРП, ET-1, зниження eNOS і TGF- β 2 – у 3,0–7,4 раза. Шанси розвитку НС, що пов'язані з переліченими показниками, виявились у 1,5–2 раза вищими в жінок із фактором куріння (ІА) порівняно з жінками без нього (ІБ). Фактор куріння як самостійний чинник збільшував шанси розвитку НС у 4 рази (ВР = 4,10, ДІ = 2,18–6,12). Результати, що одержали, узгоджуються з даними інших авторів. Зокрема, аналіз ризиків розвитку ІМ серед 471 998 британців без ССЗ (56 % жінок) засвідчив їхній вірогідний зв'язок з АГ, ЦД та інтенсивністю куріння незалежно від статі. Однак у жінок ці зв'язки виявились виразнішими, ніж у чоловіків, і не послаблялись із віком [21]. У дослідженні INTERHEART повідомлялось про вищі коефіцієнти ризику ІМ у жінок з АГ, ніж у чоловіків (ВР = 2,95, ДІ = 2,66–3,28) проти ВР = 2,32, ДІ = 2,16–2,48). У цьому дослідженні статус курця збільшував імовірність розвитку ІМ приблизно втричі [22]. Інші автори повідомляють про те, що найбільші ризики щодо СС-смерті впродовж перших 10 років спостереження в жінок були пов'язані з курінням і ЦД (відповідно, ВР = 5,38, ДІ = 2,99–9,67; ВР = 3,84, ДІ = 1,82–8,13) [23]. У результаті 11-річного норвезького дослідження (Тromso), що включало 11 762 чоловіки та 13 206 жінок, найсильніший зв'язок із ризиком розвитку ІМ продемонструвало куріння (і активне, і пасивне), причому цей зв'язок виявився міцнішим у жінок (особливо молодших вікових груп), ніж у чоловіків, навіть при врахуванні віку та інших факторів ризику [7]. Під

час дослідження Third National Health and Nutrition Examination Survey, яке провели у США (1988–1994), продемонстровано зв'язок куріння сигарет із подвоєнням ризику підвищення рівнів СРП і ФГ у курців [11]. За результатами нашого дослідження доведено високий прогнозований ризик розвитку НС у жінок при тривалості куріння >12 років, рівні ET-1 >30 пг/мл, TGF β 2 <145 пг/мл, ІМТ >30 кг/м² і СРП >14 мг/л.

Отже, куріння є одним із найагресивніших чинників розвитку ГКС у жінок, що зумовлює появу та прогресування інших важливих факторів ризику: АГ, ДЛП, підвищення рівня СРП тощо. Тривала експозиція диму сигарет істотно погіршує ліпідний обмін і збільшує прозапальне тло, впливаючи практично на всі основні ланки розвитку коронарного атеросклерозу та його дестабілізації, що призводить до збільшення шансів виникнення НС навіть у відносно молодих жінок. Під час і первинної, і вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у жінок особливу увагу слід приділяти обов'язковій і безумовній відмові від активного куріння, зменшенню ризику дії вторинного диму, а також ретельному моніторингу показників ліпідного обміну та інших факторів ризику.

Висновки

1. НС у жінок із фактором куріння виникає приблизно на 8 років раніше, ніж в осіб без цього чинника. Порівняно з пацієнтками-некурцями, здоровими особами з і без звички куріння, у них достовірно частіше діагностують атерогенну ДЛП, АГ, ЦД, ожиріння, поєднання понад 3 (84,9 %) і більше ніж 5 ФР (34,9 %).

2. У пацієнток-курців реєструються найтяжчі порушення ліпідного обміну, найвища активність системного запалення й вільнорадикального окиснення, а також найнижчий рівень ендотеліального захисту, виразність яких прямо корелює з інтенсивністю куріння.

3. Відносний ризик розвитку НС у жінок-курців найтісніше пов'язаний із дисліпідемією (ЗХС >4,0 ммоль/л (ВР = 12,02, ДІ = 8,12–16,32); ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л (ВР = 9,32, ДІ = 6,13–12,56)), ендотеліальною дисфункцією (ET-1 >7,87 пг/мл (ВР = 7,44, ДІ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ВР = 3,42, ДІ = 2,16–4,78); TGF- β 2 <168 пг/мл (ВР = 4,13; ДІ = 2,78–5,92)) та запаленням ((СРП > 3 мг/л (ВР = 3,62, ДІ = 2,15–4,56) і є за цими показниками у 1,5–2 рази достовірно вищим, ніж у жінок без фактора куріння.

4. У жінок-курців виявлено сильний множинний кореляційний зв'язок тривалості куріння та рівнями TGF- β 2 і ET-1 ($R = 0,60$, $p = 0,000003$), а також між рівнем СРП (мг/л), ІМТ і TGF- β 2 (мг/мл) ($R = 0,75$, $p = 0,00002$). Доведено високий прогнозований ризик розвитку НС при тривалості куріння >12 років, рівнях ET-1 >30 пг/мл, TGF β 2 < 145 пг/мл, ІМТ >30 кг/м² і СРП >14 мг/л.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2020

Відомості про авторів:

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6153-0457](https://orcid.org/0000-0002-6153-0457)

Бедзай А. О., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5916-3715](https://orcid.org/0000-0002-5916-3715)

Процько В. В., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7883-9306](https://orcid.org/0000-0001-7883-9306)

Луцька В. Л., аспірант каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1444-6399](https://orcid.org/0000-0003-1444-6399)

Information about authors:

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Bedzai A. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Protsko V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Lutska V. L., MD, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Соломенчук Т. Н., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Бедзай А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Процько В. В., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Луцька В. Л., аспирант каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association / L. S. Mehta et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Issue 9. P. 916-947. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
- [2] Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review / H. L. Nguyen, J. S. Saczynski, J. M. Gore, R. J. Goldberg. *Circulation: Cardiovascular quality and outcomes*. 2010. Vol. 3. Issue 1. P. 82-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884361>
- [3] Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf et al. *The Lancet*. 2004. Vol. 364. Issue 9438. P. 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- [4] Njølstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P. G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996. Vol. 93. Issue 3. P. 450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
- [5] Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне монітування. *Практична ангіологія*. 2010. № 9-10. URL : <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-357#Epidemiologichna-situaciya-shchodo-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-v-Ukrayini-richne-monitoruvannya>
- [6] Iversen B., Jacobsen B. K., Løchen M.-L. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *European journal of epidemiology*. 2013. Vol. 28. Issue 8. P. 659-667. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9785-z>

- [7] Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. The Tromsø Study 1979-2012 / G. Albrektsen et al. *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 261. P. 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009>
- [8] Comparative study of lipid profile on healthy smoker and non smokers / N. Joshi, C. Shah, H. Mehta, P. Gokhle. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2013. Vol. 2. Issue 3. P. 622-626. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2013.210420131>
- [9] Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Kar et al. *Cardiovascular diabetology*. 2016. Vol. 15. Issue 1. P. 158. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0475-5>
- [10] Pittilo M. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*. 2000. Vol. 81. Issue 4. P. 219-230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x>
- [11] Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States / L. A. Bazzano et al. *Annals of internal medicine*. 2003. Vol. 138. Issue 11. P. 891-897. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010>
- [12] 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi et al. *European heart journal*. 2016. Vol. 37. Issue 3. P. 267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- [13] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевачії сегмента ST : наказ МОЗ України від 03.03.2016 № 164. URL : <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25691>
- [14] State smoking prevalence estimates: a comparison of the Behavioral Risk Factor Surveillance System and current population surveys / D. R. Arday et al. *American journal of public health*. 1997. Vol. 87. Issue 10. P. 1665-1669. <https://doi.org/10.2105/ajph.87.10.1665>
- [15] Evidence of the Impact of the Tips From Former Smokers Campaign: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System / K. C. Davis et al. *Preventing chronic disease*. 2019. Vol. 16. P. E137. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190110>
- [16] Moshki M., Zareie M., Hashemizadeh H. Sex differences in Acute Myocardial Infarction. *Nursing and midwifery studies*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. e22395. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal22395>
- [17] Sex differences in young patients with acute myocardial infarction / G. Egiziano et al. *Diabetic medicine*. 2013. Vol. 30. Issue 3. P. e108-e114. <https://doi.org/10.1111/dme.12084>
- [18] Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis / R. P. Dreyer et al. *European heart journal: Acute cardiovascular care*. 2016. Vol. 5. Issue 1. P. 43-54. <https://doi.org/10.1177/2048872615568967>
- [19] Transforming Growth Factor- β 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome / K. Aihara et al. *Cardiology research and practice*. 2010. Vol. 2011. P. 175381. <https://doi.org/10.4061/2011/175381>
- [20] Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants / C. A. Argmann et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. Vol. 21. Issue 12. P. 2011-2018. <https://doi.org/10.1161/hq1201.099426>
- [21] Millett E., Peters S., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018. Vol. 363. P. k4247. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4247>
- [22] Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study / S. S. Anand et al. *European heart journal*. 2008. Vol. 29. Issue 7. P. 932-940. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
- [23] Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women / J. D. Berry et al. *American Journal of Cardiology*. 2008. Vol. 101. Issue 1. P. 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.079>
- [3] Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 364(9438), 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- [4] Njølstad, I., Arnesen, E., & Lund-Larsen, P. G. (1996). Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*, 93(3), 450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
- [5] Horbas, I. M. (2010). Epidemiolohichna sytuatsiia shchodo sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini: 30-richne monitoruvannya [Epidemiological situation of cardiovascular diseases in Ukraine: 30-year monitoring]. *Praktychna anhiolohiia*, (9-10). <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-357#Epidemiolohichna-situatsiia-shchodo-sercevo-sudynnykh-zakhvoriuvan-v-Ukraini-richne-monitoruvannya> [in Ukrainian].
- [6] Iversen, B., Jacobsen, B. K., & Løchen, M.-L. (2013). Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *European journal of epidemiology*, 28(8), 659-667. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9785-z>
- [7] Albrektsen, G., Heuch, I., Løchen, M. L., Thelle, D. S., Wilsgaard, T., Njølstad, I., & Børnå, K. H. (2017). Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. *The Tromsø Study 1979-2012. Atherosclerosis*, 261, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009>
- [8] Joshi, N., Shah, C., Mehta, H., & Gokhle, P. (2013). Comparative study of lipid profile on healthy smoker and non smokers. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2(3), 622-626. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2013.210420131>
- [9] Kar, D., Gillies, C., Zaccardi, F., Webb, D., Seidu, S., Tesfaye, S., Davies, M., & Khunti, K. (2016). Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*, 15(1), Article 158. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0475-5>
- [10] Pittilo, M. (2000). Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*, 81(4), 219-230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x>
- [11] Bazzano, L. A., He, J., Muntner, P., Vupputuri, S., & Whelton, P. K. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 138(11), 891-897. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010>
- [12] Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., & ESC Scientific Document Group. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(3), 267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2016, March 03). *Pro zatverdzhennya ta vprovadzheniya mediko-tekhnologichnikh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri gostromu koronarnomu sindromi bez elevatsii segmenta ST [About approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in acute coronary syndrome without ST-segment elevation (No. 164)]*. <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25691>
- [14] Arday, D. R., Tomar, S. L., Nelson, D. E., Merritt, R. K., Schooley, M. W., & Mowery, P. (1997). State smoking prevalence estimates: a comparison of the Behavioral Risk Factor Surveillance System and current population surveys. *American journal of public health*, 87(10), 1665-1669. <https://doi.org/10.2105/ajph.87.10.1665>
- [15] Davis, K. C., Murphy-Hoefer, R., Levine, B., King, B. A., Hu, S., & Rodes, R. (2019). Evidence of the Impact of the Tips From Former Smokers Campaign: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Preventing chronic disease*, 16, Article E137. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190110>
- [16] Moshki, M., Zareie, M., & Hashemizadeh, H. (2015). Sex differences in Acute Myocardial Infarction. *Nursing and midwifery studies*, 4(1), Article e22395. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal22395>
- [17] Egiziano, G., Akhtari, S., Pilote, L., Daskalopoulou, S. S., & GENESIS (GENEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) Investigators. (2013). Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabetic medicine*, 30(3), Article e108-e114. <https://doi.org/10.1111/dme.12084>

References

- [18] Dreyer, R. P., Smolderen, K. G., Strait, K. M., Beltrame, J. F., Lichtman, J. H., Lorenze, N. P., D'Onofrio, G., Bueno, H., Krumholz, H. M., & Spertus, J. A. (2016). Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *European heart journal: Acute cardiovascular care*, 5(1), 43-54. <https://doi.org/10.1177/2048872615568967>
- [19] Aihara, K., Ikeda, Y., Yagi, S., Akaike, M., & Matsumoto, T. (2010). Transforming Growth Factor- β 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. *Cardiology research and practice*, 2011, Article 175381. <https://doi.org/10.4061/2011/175381>
- [20] Argmann, C. A., Van Den Diepstraten, C. H., Sawyez, C. G., Edwards, J. Y., Hegele, R. A., Wolfe, B. M., & Huff, M. W. (2001). Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(12), 2011-2018. <https://doi.org/10.1161/hq1201.099426>
- [21] Millett, E., Peters, S., & Woodward, M. (2018). Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*, 363, Article k4247. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4247>
- [22] Anand, S. S., Islam, S., Rosengren, A., Franzosi, M. G., Steyn, K., Yusufali, A. H., Keltai, M., Diaz, R., Rangarajan, S., Yusuf, S., & INTERHEART Investigators. (2008). Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European heart journal*, 29(7), 932-940. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
- [23] Berry, J. D., Dyer, A., Carnethon, M., Tian, L., Greenland, P., & Lloyd-Jones, D. M. (2008). Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women. *American Journal of Cardiology*, 101(1), 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.079>

Особливості проведення нейропротекторної терапії в жінок із гострим ішемічним інсультом

О. А. Галушко *^{A,B,F}, М. А. Тріщинська ^{C,E}, А. Д. Вітюк ^{C,D}

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 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:

інсульт, жінки, нейропротекція, едаравон.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 454-458

*E-mail:
agalushko@ukr.net

Є суттєві відмінності між перебігом гострого ішемічного інсульту (ГІ) у чоловіків і жінок. У середньому при ГІ жінки мають вираженіший ступінь неврологічних порушень, вищу смертність та інвалідність. Але каротидні процедури та тромболітичну терапію проводять жінкам рідше, ніж чоловікам, що зумовлює необхідність пошуку альтернативних методів лікування ГІ у жінок (нейропротекції).

Мета роботи – дослідити ефективність застосування нейропротектора едаравону в комплексі терапії в жінок, які хворі на ГІ.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне дослідження 48 жінок із ГІ, яких поділили на дві групи. Хворим першої групи (n = 36) в терапію додавали едаравон по 30 мг двічі на добу внутрішньовенно. У групі контролю (n = 12) нейропротектори не використовували. Усім хворим проводили клініко-інструментальне та неврологічне обстеження (шкали Глазго (ШКГ), FOUR, NIHSS, рівень нейронспецифічної енолази (NSE)).

Результати. Аналіз оцінювань за ШКГ показав наявність позитивної динаміки в більшості пацієнтів обох груп без різниці між групами. Так, середній бал за ШКГ в основній групі збільшився з $11,84 \pm 2,62$ до $13,87 \pm 0,94$ бала проти $11,69 \pm 3,15$ до $13,31 \pm 1,78$ бала у групі контролю (p > 0,05). Оцінювання за шкалою FOUR показало, що в 1 групі, починаючи з п'ятої доби, рівень свідомості відновлювався швидше і до 9–10 дня лікування становив у групі едаравону $15,47 \pm 0,85$ бала, у групі контролю – $13,62 \pm 1,19$ бала (p < 0,05). Рівень NSE перевищував нормальні показники в усіх жінок, причому найбільше – у хворих контрольної групи, в яких рівень NSE збільшився вдесятеро (з 9,2 до 96,4 нг/мл, p < 0,01). Надалі спостерігали швидке зниження рівня NSE в 1 групі, а в контрольній групі до 10 дня лікування рівень NSE не досяг референтних значень (p < 0,05).

Висновки. Введення едаравону в жінок, які хворі на ГІ, призводить до позитивних результатів уже в гострому періоді захворювання. Застосування едаравону достовірно ефективно за шкалою FOUR і динамікою рівнів NSE. Надалі потрібні дослідження для з'ясування ролі та місця едаравону в комплексі інтенсивної терапії ішемічного інсульту.

Key words:

stroke, women, neuroprotection, edaravone.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (4), 454-458

Peculiarities of neuroprotective therapy in women with acute ischemic stroke

O. A. Halushko, M. A. Trishchynska, A. D. Vitiuk

There are significant differences between the course of acute ischemic stroke (AIS) in men and women. On average, women with AIS have a more pronounced degree of neurological disorders, higher mortality and disability. However, carotid procedures and thrombolytic therapy are performed less frequently in women than in men, requiring the search for alternative therapies for the treatment of AIS in women (neuroprotection).

Aim. To investigate the effectiveness of a combination therapy with edaravone as a neuroprotector in women with AIS.

Materials and methods. A prospective study enrolled 48 women with AIS, divided into two groups. The first group patients (n = 36) were treated with edaravone 30 mg twice daily, intravenously. Neuroprotectors were not used in the control group (n = 12). Clinical-instrumental and neurological examinations (Glasgow Coma Scale (GCS), FOUR, NIHSS, neurospecific enolase (NSE) levels) were performed in all the patients.

Results. An analysis of GCS scores showed a positive trend in most patients of both groups, with no difference between the groups. Thus, the mean GCS score in the main group increased from 11.84 ± 2.62 to 13.87 ± 0.94 points against 11.69 ± 3.15 to 13.31 ± 1.78 in the control group (P > 0.05). The FOUR score showed that in group 1, the level of consciousness recovered more rapidly from the 5th day and up to 9–10 days of treatment it was: in the edaravone group – 15.47 ± 0.85 points, in the control group – 13.62 ± 1.19 points (P < 0.05). The level of NSE was higher than normal in all the women, with the highest level in patients of the control group, in whom it increased 10-fold (from 9.2 to 96.4 ng/ml, P < 0.01). Later on, there was a rapid decrease in NSE level in group 1, while the level of NSE did not reach the reference values (P < 0.05) until day 10 of treatment in the control group.

Conclusions. The administration of edaravone in women with AIS resulted in favorable outcomes even in the acute period of the disease. The use of edaravone was significantly effective on the FOUR scale and by the dynamics of NSE levels. Further studies are needed to clarify the role and place of edaravone in the ischemic stroke intensive care setting.

Особенности проведения нейропротекторной терапии у женщин в остром периоде ишемического инсульта

О. А. Галушко, М. А. Трещинская, А. Д. Витюк

Существуют значительные различия в течении острого ишемического инсульта (ОИИ) у мужчин и женщин. При ОИИ женщины имеют более выраженную степень неврологических нарушений, более высокую смертность и инвалидность.

Однако каротидные процедуры и тромболитическая терапия проводятся у женщин реже, чем у мужчин, что требует поиска альтернативных методов лечения ОИИ у женщин (нейропротекции).

Цель работы – исследовать эффективность применения нейропротектора эдаравона в комплексе терапии у женщин, больных ОИИ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 48 женщин с ОИИ, которых разделили на две группы. Больным первой группы (n = 36) в терапию добавляли эдаравон по 30 мг дважды в сутки внутривенно. В группе контроля (n = 12) нейропротекторы не использовались. Всем больным проводили клинико-инструментальное и неврологическое обследование (шкалы Глазго (ШКГ), FOUR, NIHSS, уровень нейронспецифической энтолазы (NSE)).

Результаты. Анализ оценок по ШКГ показал наличие положительной динамики у большинства пациентов обеих групп без разницы между группами. Так, средний балл по ШКГ в основной группе увеличился с $11,84 \pm 2,62$ до $13,87 \pm 0,94$ балла против $11,69 \pm 3,15$ до $13,31 \pm 1,78$ в группе контроля ($p > 0,05$). Оценка по шкале FOUR показала, что в 1 группе, начиная с пятого дня, уровень сознания восстанавливался более быстро, и до 9–10 дня лечения составил в группе эдаравона $15,47 \pm 0,85$ балла, в группе контроля – $13,62 \pm 1,19$ балла ($p < 0,05$). Уровень NSE превышал нормальные показатели у всех женщин, причем больше всего – у больных контрольной группы, у которых уровень NSE вырос в 10 раз (с 9,2 до 96,4 нг/мл, $p < 0,01$). В дальнейшем наблюдалось быстрое снижение уровня NSE в 1 группе, а в контрольной группе до 10 дня лечения уровень NSE не достиг референтных значений ($p < 0,05$).

Выводы. Введение эдаравона у женщин, больных ОИИ, приводит к положительным результатам уже в остром периоде заболевания. Применение эдаравона было достоверно эффективным по шкале FOUR и динамике уровней NSE. Требуются дальнейшие исследования для выяснения роли и места эдаравона в комплексе интенсивной терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт, женщины, нейропротекция, эдаравон.

Запорожский
медичинський журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 454-458

Захворювання серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба серця, кардіоміопатія) становлять 40 % усіх смертей у чоловіків і до 49 % усіх смертей у жінок [1]. Хоча останніми роками у світі відбулося зменшення смертності від гострого ішемічного інсульту (ГІ), він залишається однією з головних проблем охорони здоров'я у світі. Слід відзначити, що є значущі відмінності між перебігом ГІ у чоловіків і жінок: від факторів ризику до особливостей інтенсивної терапії.

Фактори ризику. Фактори ризику відрізняються у чоловіків та жінок, наприклад, частота фібриляції передсердь та гіпертонічної хвороби вища в жінок з інсультом, а показники, скажімо, куріння або надмірного споживання алкоголю вищі в чоловіків [2]. Для чоловіків найбільш значущими є вживання алкоголю та тютюну, історія інфаркту міокарда та захворювання периферичних артерій [3]. Для жінок факторами, що пов'язані з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, є застосування оральних контрацептивів, вагітність і менопауза [4]. Помічено також, що деякі фактори ризику, наприклад діабет або куріння, несуть вищий ризик для жінок, ніж для чоловіків [2]. Специфічні для жінок фактори ризику необхідно своєчасно виявляти для дальшого зменшення смертності. Наприклад, у жінок дуже поширена фібриляція передсердь, що потребує належного оцінювання та призначення антикоагулянтної терапії [5]. А в жінок із гострим інсультом на тлі супутнього цукрового діабету частіше виникають серцево-судинні ускладнення, та ризик смерті при розвитку інсульту на 50 % вищий, ніж у чоловіків [6], що потребує активного виявлення в жінок порушень вуглеводного обміну.

Клінічні відмінності. У середньому при ГІ жінки порівняно з чоловіками мають виразніший ступінь неврологічних порушень, зокрема вищі оцінки за шкалою NIHSS, вищу смертність та інвалідність, хоча це нерідко пов'язано з тим, що вони переносять інсульт у більш похилому віці, ніж чоловіки [2, 7]. Цікаві відмінності спостерігають у клінічній картині перших проявів інсульту. У жінок частіше, ніж у чоловіків виявляють генералізовані симптоми, що нерідко мають неспецифічний для інсульту характер. Зокрема, при ГІ у жінок частіше спостері-

гають дезорієнтацію, генералізовану слабкість, зміну психічного статусу [8], головний біль, зміни свідомості [9], нетримання сечі, зоровий дефіцит, диплопію та дисфазію [3]. З іншого боку, в чоловіків частіше трапляється ністагм і сенсорні порушення [8]. Ці відмінності деколи впливають на діагностику та ухвалення рішення про лікування та транспортування хворих.

Обстеження. Жінки мають меншу ймовірність отримати візуалізацію мозку, доплерографію, ехокардіографію та ангиографію, ніж чоловіки такого самого віку [3].

Відмінності в лікуванні. Хірургічне лікування ГІ, зокрема каротидні процедури, є доволі популярними в осіб із високим ризиком. Але каротидна ендартеректомія проводиться менше в жінок, ніж у чоловіків, навіть після корекції результатів до віку та коморбідності, що пов'язують із вищим періопераційним ризиком у жінок [10]. Крім того, в чоловіків є більша поширеність захворювань сонних артерій. А головний метод лікування ГІ – введення рекомбінантного активатора тканинного плазміногену (rt-PA) – в жінок теж використовується рідше, ніж у чоловіків. Головна причина – пізня госпіталізація та наявність більшої кількості коморбідної патології [4].

Отже, всі перераховані особливості розвитку ГІ у жінок істотно знижують можливість отримання ними належної та своєчасної допомоги, відповідно, це погіршує результати лікування. Потрібний пошук інших шляхів надання допомоги жінкам із ГІ. Такою терапією, що зменшує пошкодження, запобігає смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях або сприяє відновленню клітин мозку після гострої ішемії чи реперфузії, є медикаментозна нейропротекція [11].

Одним із цікавих і перспективних препаратів групи нейропротекторів є едаравон – низькомолекулярний антиоксидантний засіб, що серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [12]. Едаравон пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водородозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують цей ланцюг. У гострій стадії ГІ едаравон показує захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-от набряк головного

мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Саме таким чином едаравон гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу, запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті [12].

Едаравон розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. З того часу едаравон успішно призначається в Японії для лікування гострого ішемічного інсульту, уже багато років включений до Японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В) [13]. Нині ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту показана в багатьох клінічних дослідженнях [14–16]. Однак даних про застосування едаравону в когорті жінок, які перенесли ГІІ, бракує. Це й зумовило необхідність проведення дослідження.

Мета роботи

Дослідити ефективність застосування поглинача вільних радикалів (нейропротектора) едаравону в комплексі терапії в жінок, які хворі на гострий ішемічний інсульт.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети дослідження здійснили проспективне комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 48 хворих жінок, які перенесли гострий ішемічний інсульт. Дослідження проведено на базі відділення інтенсивної терапії Київської обласної клінічної лікарні з вересня 2018 по серпень 2019 року. До початку дослідження хворі підписали інформовану згоду. Протокол і програма дослідження схвалені етичним комітетом НМАПО імені П. Л. Шупика.

Критерій залучення в дослідження: гострий ішемічний інсульт, що верифікований клініко-неврологічними та нейровізуалізаційними методами.

Критерій вилучення з дослідження – наявність у хворого тяжкої коморбідної патології (гострий інфаркт міокарда, гостра ниркова, печінкова та дихальна недостатність, епілепсія, пухлина головного мозку, геморагічний інсульт).

Пацієнтів поділили на дві групи. Хворим першої групи (n = 36) призначали розчин, що містить по 1,5 мг едаравону в 1 мл розчину в дозі по 30 мг едаравону (1 ампула), двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули розчиняли у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Препарат застосовували у формі крапельного внутрішньовенного вливання

(40–60 крапель/хв). У групі контролю (n = 12) препарати з заявленою нейропротективною дією не використовували. Хворі груп дослідження не відрізнялися за основними антропометричними, анамнестичними та клініко-інструментальними характеристиками, що показано в таблиці 1.

За підтипом інсульту в обох групах переважали хворі з атеросклерозом великих артерій (група 1 – 25 осіб (69,4 %), контрольна група – 8 осіб (66,7 %), p > 0,05). Лакунарні інсульти діагностували: 1 група – у 6 хворих (16,7 %), контрольна – у 3 (25,0 %), p > 0,05. Кардіоемболічні інсульти діагностували: 1 група – 5 хворих (13,9 %), контрольна – 1 (8,33 %), p > 0,05.

Обстеження пацієнтів включало клініко-лабораторний моніторинг біохімічних та коагулологічних параметрів крові та сечі, комплексне інструментальне обстеження. Діагноз ішемічного інсульту та його локалізацію верифікували за допомогою комп'ютерної (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Як критерій ефективності церебропротекторної терапії використали параметри: оцінювання рівня свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) і шкалою FOUR, кількість балів за шкалою NIHSS (оцінювання тяжкості інсульту) та індексу Бартел (оцінювання повсякденної активності); рівень нейронспецифічної енолази (NSE; маркер ушкодження нейронів); показники церебральної оксиметрії (rSO₂; маркер оксигенації головного мозку). Параметри визначали в пацієнтів протягом усього періоду лікування, наприкінці лікування виконували контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ або МРТ).

Статистичну обробку результатів здійснили з використанням пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel 2010 і SPSS 13.0, застосовували непараметричні методи. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за критерієм Манна-Уїтні. Для оцінювання вірогідності різниці декількох відносних величин, що пов'язані між собою, застосовували χ²-критерій Пірсона.

Результати

Аналіз оцінювань за ШКГ показав наявність позитивної динаміки в більшості пацієнтів обох груп без суттєвої статистичної різниці (p > 0,05) між групами. Так, середній бал за ШКГ в основній групі збільшився з 11,84 ± 2,62 до 13,87 ± 0,94 бала проти 11,69 ± 3,15 до 13,31 ± 1,78 бала у групі контролю (p > 0,05). Але не до всіх жінок була можливість застосовувати шкалу коми Глазго (наявність інтубаційної трубки, моторна афазія), тому стан свідомості пацієнтів оцінювали за шкалою FOUR (рис. 1). У групі, де використовувався поглинач вільних радикалів едаравон, починаючи з 5 доби, рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі контролю. Згідно з аналізом за шкалою FOUR, до 9–10 дня лікування різниця оцінок між групами стала відчутною та досягла рівня статистичної вірогідності: у групі едаравону – 15,47 ± 0,85 бала, у групі контролю – 13,62 ± 1,19 бала (p < 0,05).

Аналізуючи динаміку оцінок тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, встановили, що хворі мали переважно ГІІ середнього ступеня тяжкості (в межах 10–12 балів за NIHSS), протягом лікування кількість балів поступово

Таблиця 1. Основні характеристики хворих у групах дослідження (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Групи дослідження		
	1	Контроль	Різниця між групами (p)
Кількість хворих, n	36	12	–
Вік, роки, (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	68,5 [61,75; 74,0]	69,0 [62,5; 73,5]	>0,05
Зріст, см	164,0 ± 8,7	163,6 ± 9,3	>0,05
Вага, кг	74,3 ± 10,9	73,9 ± 8,7	>0,05
ІМТ, кг/м ²	27,6 ± 2,9	27,5 ± 3,8	>0,05
Оцінка за шкалою NIHSS при госпіталізації, бали	13,4 ± 3,1	12,9 ± 3,7	>0,05

ІМТ: індекс маси тіла.

знижувалася без статистичної різниці між основною та контрольною групами дослідження ($p > 0,05$).

Аналізуючи динаміку маркера ушкодження нейронів – NSE, отримали такі результати. На 3 добу лікування у хворих обох груп рівень NSE перевищував нормальні показники, причому в найбільшій мірі – у хворих контрольної групи, в них рівень NSE збільшився вдесятеро (з 9,2 до 96,4 нг/мл). Надалі спостерігали швидке зниження рівня NSE, який в основній групі хворих до 10 доби лікування досягнув нормальних показників. У контрольній групі динаміка зниження NSE не була такою вираженою, і до 10 дня лікування рівень NSE не досяг референтних значень (рис. 2).

Оцінюючи показники церебральної оксиметрії (rSO_2), виявили, що у хворих різних вікових груп і коморбідних станів цей показник може суттєво варіювати від 65 % до 90 %, а в разі виникнення ГП показник rSO_2 над ураженою півкулею знижується. Під час дослідження відзначили, що у хворих контрольної групи спостерігали різке зниження rSO_2 (особливо на 3–4 добу) з дальшим тривалим і повільним його підвищенням. У хворих, які отримували едаравон, зниження rSO_2 було виражене меншою мірою та мало меншу тривалість, хоча різниця між групами дослідження статистично невірогідна ($p > 0,05$).

Обговорення

Як відзначали, ефективність едаравону в лікуванні ГП показана в багатьох дослідженнях. Так, згідно з даними дослідження III фази, при застосуванні едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом виявили, оцінюючи функціональний стан за шкалою Ренкіна через 3 місяці після розвитку інсульту, повну відсутність функціональних порушень у 27 зі 125 хворих (21,6 %) проти 12 зі 125 (9,6 %) у групі плацебо [17]. Повідомляється, що при одночасному застосуванні едаравону з тромболітичною терапією рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA) легше досягнути швидкого відновлення кровотоку [18].

Водночас інформація про ефективність едаравону переважно стосується віддалених результатів лікування [19]. А в дослідженні показані ефекти едаравону, що розвинулися в гострий період ГП – в перші дні та години від появи симптомів. Про ефективність едаравону в гострий період ГП свідчить динаміка оцінювання неврологічного статусу. В усіх групах на тлі лікування досягнуті позитивні результати, причому в жінок, які отримували едаравон, покращення неврологічного статусу проявлялося більшою мірою, ніж у жінок, які не отримували цього препарату. Але статистично вірогідну різницю отримали в динаміці рівнів NSE та за оцінками за шкалою FOUR. Вважаємо, що надалі, під час ширших досліджень, вірогідність позитивного впливу едаравону на основні неврологічні результати буде цілком достовірно доведена.

Висновки

1. Введення едаравону в жінок, які хворі на ГП, призводить до позитивних результатів уже в гострому періоді захворювання.

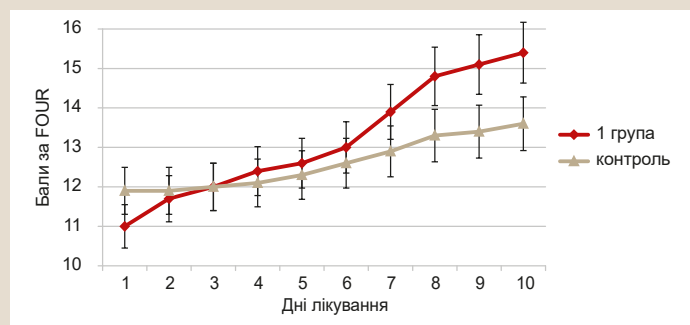


Рис. 1. Динаміка оцінок за шкалою FOUR у групах пацієнок.

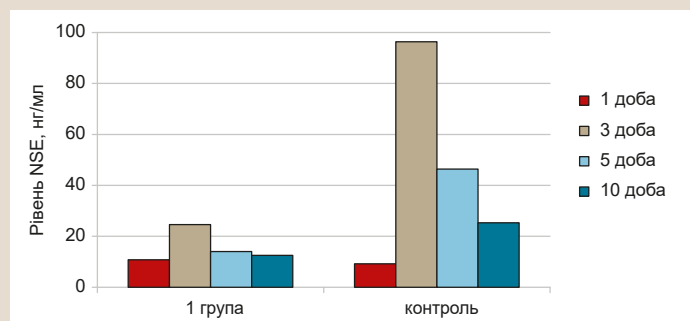


Рис. 2. Динаміка рівнів NSE у групах пацієнок.

2. Застосування едаравону – достовірно ефективно за показниками неврологічного статусу (рівень свідомості за шкалою FOUR) та динамікою рівнів неврологічних маркерів (NSE).

3. Надалі потрібні дослідження для з'ясування ролі та місця едаравону в комплексі інтенсивної терапії ішемічного інсульту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 08.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 13.01.2020

Відомості про авторів:

Галушко О. А., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7027-8110](https://orcid.org/0000-0001-7027-8110)

Трищинська М. А., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-1022-0635](https://orcid.org/0000-0002-1022-0635)

Віток А. Д., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та перинатології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-0550-7196](https://orcid.org/0000-0003-0550-7196)

Information about authors:

Halushko O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Trishynska M. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Vitiuk A. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Галушко А. А., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Трещинская М. А., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Витюк А. Д., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Does gender influence the outcome of ischemic heart disease? / M. Tomaszewski et al. *Menopausal Review*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 51-56. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84158>
- [2] Christensen H., Bentsen L., Christensen L. Update on specificities of stroke in women. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2016. Vol. 45. Issue 12. Pt. 2. P. e409-e418. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.005>
- [3] Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry / A. Di Carlo et al. *Stroke*. 2003. Vol. 34. Issue 5. P. 1114-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7>
- [4] Girijala R. L., Sohrabji F., Bush R. L. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular medicine*. 2017. Vol. 22. Issue 2. P. 135-145. <https://doi.org/10.1177/1358863X16668263>
- [5] Lundberg G. P., Volgman A. S. Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26. Issue 1. P. 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.010>
- [6] Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management / C. Triches, B. D. Schaan, J. L. Gross, M. J. Azevedo. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009. Vol. 53. Issue 6. P. 698-708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000600002>
- [7] Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*. 2016. Vol. 40. Issue 4. P. 1082-1090. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
- [8] Gender Differences in Presenting Signs and Symptoms of Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Study / N. U. Jerath et al. *Gender Medicine*. 2011. Vol. 8. Issue 5. P. 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.08.001>
- [9] Sex and acute stroke presentation / L. A. Labiche, W. Chan, K. R. Saldin, L. B. Morgenstern. *Annals of emergency medicine*. 2002. Vol. 40. Issue 5. P. 453-460. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.128682>
- [10] The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease / S. Alamowitch et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36. Issue 1. P. 27-31. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149622.12636.1f>
- [11] Moretti A., Ferrari F., Villa R. F. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacology & therapeutics*. 2015. Vol. 146. P. 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.003>
- [12] How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? / K. Watanabe et al. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2018. Vol. 62. Issue 1. P. 20-38. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-62>
- [13] Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke / R. Kern et al. *Cerebrovascular diseases*. 2013. Vol. 35. Issue 5. P. 402-418. <https://doi.org/10.1159/000351753>
- [14] Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen / M. Kaste et al. *Cerebrovascular diseases*. 2013. Vol. 36. Issue 3. P. 196-204. <https://doi.org/10.1159/000353680>
- [15] Edaravone with and without 6Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5) / T. Yamaguchi et al. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2017. Vol. 26. Issue 4. P. 756-765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011>
- [16] Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials / J. Yang et al. *Developmental neurorehabilitation*. 2015. Vol. 18. Issue 5. P. 330-335. <https://doi.org/10.3109/17518423.2013.830153>
- [17] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovascular diseases*. 2003. Vol. 15. Issue 3. P. 222-229. <https://doi.org/10.1159/000069318>
- [18] Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – A preliminary study / K. Kimura et al. *Journal of the neurological sciences*. 2012. Vol. 313. Issue 1-2. P. 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.006>
- [19] Manwani B., McCullough L. D. On the Basis of Sex. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 9. P. 2285-2287. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025955>

References

- [1] Tomaszewski, M., Topyła, W., Kijewski, B. G., Miotła, P., & Waciriński, P. (2019). Does gender influence the outcome of ischemic heart disease? *Menopausal Review*, 18(1), 51-56. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84158>
- [2] Christensen, H., Bentsen, L., & Christensen, L. (2016). Update on specificities of stroke in women. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 45(12 Pt. 2), e409-e418. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.005>
- [3] Di Carlo, A., Lamassa, M., Balderschesi, M., Pracucci, G., Basile, A. M., Wolfe, C. D., Giroud, M., Rudd, A., Ghetti, A., Inzitari, D., & European BIOMED Study of Stroke Care Group. (2003). Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*, 34(5), 1114-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7>
- [4] Girijala, R. L., Sohrabji, F., & Bush, R. L. (2017). Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular medicine*, 22(2), 135-145. <https://doi.org/10.1177/1358863X16668263>
- [5] Lundberg, G. P., & Volgman, A. S. (2016). Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(1), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.010>
- [6] Triches, C., Schaan, B. D., Gross, J. L., & Azevedo, M. J. (2009). Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(6), 698-708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000600002>
- [7] Appellos, P., Stegmayr, B., & Terént, A. (2009). Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*, 40(4), 1082-1090. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
- [8] Jerath, N. U., Reddy, C., Freeman, W. D., Jerath, A. U., & Brown, R. D. (2011). Gender Differences in Presenting Signs and Symptoms of Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Study. *Gender Medicine*, 8(5), 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.08.001>
- [9] Labiche, L. A., Chan, W., Saldin, K. R., & Morgenstern, L. B. (2002). Sex and acute stroke presentation. *Annals of emergency medicine*, 40(5), 453-460. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.128682>
- [10] Alamowitch, S., Eliasziw, M., Barnett, H. J., North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), ASA Trial Group, & Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Group. (2005). The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke*, 36(1), 27-31. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149622.12636.1f>
- [11] Moretti, A., Ferrari, F., & Villa, R. F. (2015). Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacology & therapeutics*, 146, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.003>
- [12] Watanabe, K., Tanaka, M., Yuki, S., Hirai, M., & Yamamoto, Y. (2018). How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 62(1), 20-38. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-62>
- [13] Kern, R., Nagayama, M., Toyoda, K., Steiner, T., Hennerici, M. G., & Shinohara, Y. (2013). Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases*, 35(5), 402-418. <https://doi.org/10.1159/000351753>
- [14] Kaste, M., Murayama, S., Ford, G. A., Dippel, D. W., Walters, M. R., Tatlisumak, T., & MCI-186 study group. (2013). Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. *Cerebrovascular diseases*, 36(3), 196-204. <https://doi.org/10.1159/000353680>
- [15] Yamaguchi, T., Awano, H., Matsuda, H., Tanahashi, N., & PROTECT4.5 Investigators. (2017). Edaravone with and without 6Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 26(4), 756-765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011>
- [16] Yang, J., Cui, X., Li, J., Zhang, C., Zhang, J., & Liu, M. (2015). Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Developmental neurorehabilitation*, 18(5), 330-335. <https://doi.org/10.3109/17518423.2013.830153>
- [17] Edaravone Acute Infarction Study Group. (2003). Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovascular diseases*, 15(3), 222-229. <https://doi.org/10.1159/000069318>
- [18] Kimura, K., Aoki, J., Sakamoto, Y., Kobayashi, K., Sakai, K., Inoue, T., Iguchi, Y., & Shibazaki, K. (2012). Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – A preliminary study. *Journal of the neurological sciences*, 313(1-2), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.006>
- [19] Manwani, B., & McCullough, L. D. (2019). On the Basis of Sex. *Stroke*, 50(9), 2285-2287. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025955>

Аналіз асоціації поліморфних локусів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* із ризиком розвитку ішемічного та геморагічного інсультів

В. І. Цимбалюк^{id A,F}, І. Г. Васильєва^{id A,E}, М. Р. Костюк^{id B,E}, Н. Г. Чопик^{id C,D},
О. С. Галанта^{id *B,C,D}, О. І. Цюбо^{id B,D}, Н. П. Олексенко^{id B,D}, А. Б. Дмитренко^{id B},
Т. А. Макарова^{id B}, Н. Д. Сніцар^{id B}

ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

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

Генетична складова серед факторів ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу посідає провідну позицію. Але внесок окремих поліморфізмів та їхніх комбінацій у виникнення захворювання має популяційні відмінності. Особливу увагу слід приділити генетичним складовим різних типів інсультів осіб, які проживають на території України.

Мета роботи – оцінити асоціацію поліморфізмів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* і результат їхньої міжгенної взаємодії з ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного та інтракраніального геморагічного інсультів у жителів України.

Матеріали та методи. Обстежили 102 особи, які хворі на ішемічний атеротромботичний інсульт, і 56 хворих на інтракраніальний геморагічний інсульт. До групи порівняння включили 102 особи, які не страждали на серцево-судинні захворювання, не мали близьких родичів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, та показники ліпідного профілю яких перебували в межах норми. Середній вік пацієнтів становив $53,4 \pm 9,1$ року, а осіб групи порівняння – $54,5 \pm 8,2$ року. Однонуклеотидні поліморфізми C677T (rs1801133) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR*, A2756G (rs 1805087) гена *MTR*, C-148T (rs 1800787) гена *FGB* типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із дальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів, а поліморфізм A1298C (rs1801131) гена *MTHFR* визначали алейл-специфічною ПЛР.

Результати. Виявили асоціацію генотипів 1298CC гена *MTHFR* (OR = 3,457, 95 % CI: 1,053–11,357) та -148CT гена *FGB* (OR = 2,276, 95 % CI: 1,248–4,152) із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту. Ризик розвитку інтракраніального геморагічного інсульту асоціювався з наявністю 66AG (OR=2,643, 95 % CI: 1,059–6,593) та 66GG (OR = 4,826, 95 % CI: 1,858–12,535) генотипів гена *MTRR*. Встановили синергічну взаємодію поліморфних локусів *FGB/C-148T* і *MTRR/A66G* при ішемічному атеротромботичному інсульті та незалежний ефект локусу *MTRR/A66G* для розвитку інтракраніального геморагічного інсульту.

Висновки. Генетичні складові різних типів інсультів осіб, які проживають на території України, мають певні відмінності, що треба враховувати під час проведення профілактичних або лікувальних заходів.

Ключові слова:
поліморфізм
генетичний, інсульт,
фактори ризику.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 459-467

*E-mail:
ienagalanta@gmail.com

Analysis of association between *FGB*, *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes polymorphisms and ischemic and hemorrhagic stroke

V. I. Tsybaliuk, I. G. Vasylieva, M. R. Kostiuk, N. G. Chopyk, O. S. Galanta, O. I. Tsiubko,
N. P. Oleksenko, A. B. Dmytrenko, T. A. Makarova, N. D. Snitzar

The genetic component is a leading factor of stroke manifestation. Contribution of single nucleotide polymorphisms or combined genotypes to disease development has population differences. Special attention should be paid to genetic features in different types of strokes among the Ukrainian population.

The aim of the study was to estimate the association of polymorphisms between *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* genes or gene-gene interaction and a risk of atherotrombotic ischemic stroke and intracranial hemorrhagic stroke among Ukrainians.

Materials and methods. 102 patients with atherotrombotic ischemic stroke, 56 patients with intracranial hemorrhagic stroke and 102 healthy control subjects were included in the study. The control group comprised peoples without cardiovascular diseases, family history of stroke and with normal lipid profile values. The mean age was 53.4 ± 9.1 years for stroke patients and 54.5 ± 8.2 years for the control group. Single nucleotide polymorphisms C677T (rs1801133) *MTHFR* gene, A66G (rs1801394) *MTRR* gene, A2756G (rs 1805087) *MTR* gene, C-148T (rs 1800787) *FGB* gene were detected by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction of amplified fragments and polymorphism A1298C (rs1801131) *MTHFR* gene was determined by allele specific PCR method.

Results. The association between 1298CC genotype *MTHFR* gene (OR = 3.457, 95 % CI: 1.053–11.357) and -148CT genotype *FGB* gene (OR = 2.276, 95 % CI: 1.248–4.152) and a risk of atherotrombotic ischemic stroke was revealed. A risk of intracranial hemorrhagic stroke was associated with 66AG (OR = 2.643, 95 % CI: 1.059–6.593) and 66GG (OR = 4.826, 95 % CI: 1.858–12.535) genotypes of *MTRR* gene. Synergistic effect was shown for polymorphic loci of *FGB/C-148T* and *MTRR/A66G* in atherotrombotic ischemic stroke development as well as independent effect of *MTRR/A66G* for intracranial hemorrhagic stroke.

Conclusions. There are some differences in the genetic components of different types of acute stroke in Ukrainians that should be taken into account when initiating therapy or preventative measures.

Key words:
genetic
polymorphism,
stroke, risk factors.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (4), 459-467

Ключевые слова:
 полиморфизм
 генетический,
 инсульт, факторы
 риска.

**Запорожский
 медицинский журнал.**
 2020. Т. 22, № 4(121).
 С. 459-467

Анализ ассоциации полиморфных локусов генов *FGB*, *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* с риском развития ишемического и геморрагического инсультов

В. И. Цымбалюк, И. Г. Васильева, М. Р. Костюк, Н. Г. Чопик, О. С. Галанта, О. И. Цюбко,
 Н. П. Олексенко, А. Б. Дмитренко, Т. А. Макарова, Н. Д. Сницар

Генетическая составляющая среди факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения занимает лидирующее положение. Однако вклад отдельных полиморфизмов и их комбинаций в возникновение заболевания имеет популяционные отличия. Основное внимание следует уделить генетическим составляющим разных типов инсультов для жителей Украины.

Цель работы – оценить ассоциацию полиморфизмов генов *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и результат их межгенного взаимодействия с риском развития ишемического атеротромботического и интракраниального геморрагического инсультов жителей Украины.

Материалы и методы. Обследованы 102 пациента с ишемическим атеротромботическим инсультом и 56 больных с интракраниальным геморрагическим инсультом. В группу сравнения включили 102 человека, которые не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, не имели близких родственников, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, показатели липидного обмена которых находились в пределах нормы. Средний возраст пациентов – $53,4 \pm 9,1$ года, а представителей группы сравнения – $54,5 \pm 8,2$ года. Однонуклеотидные полиморфизмы C677T (rs1801133) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR*, A2756G (rs 1805087) гена *MTR*, C-148T (rs 1800787) гена *FGB* типировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией амплифицированных фрагментов, а полиморфизм A1298C (rs1801131) гена *MTHFR* определяли аллель-специфической ПЦР.

Результаты. В ходе работы была выявлена ассоциация генотипа 1298CC гена *MTHFR* (OR = 3,457, 95 % CI: 1,053–11,357) и генотипа -148CT гена *FGB* (OR = 2,276, 95 % CI: 1,248–4,152) с риском развития ишемического атеротромботического инсульта. Риск развития интракраниального геморрагического инсульта ассоциировался с присутствием 66AG (OR = 2,643, 95 % CI: 1,059–6,593) и 66GG (OR = 4,826, 95 % CI: 1,858–12,535) генотипов гена *MTRR*. Установлено синергическое взаимодействие полиморфных локусов *FGB/C-148T* и *MTRR/A66G* при ишемическом атеротромботическом инсульте и независимый эффект локуса *MTRR/A66G* для развития интракраниального геморрагического инсульта.

Выводы. Генетические составляющие разных типов инсультов у жителей Украины имеют определенные отличия, что должно быть учтено при проведении профилактических или лечебных мероприятий.

Мозок людини – найбільш чутливий до дії гіпоксії орган. В його клітинах еволюційно сформувався ендогенний адаптаційний механізм, що здатен активуватися різними чинниками гіпоксичної дії. Але гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) виникають переважно миттєво, не даючи можливості тканині мозку активувати захист. Наслідком стає непрацездатність, інвалідність або смерть людини. Тому розуміння внеску певних генетичних та епігенетичних чинників у розвиток інсультів дасть можливість жити профілактичні заходи, що сприятимуть запобіганню виникнення або максимальному відтермінуванню хвороби. Особлива увага в сучасній епідеміології приділяється генетичним факторам інсульту, що мають синергічний ефект.

Один із головних метаболічних шляхів організму людини – фолатний цикл, до ключових ферментів якого належить метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*), метіонін-синтаза (*MTR*) і метіонін-синтаза-редуктаза (*MTRR*). Основне завдання циклу – постачання метильних груп для утворення S-аденозилметіоніну (SAM). Приєднання метильних груп до біологічноактивних молекул можна назвати програмуванням процесів життєдіяльності клітини. Від коректної роботи всіх ланок циклу залежать епігенетична регуляція ДНК і метилювання білків. Поліморфні варіанти послідовності ДНК вищезазначених ферментів зумовлюють зміну їхніх функцій. Найбільш обговорюваними в аспекті серцево-судинних захворювань однонуклеотидними замінами на цей час є C677T (rs1801133) та A1298C(rs1801131) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR* та A2756G (rs 1805087) гена *MTR*.

Іншою визнаною причиною розвитку ГПМК є порушення синтезу фібриногену. Фібриноген – розчинний глікопротеїн плазми крові, який відіграє основну роль у першій фазі утворення тромбу, перетворюючись на нерозчинний фібрин. Він складається з трьох пар поліпептидних ланцюгів α_2 , β_2 та γ_2 , що кодуються трьома окремими генами *FGA*, *FGB* та *FGG*, які розташовані на хромосомі 4. Тромбін відщеплює ланцюги α_2 та β_2 , вивільняє фібрин мономери, які полімеризуються й утворюють фібрин полімери та надалі фібриновий згусток [1]. Порушення вмісту циркуляційного фібриногену може бути спадковим або набутим. Одна з причин спадкового порушення – зміна первинної структури ДНК через однонуклеотидні заміни. Для дослідження обрали одну з заміни, яка суттєво впливає на синтез бета-ланцюга фібриногену. Заміна C-148T (rs1800787) підвищує рівень експресії гена та призводить до збільшення рівня фібриногену у плазмі крові [2].

Повногеномні дослідження відзначених поліморфізмів вказують на їхній зв'язок із ризиком розвитку інсультів. Але для окремих популяцій є варіації. У зв'язку з високим соціальним значенням актуальним є визначення вкладу цих генетичних чинників у розвиток ГПМК серед населення України.

Мета роботи

Оцінити асоціацію поліморфізмів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* і результат їхньої міжгенної взаємодії з ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного та інтракраниального геморрагічного інсультів.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 102 особи, які хворі на ішемічний атеротромботичний інсульт (65 чоловіків і 37 жінок) і 56 хворих на інтракраніальний геморагічний інсульт (39 чоловіків і 17 жінок), які перебували на лікуванні у відділенні патології судин голови та шиї або у відділенні нейрореабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України». До групи порівняння включили 102 особи (62 чоловіки та 40 жінок), які не страждали на серцево-судинні захворювання, не мали близьких родичів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, та показники ліпідного профілю яких перебували в межах норми. Середній вік пацієнтів становив $53,4 \pm 9,1$ року, осіб групи порівняння – $54,5 \pm 8,2$ року. Всі обстежені особи проживали на території України та належали до етнічної групи Saucasian. Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP), дизайн погоджений із комісією з питань біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Критерії включення до групи випадків: наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, вік до 65 років і підтверджений за допомогою магнітно-резонансної томографії тип ГПМК.

Молекулярні дослідження здійснили в ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України» у відділі нейробіохімії (сертифікат визнання вимірвальних можливостей № ПТ-321/19 від 30.07.2019 р. до 29.07.2021 р.).

Геномну ДНК виділяли зі зразків крові сорбентним методом із використанням набору «ДНК-сорб-Б» (AmpliSens, РФ). Однуклеотидні поліморфізми С677Т (rs1801133) гена *MTHFR*, А66G (rs1801394) гена *MTRR*, А2756G (rs 1805087) гена *MTR*, С-148Т (rs 1800787) гена *FGB* типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів, а поліморфізм А1298С (rs1801131) гена *MTHFR* визначали алей-специфічною ПЛР. Для виконання роботи використовували тест-набори, що розроблені Укр ПП ЛПБ LabNeogen P.C. (Україна) та рестриктази HinfI, NdeI, BsuRI (HaeIII) та HindIII (ThermoFisher Scientific, США). Рестрикційні фрагменти генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* і продукти алейспецифічної ПЛР для гена *MTHFR* (поліморфізм А1298С) досліджували у 3% агарозному гелі.

Частоти розподілу генотипів у групах перевіряли на відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга за допомогою електронного ресурсу WpCalc Equilibrium Hardy-Weinberg [<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>].

Аналіз асоціації генотипів із розвитком захворювання оцінювали за значенням співвідношення шансів (Odds Ratio) з 95% довірчим інтервалом (CI-confidence interval) за допомогою електронного ресурсу Odds ratio calculator [https://www.medcalc.net/statisticaltests/odds_ratio.php].

Аналіз міжгенних взаємодій здійснили з використанням програми MDR v.3.0.2, що є у вільному доступі [3] [<https://sourceforge.net/projects/mdr/>].

Статистичну значущість оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона [<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx>].

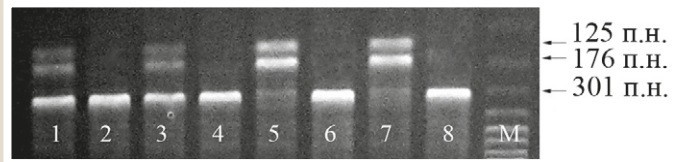


Рис. 1. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму С677Т гена *MTHFR*. Генотип СС – доріжки 2,4,6,8; генотип СТ – доріжки 1,3; генотип ТТ – доріжки 5,7.

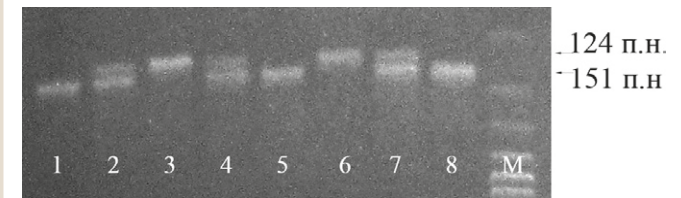


Рис. 2. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму А66G гена *MTRR*. Генотип АА – доріжки 3,6; генотип АG – доріжки 2,4,7; генотип GG – доріжки 1,5,8.

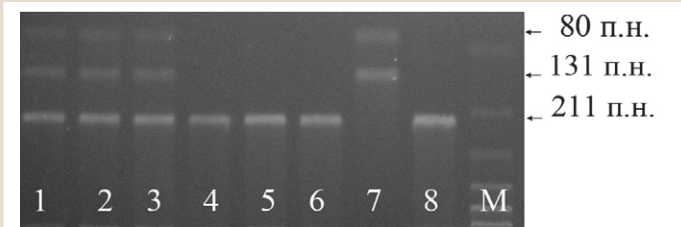


Рис. 3. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму А2756G гена *MTR*. Генотип АА – доріжки 4,5,6,8; генотип АG – доріжки 1,2,3; генотип GG – доріжка 7.

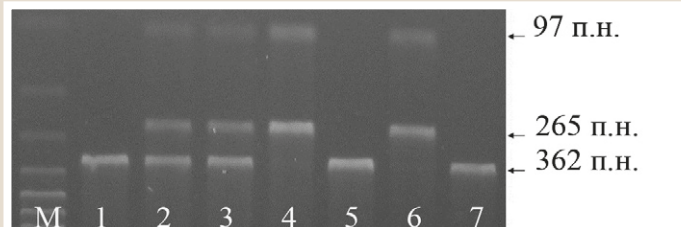


Рис. 4. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму С-148Т гена *FGB*. Генотип СС – доріжки 4,6; генотип СТ – доріжки 2,3; генотип ТТ – доріжки 1,5,7.

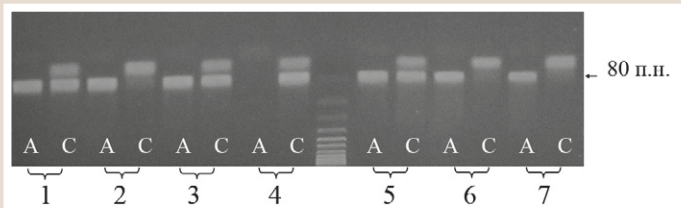


Рис. 5. Електрофореграма продуктів ампліфікації аналізу поліморфізму А1298С гена *MTHFR*. Генотип АА – пара алелів 2,6,7; генотип АС – пара алелів 1,3,5; генотип СС – пара алелів 4.

Результати

Візуалізація продуктів рестрикції фрагментів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* та алейспецифічної ПЛР для гена *MTHFR* (поліморфізм А1298С) наведена на рис. 1–5.

Розподіл генотипів досліджуваних поліморфізмів, що спостерігався достовірно, відповідав очікуваному за законом про рівновагу популяції Харді–Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз розподілу генотипів та алелів поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* у групах хворих на ішемічний атеротромботичний інсульт, інтракраніальний геморагічний інсульт і групі порівняння

Група	Генотип	Розподіл генотипів n (%)			Розподіл алелів n (%)		χ ²
		CC	CT	TT	C	T	
Ішемічний інсульт	<i>MTHFR</i> C677T	37 (36,27)	50 (49,01)	15 (14,70)	124 (60,78)	80 (39,21)	0,081
		22 (39,28)	29 (51,78)	5 (8,92)	73 (65,17)	39 (34,82)	
		50 (49,01)	44 (43,13)	8 (7,84)	144 (79,58)	60 (29,41)	
Ішемічний інсульт	<i>MTHFR</i> A1298C	47 (46,07)	42 (41,17)	13 (12,74)	136 (66,70)	68 (33,30)	0,551
		31 (55,35)	17 (30,35)	8 (14,28)	79 (70,53)	33 (29,46)	
		50 (49,01)	48 (47,05)	4 (3,92)	148 (72,54)	56 (27,45)	
Ішемічний інсульт	<i>MTRR</i> A66G	24 (23,52)	50 (49,01)	28 (27,45)	98 (48,03)	106 (51,96)	0,033
		8 (14,28)	24 (42,85)	24 (42,85)	40 (35,71)	72 (64,28)	
		37 (36,27)	42 (41,77)	23 (22,54)	116 (56,86)	88 (43,13)	
Ішемічний інсульт	<i>MTR</i> A2756G	67 (65,68)	29 (28,43)	6 (5,88)	163 (79,90)	41 (20,09)	1,279
		34 (60,71)	19 (33,92)	3 (5,35)	87 (77,67)	25 (22,32)	
		54 (52,94)	41 (40,19)	7 (6,86)	149 (73,03)	55 (26,96)	
Ішемічний інсульт	<i>FGB</i> C-148T	45 (44,11)	45 (44,11)	12 (11,76)	135 (66,17)	69 (48,52)	0,021
		36 (64,28)	15 (26,78)	5 (8,92)	87 (77,67)	25 (22,32)	
		66 (64,70)	29 (28,43)	7 (6,86)	161 (78,92)	43 (21,07)	

Таблиця 2. Аналіз асоціації поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* із розвитком ішемічного атеротромботичного та інтракраніального геморагічного інсультів за критерієм χ² та відношенням шансів

Поліморфізм	Генотип	χ ² df = 1	p	OR (95% CI)
Ішемічний інсульт				
<i>MTHFR</i> C677T rs1801133	CC	–	–	1
	CT	2,058	0,152	1,536 (0,854-2,762)
	TT	3,757	0,052	2,534 (0,973-6,602)
<i>MTHFR</i> A1298C rs1801131	AA	–	–	1
	AC	0,060	0,807	0,931 (0,524-1,653)
	CC	4,554	0,033	3,457 (1,053-11,357)*
<i>MTR</i> A2756G rs1805087	AA	–	–	1
	AG	3,449	0,064	0,570 (0,314-1,034)
	GG	0,402	0,526	0,691 (0,219-2,177)
<i>MTRR</i> A66G rs1801394	AA	–	–	1
	AG	3,306	0,070	1,835 (0,951-3,542)
	GG	2,703	0,101	1,877 (0,883-3,988)
<i>FGB</i> C-148T rs1800787	CC	–	–	1
	CT	7,303	0,007	2,276 (1,248-4,152)*
	TT	3,371	0,067	2,514 (0,919-6,877)
Геморагічний інсульт				
<i>MTHFR</i> C677T rs1801133	CC	–	–	1
	CT	3,337	0,248	1,498(0,754-2,976)
	TT	0,318	0,574	1,420(0,417-4,834)
<i>MTHFR</i> A1298C rs1801131	AA	–	–	1
	AC	2,400	0,122	0,571(0,280-1,164)
	CC	3,461	0,065	3,226(0,896-11,615)
<i>MTR</i> A2756G rs1805087	AA	–	–	1
	AG	0,754	0,386	0,736(0,368-1,472)
	GG	0,285	0,738	0,681(0,165-2,813)
<i>MTRR</i> A66G rs1801394	AA	–	–	1
	AG	4,505	0,034	2,643(1,059-6,593)*
	GG	11,228	0,002	4,826(1,858-12,535)*
<i>FGB</i> C-148T rs1800787	CC	–	–	1
	CT	0,020	0,889	0,948(0,451-1,995)
	TT	0,189	0,664	1,310(0,388-4,424)

*: p < 0,05.

З літературних джерел відомо, що суттєвої різниці за розподілом генотипів досліджених поліморфізмів у жінок і чоловіків не виявлено [4], тому групи випадків і контролю включали осіб обох статей. Для оцінювання генетичного ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу обрали кодомінантну гетерозиготну та кодомінантну гомозиготну моделі (табл. 2).

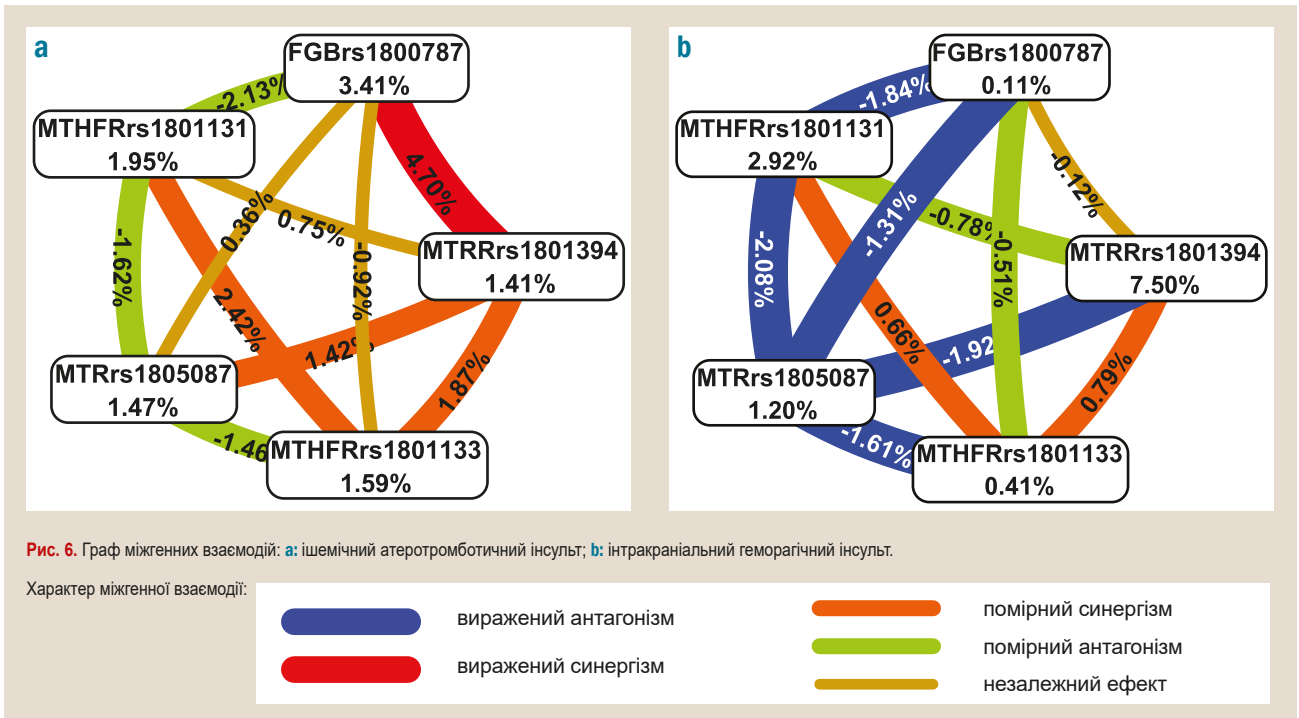
Під час роботи виявили асоціацію генотипу 1298CC гена *MTHFR*, -148CT гена *FGB* із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту, 66AG і 66GG гена *MTRR* із ризиком розвитку інтракраніального геморагічного інсульту. Так, наявність генотипу 1298CC збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту утричі, а наявність алеля Т поліморфізму С-148Т гена *FGB* – удвічі. Потрібно відзначити: генотип 1298CC – фактор ризику й для розвитку геморагічного інсульту, але кількість спостережень ще невелика, і під час подальших досліджень статистична вірогідність зв'язку може бути встановлена.

Наявність генотипів 66AG і 66GG гена *MTRR* збільшує вірогідність розвитку порушень мозкового кровообігу за геморагічним типом у два та чотири рази відповідно. Для хворих на ішемічний інсульт різниця частоти виявлення генотипу, що містить алель ризику, була ближче до статистично вірогідної на користь хворих, але надалі необхідне дослідження більшої кількості випадків для валідації результату.

Привертає увагу більша кількість носіїв генотипу 2756AA гена метіонін-синтази у груп хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу, ніж у групі порівняння. Відповідь на питання про те, чому нормальний рівень метіонін-синтази стає фактором ризику розвитку інсульту для українців, повинна стати предметом окремого дослідження.

Метод скорочення багатофакторної розмірності виявив три найкращі моделі для обох типів інсульту (табл. 3).

Найбільшим потенціалом предикції та 100 % відтворюваністю володіє двокомпонентна модель, що включає



комбінацію генів метіонін-синтази-редуктази і бета-фібриногену для ішемічного інсульту та трикомпонентна модель, що включає гени метіонін-синтази-редуктази та метилентетрагідрофолат редуктази (два поліморфізми) для інтракраніального геморагічного інсульту.

Аналіз міжгенних взаємодій у двокомпонентній моделі при дослідженні ішемічного інсульту виявив дві комбінації генотипів зниженого ризику: 1) CC(rs1800787)/AA(rs1801394), 2) CC(rs1800787)/GG(rs1801394) та одну комбінацію збільшеного ризику – CT(rs1800787)/GG(rs1801394). Аналіз міжгенних взаємодій у трикомпонентній моделі геморагічного інсульту виділив дві комбінації зниженого ризику CC(rs1801133)/AA(rs1801394)/AA(rs1801131) і CC(rs1801133)/AA(rs1801394)/AC(rs1801131). Тільки комбінацію CC(rs1801133)/GG(rs1801394)/AA(rs1801131) програма визначила як єдину, що збільшує ризик захворювання, але необхідне дослідження більшої кількості випадків для отримання остаточної відповіді.

Методом MDR встановили: найбільша частка ентропії щодо статусу «випадок – контроль» пов'язана із локусом C-148T гена *FGB* (rs1800787) для ішемічного атеротромботичного інсульту та A66G гена *MTRR* (rs1801394) для інтракраніального геморагічного інсульту і становить 3,41 % та 7,50 % відповідно (рис. 6).

Другим за величиною значенням ентропії як для ішемічного атеротромботичного, так і для інтракраніального геморагічного інсультів володіє локус A1298C гена *MTHFR* (1,95 % та 2,92 % відповідно). Ці результати узгоджуються з результатами монолокусного аналізу асоціації поліморфізмів із ризиком розвитку інсультів.

Як видно з графічного зображення, для групи випадків ішемічного атеротромботичного інсульту наявна синергічна взаємодія поліморфізму C-148T гена бета-фібриногену з поліморфізмом A66G гена метіонін-синтази-редуктази, що полягає у зростанні ентропії на 4,70 %

Таблиця 3. Моделі міжгенних взаємодій при різних типах інсульту

Модель №	Tren. Bal. Acc.	Test. Bal. Acc.	X ² (p)	Se.	Sp.	CVC	Pres.	
Ішемічний інсульт								
1	<i>FGB</i> (rs1800787)	0,6000	0,5917	2,379 (p = 0,0044)	0,511	0,6947	10/10	0,6133
2	<i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>FGB</i> (rs1800787)	0,6001	0,6967	24,074 (p < 0,0001)	0,5476	0,9200	10/10	0,8519
3	<i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTR</i> (rs1805087)/ <i>FGB</i> (rs1800787)	0,6877	0,5817	28,344 (p < 0,0001)	0,7241	0,9000	8/10	0,8400
4	<i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787)	0,6942	0,5438	28,374 (p < 0,0001)	0,7619	1,0	4/10	1,0000
5	<i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTR</i> (rs1805087)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787)	0,6631	0,5936	24,000(p < 0,0001)	1,0	1,0	10/10	1,0000
Геморагічний інсульт								
1	<i>MTRR</i> (rs1801394)	0,6637	0,6637	15,441 (p < 0,0001)	0,8125	0,6167	10/10	0,5306
2	<i>MTRR</i> (rs1801394)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)	0,6838	0,6035	17,428 (p < 0,0001)	0,8750	0,7576	7/10	0,6369
3	<i>MTRR</i> (rs1801394)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)	0,7525	0,7351	34,792 (p < 0,0001)	1,0	0,9231	10/10	0,7692
4	<i>MTRR</i> (rs1801394) / <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787)	0,7547	0,6275	42,000 (p < 0,0001)	1,0	1,0	6/10	1,0
5	<i>MTRR</i> (rs1801394)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787)/ <i>MTR</i> (rs1805087)	0,7161	0,6709	29,659 (p < 0,0001)	1,0	0,8667	10/10	0,7778

Tren. Bal. Acc. (Training Balanced accuracy): тренувальна збалансована точність;
Test. Bal. Acc. (Testing Balanced accuracy): збалансована точність, що тестується;
Se. (Sensitivity): чутливість; **Sp. (Specificity):** специфічність; **Pre. (Precision):** точність моделі.

при їхній сукупній дії. Між поліморфізмами генів *MTRR* (A66G) і *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) і *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(C677T) і (A1298C) також є синергічний ефект, але менше виражений (1,42 %, 1,87 % та 2,42 % відповідно).

Для інтракраніального геморагічного інсульту встановлено синергічний зв'язок тільки між поліморфізмами

гена *MTHFR* і поліморфізмом A66G гена *MTRR*, але цей зв'язок незначний (пояснює тільки 0,66 % та 0,79 % ентропії). Між рештою поліморфізмів виявлено виражений або помірний антагонізм. Найбільший антагоністичний ефект демонструють локуси A2756G гена *MTR* та A1298C гена *MTHFR*. За результатами монолокусного аналізу бачимо зниження ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу за наявності гетерозиготного генотипу 2756AG гена *MTR*, що знижує рівень ентропії. На відміну від ішемічного інсульту між локусами C-148T гена *FGB* та A66G гена *MTRR* виявлений тільки незалежний ефект.

Обговорення

У роботі проаналізували всі можливі комбінації досліджуваних поліморфних варіантів в експериментальних групах і групі порівняння. Для аналізу використали висококонсервативні налаштування пошуку конфігурації моделі: кількість поліморфізмів для аналізу (attribute count range) від 1 до 5; відтворюваність моделі (cross-validation count) – 10; аналіз топмоделей (track top model) – 1000; пошук конфігурації моделі (search method configuration) – exhaustive; метод порівняння (ambiguous cell analysis) – Fisher's exact test; (ambiguous cell assignment) – unclassified.

Встановили, що генетичні складові двох типів інсульту мають деякі відмінності.

Примушує до дискусії різниця в асоціації поліморфізму C-148T гена бета фібриногену з ризиком розвитку геморагічного та ішемічного інсульту. Фібриноген – важливий фактор відповіді організму, який утворюється при пошкодженні судинної стінки. Збільшення рівня фібриногену, що спричинене названою однонуклеотидною заміною, може призводити до розвитку кардіоваскулярних захворювань. Прикладом цього є дані польських дослідників, згідно з якими, носії -148T алеля зі стенозом коронарних та епікардіальних артерій мали високий доопераційний рівень фібриногену (4,42 ± 0,14 g/L) [5]. Постає питання про те, чому носії мінорного алеля реалізують порушення мозкового кровообігу переважно за ішемічним, а не геморагічним типом. Можливо, це пов'язано з розвитком запальних процесів у місці ушкодження судини. Достовірно відомо про IL6-індуковану стимуляцію експресії фібриногену. Але, згідно з даними нідерландських учених, наявність алеля T поліморфізму C-148T впливає на IL6-індуковану активність промотора гена *FGB* [6]. Зміна послідовності призводить до втрати кооперативної взаємодії HNF-3 сайту в позиції -159/-151 і C/EBP сайту в позиції -143/-137, між якими знаходиться регуляторний елемент IL6. Наслідком цього стає зниження IL6-індукованої активності промотора гена *FGB* і зниження синтезу фібриногену, тобто наявність генотипу -148TT водночас є про- та антикоагулянтним чинником. Можна припустити, що збільшення вмісту фібриногену у плазмі крові спричинене цією однонуклеотидною заміною послідовності ДНК, зумовлює розвиток атеротромботичного ішемічного інсульту через утворення стану гіперкоагуляції в зоні розриву інтими над атеросклеротичною бляшкою та утворенням тромбу. При цьому процес запалення не активується настільки, щоб синтезований інтерлейкін-6 впливав на рівень фі-

бриногену. А у випадку розвитку внутрішньомозкового крововиливу передуючі події розриву патологічної судинної стінки вірогідно пов'язані з дією металопротеїназ і проапоптотичних білків, що суттєво активують синтез IL6, і це може впливати на зниження рівня фібриногену та нездатності підтримання цілісності судини в місці ушкодження. Доказом різниці в синтезі фібриногену при різних типах ГПМК можуть бути дані українських учених, які показали, що рівень IL6 у гострій фазі ішемічного інсульту всемоє нижчий за його рівень при геморагічному інсульті [7]. Зниження здатності IL6 впливати на синтез фібриногену у носіїв мутантного алеля може бути чинником, який обтяжує розвиток геморагічного інсульту, оскільки фібриноген є фактором коагуляції та необхідний для відновлення пошкоджень ендотелію судин. Означені припущення потребують окремого дослідження для корегування протоколу лікування носіїв алеля ризику поліморфізму C-148T.

Іншою різницею між двома типами інсультів стала взаємодія генів *FGB* і *MTRR*. Кажучи про окремий вклад кожного поліморфного локусу, треба відзначити протилежні значення рівня їх ентропії при різних типах інсульту. Якщо ентропія локусу A66G гена метіонін-синтази-редуктази при ішемічному інсульті становила 1,41 %, то при геморагічному інсульті вона виявилася вп'ятеро більшою. Для локусу C-148T ця різниця мала протилежний напрямок. У випадку ішемічного інсульту спостерігали виражену синергічну взаємодію локусів, а у випадку геморагічного інсульту – тільки незалежний ефект.

Відомо, що поліморфізм A66G у чотири рази пригнічує каталітичну активність ферменту метіонін-синтази-редуктази, знижуючи інтенсивність фолатного метаболізму, зумовлюючи накопичення гомоцистеїну, який, своєю чергою, спричиняє пошкодження судинної стінки та активує систему згортання крові [8,9]. Крім того, китайські вчені, досліджуючи спонтанні аборти, виявили асоціацію генотипу 66GG зі зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [10], що є також передумовою розвитку серцево-судинних захворювань. ЛПВЩ здатні захищати ендотеліальні клітини від цитотоксичних ефектів ліпопротеїдів низької щільності шляхом пригнічення процесів перекисного окислення, котрі ініціюють останні [11]. Певна кількість досліджень також доводить асоціацію наявності генотипу 66GG із виникненням хромосомних аберацій одно- та дволанцюгових розривів через зниження синтезу тимідилатів і, як наслідок, помилкової вбудови урацилу у ДНК [12]. Відзначене може спричинити пошкодження структури ендотелію судин. Разом із підвищеним рівнем фібриногену, що зумовлений поліморфізмом C-148T гена *FGB*, це може призводити до розвитку протромботичного стану, що пояснює синергічний ефект взаємодії цих локусів у випадку розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту. Проте сценарій подій для внутрішньомозкового крововиливу вірогідно зумовлений наявністю інших модульовальних механізмів реалізації генетичних варіантів заміни A66G, а це надалі треба з'ясувати.

Привертає увагу розподіл генотипів поліморфізму A2756G гена метіонін синтази (*MTR*) у групах випадків і групі порівняння. Статистичної різниці між групами в рамках цього дослідження не досягнуто через низьку

частоту виявлення мінорного алеля. Згідно з даними, що одержали, алелем ризику може стати алель дикого типу. Подібний розподіл отримали вчені львівського Інституту спадкових патологій НАМН України під час дослідження раку легень і крові [13]. Саме наявність алеля дикого типу поліморфізму A2756G асоціювалась із розвитком захворювання. Відомо, що наявність мінорного алеля асоціюється зі зниженням активності ферменту та гіпометилуванням ДНК [14]. Відповідно, наявність алеля дикого типу не порушує роботу ферменту та процес метилування ДНК. Можливо, цей феномен пов'язаний із впливом зовнішніх факторів. Харчування українців містить достатню кількість метіоніну, вітаміну B₁₂ і фолатвісних продуктів. У разі наявності алеля дикого типу поліморфізму A2756G може відбуватися накопичення метіоніну, що зумовлює гіперметилування ДНК і зниження експресії регуляторних генів – так зване «epigenetic silencing», що призводить до дисбалансу фізіологічних процесів [15]. Цей сценарій обов'язково потребує дальшого дослідження, оскільки від цього залежить тактика профілактики інсультів.

Детальне дослідження внеску відзначених генетичних складових стане основою обґрунтованого планування лікування та профілактики розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.

Висновки

1. Виявили асоціацію генотипу 1298CC гена *MTHFR* та -148CT гена *FGB* із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту.

2. Виявили асоціацію генотипів 66AG і 66GG гена *MTRR* із ризиком розвитку інтракраніального геморагічного інсульту.

3. Значущою в розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту була дволоксна модель міжгенної взаємодії *MTRR* (rs1801133)/*FGB* (rs1800787).

4. Значущою в розвитку інтракраніального геморагічного інсульту була трилоксна модель міжгенної взаємодії *MTR* (rs1801394)/*MTHFR* (rs1801133)/*MTHFR* (rs1801131).

5. Генетичні складові розвитку різних типів інсульту мають певні відмінності, що треба враховувати для призначення обґрунтованого лікування або профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження з більшою кількістю випадків дасть можливість точніше з'ясувати зв'язок поліморфізму A2756G гена *MTR* із ризиком розвитку атеротромботичного ішемічного та інтракраніального геморагічного інсультів.

Враховуючи дані, що одержали, необхідно здійснити ширші дослідження для отримання статистично значущих результатів під час оцінювання міжгенної взаємодії поліморфних локусів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Фінансування

Робота виконана за кошти держбюджету в межах наукової теми «Дослідити молекулярно-генетичні процеси при церебральних ішемічних і геморагічних ураженнях із метою оптимізації лікувальних заходів» (№ держреєстрації 0117U004272).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

Відомості про авторів:

Цимбалюк В. І., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, президент Національної академії медичних наук України, головний науковий співробітник відділення відновлювальної та функціональної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка

А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7544-6603](https://orcid.org/0000-0001-7544-6603)

Васильєва І. Г., канд. біол. наук, начальник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4321-5354](https://orcid.org/0000-0003-4321-5354)

Костюк М. Р., лікар-нейрохірург, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення патології судин голови та шиї, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6507-5914](https://orcid.org/0000-0002-6507-5914)

Чопик Н. Г., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1024-1556](https://orcid.org/0000-0003-1024-1556)

Галанта О. С., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9902-9916](https://orcid.org/0000-0002-9902-9916)

Цюбко О. І., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0138-4643](https://orcid.org/0000-0003-0138-4643)

Олексенко Н. П., старший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3267-4961](https://orcid.org/0000-0002-3267-4961)

Дмитренко А. Б., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0141-3697](https://orcid.org/0000-0002-0141-3697)

Макарова Т. А., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5203-450X](https://orcid.org/0000-0001-5203-450X)

Сніцар Н. Д., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3485-2426](https://orcid.org/0000-0002-3485-2426)

Information about authors:

Tymbaliuk V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chief Researcher of the Department of Reconstructive and Functional Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vasylieva I. G., PhD, Head of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kostiuk M. R., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher of the Department of Vascular Pathology of the Neck, Head and Spinal Cord, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Chopyk N. G., PhD, Leading Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Galanta O. S., Research Assistant of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Tsiubko O. I., Research Assistant of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Oleksenko N. P., Senior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Dmytrenko A. B., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Makarova T. A., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Snitzar N. D., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Цымбалюк В. И., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, президент Национальной академии медицинских наук Украины, главный научный сотрудник отделения восстановительной и функциональной нейрохирургии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Васильева И. Г., канд. биол. наук, начальник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Костюк М. Р., врач-нейрохирург, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии сосудов головы и шеи, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Чопик Н. Г., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Галанта Е. С., научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Цюбоко О. И., науч. сотр. отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Олексенко Н. П., старший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Дмитренко А. Б., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Макарова Т. А., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
Сницар Н. Д., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Murthy P. S., Ashok A., Kiran J. Plasma Fibrinogen Levels in Acute Stroke in Tertiary Care Hospital, Warangal. *International journal of scientific study*. 2016. Vol. 4. Issue 5. P. 50-54.
- [2] Дослідження впливу поліморфного варіанта С148Т гена β-ланцюга фібриногену на режим дозування варфарину / І. В. Малиарчук, Н. Г. Горovenko, А. Р. Бабочкіна, Н. С. Осипенко. *Кровообіг та гемостаз*. 2014. № 1-2. С. 115-118.
- [3] Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Advances in genetics*. 2010. Vol. 72. P. 101-116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>
- [4] Россоха З. І., Кир'яченко С. П., Горovenko Н. Г. Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом генів MTHFR, MTRR, MTR1. *Медицинські перспективи*. 2018. Т. 23. № 2. С. 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>
- [5] Fibrinogen beta-chain -C148T polymorphism is associated with increased fibrinogen, C-reactive protein, and interleukin-6 in

- patients undergoing coronary artery bypass grafting / E. Wypasek et al. *Inflammation*. 2012. Vol. 35. Issue 2. P. 429-435. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9332-6>
- [6] A hepatocyte nuclear factor-3 site in the fibrinogen beta promoter is important for interleukin 6-induced expression, and its activity is influenced by the adjacent -148C/T polymorphism / M. Verschuur et al. *The Journal of biological chemistry*. 2005. Vol. 280. Issue 17. P. 16763-16771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501973200>
 - [7] Баранова Е. В. Маркер воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 5. С. 45-48.
 - [8] Влияние генетических факторов на течение посттромботического синдрома нижних конечностей / П. Е. Калинин, И. А. Сучков, И. Н. Рудакова, А. А. Никифоров. *Новости хирургии*. 2016. Т. 24. № 2. С. 125-130. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.2.125>
 - [9] Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*. 2015. Vol. 14. P. 6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
 - [10] Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion / Z. Lin et al. *Lipids in health and disease*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 143. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1083-7>
 - [11] Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека / Е. И. Боровкова и др. *Вестник РАМН*. 2017. Т. 72. № 1. С. 5-10. <https://doi.org/10.15690/vramn764>
 - [12] The Role of Genetic Polymorphisms as Related to One-Carbon Metabolism, Vitamin B6, and Gene-Nutrient Interactions in Maintaining Genomic Stability and Cell Viability in Chinese Breast Cancer Patients / X. Wu et al. *International journal of molecular sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 7. P. 1003. <https://doi.org/10.3390/ijms17071003>
 - [13] The polymorphisms of genes involved in DNA methylation in patients with malignancies from West Ukraine / I. M. Dmytruk, H. V. Makukh, M. Y. Thyrcus, N. I. Kitsera. *Biopolymers and Cell*. 2016. Vol. 32. Issue 4. P. 279-288. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00092A>
 - [14] The association between methionine synthase A2756G polymorphism and hematological cancer: A meta-analysis / B. Wu et al. *Medicine*. 2017. Vol. 96. Issue 48. P. e7469. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007469>
 - [15] A high methionine, low folate and vitamin B6/B12 containing diet can be associated with memory loss by epigenetic silencing of netrin-1 / A. Kalani et al. *Neural regeneration research*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1247-1254. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251333>

References

- [1] Murthy, P. S., Ashok, A., & Kiran, J. (2016). Plasma Fibrinogen Levels in Acute Stroke in Tertiary Care Hospital, Warangal. *International journal of scientific study*, 4(5), 50-54.
- [2] Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Babochkina, A. R., & Osypenko, N. S. (2014). Doslidzhennia vplyvu polimorfnoho varianta S148T gena β-lantsiuha fibrynohenu na rezhym dozuvannia varfarynu [Investigation of the influence of C148T polymorphism of fibrinogen beta-chain gene on warfarin dosing]. *Krovoobih ta hemostaz*, (1-2), 115-118. [in Ukrainian].
- [3] Moore, J. H. (2010). Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Advances in genetics*, 72, 101-116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>
- [4] Rossokha, Z. I., Kyriachenko, S. P., & Gorovenko, N. G. (2018). Porivnialna otsinka modelei henetychnoho ryzkyu reproductyvnykh rozladiv, zumovlenykh polimorfizmom heniv MTHFR, MTRR, MTR1 [Comparative evaluation of genetic risk models of reproductive disorders caused by MTHFR, MTRR, MTR1 gene polymorphism]. *Medychni perspektyvy*, 23(2), 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943> [in Ukrainian].
- [5] Wypasek, E., Stepien, E., Kot, M., Plicner, D., Kapelak, B., Sadowski, J., & Undas, A. (2012). Fibrinogen beta-chain -C148T polymorphism is associated with increased fibrinogen, C-reactive protein, and interleukin-6 in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Inflammation*, 35(2), 429-435. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9332-6>
- [6] Verschuur, M., de Jong, M., Felida, L., de Maat, M. P., & Vos, H. L. (2005). A hepatocyte nuclear factor-3 site in the fibrinogen beta promoter is important for interleukin 6-induced expression, and its activity is influenced by the adjacent -148C/T polymorphism. *The Journal of biological chemistry*, 280(17), 16763-16771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501973200>
- [7] Baranova, Ye. V. (2014). Marker vospaleniya u bol'nykh s razlichnymi tipami mozgovykh insultov [Marker of inflammation in patients with different types of cerebral strokes]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, (5), 45-48. [in Russian].
- [8] Kalinin, R. E., Suchkov, I. A., Rudakova, I. N., & Nikiforov, A. A. (2016). Vliyanie geneticheskikh faktorov na techenie posttromboticheskogo sindroma nizhnikh konechnostei [Influence of Genetic Factors

- on the Course of Postthrombotic Syndrome of the Lower Limbs]. *Novosti Khirurgii*, 24(2), 125-130. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.2.125> [in Russian].
- [9] Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*, 14, Article 6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
- [10] Lin, Z., Li, Q., Sun, Y., Huang, J., Wang, W., Fu, J., Xu, J., & Zeng, D. (2019). Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion. *Lipids in health and disease*, 18(1), Article 143. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1083-7>
- [11] Borovkova, E. I., Antipova, N. V., Korneenko, T. V., Shakhparonov, M. I., & Borovkov, I. M. (2017). Paraoksonaza: universal'nyi faktor antioksidantnoi zashchity organizma cheloveka [Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body]. *Vestnik RAMN*, 72(1), 5-10. <https://doi.org/10.15690/vramn764> [in Russian].
- [12] Wu, X., Xu, W., Zhou, T., Cao, N., Ni, J., Zou, T., Liang, Z., Wang, X., & Fenech, M. (2016). The Role of Genetic Polymorphisms as Related to One-Carbon Metabolism, Vitamin B6, and Gene-Nutrient Interactions in Maintaining Genomic Stability and Cell Viability in Chinese Breast Cancer Patients. *International journal of molecular sciences*, 17(7), Article 1003. <https://doi.org/10.3390/ijms17071003>
- [13] Dmytruk, I. M., Makukh, H. V., Thyrcus, M. Y., & Kitsera N. I. (2016). The polymorphisms of genes involved in DNA methylation in patients with malignancies from West Ukraine. *Biopolymers and Cell*, 32(4), 279-288. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00092A>
- [14] Wu, B., Liu, K., Yang, J. P., Hu, Y., Zhang, J., & He, J. X. (2017). The association between methionine synthase A2756G polymorphism and hematological cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 96(48), Article e7469. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007469>
- [15] Kalani, A., Chaturvedi, P., Kalani, K., Kamat, P. K., & Chaturvedi, P. (2019). A high methionine, low folate and vitamin B6/B12 containing diet can be associated with memory loss by epigenetic silencing of netrin-1. *Neural regeneration research*, 14(7), 1247-1254. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251333>

Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа

В. А. Шаврин^{А,Е,Ф}, Ю. Н. Авраменко^{*В,С,Д}

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

А – концепция и дизайн исследования; В – сбор данных; С – анализ и интерпретация данных; Д – написание статьи;
Е – редактирование статьи; Ф – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:

сахарный диабет, ангиогенез, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 468-472

*E-mail: julija_avramenko@ukr.net

Цель работы – изучить особенности иммуногистохимической экспрессии MMP-9, TIMP-1, их отношения MMP/TIMP в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

Материалы и методы. Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование секционного материала ткани головного мозга в 3 группах наблюдений: I группа – условного контроля без СД и цереброваскулярной патологии, II группа – умершие пациенты, болевшие дисциркуляторно-ишемической энцефалопатией (ДИЭ), III группа – умершие, болевшие СД 2 типа.

Результаты. Установлено возрастание экспрессии MMP-9 как при дисциркуляторно-ишемической энцефалопатии, так и при сахарном диабете 2 типа (MMP-9 – в группе условного контроля – 0,434 (0,339; 0,792) %, в группе ДИЭ – 0,652 (0,398; 1,103) %, в группе СД 2 типа – 0,829 (0,636; 1,034) %). Выявлено достоверное снижение экспрессии TIMP-1 при СД 2 типа (TIMP-1 – в группе условного контроля – 0,449 (0,254; 0,601) %, в группе ДИЭ – 0,444 (0,306; 0,688) %, в группе СД 2 типа – 0,278 (0,196; 0,554) %). При СД отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) возрастание соотношения MMP/TIMP, медиана данного показателя составила 2,732 (1,665; 4,643), показатель в группе условного контроля – 1,386 (0,618; 2,29), в группе ДИЭ – 1,528 (0,619; 3,056) ($p > 0,05$).

Выводы. Возрастание уровня экспрессии MMP-9 и снижение уровня экспрессии TIMP-1 в коре головного мозга при СД 2 типа способствует повышенной проницаемости ГЭБ и является важным звеном в патогенезе развития диабетической микроангиопатии.

Ключові слова:

цукровий діабет, ангиогенез, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 468-472

Імуногістохімічна характеристика експресії маркерів MMP-9 і TIMP-1 у корі головного мозку при цукровому діабеті 2 типу

В. О. Шаврін, Ю. М. Авраменко

Мета роботи – вивчити особливості імуногістохімічної експресії MMP-9, TIMP-1, їхнє співвідношення MMP/TIMP в корі головного мозку при цукровому діабеті 2 типу.

Матеріали та методи. Здійснили патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження секційного матеріалу тканини головного мозку у 3 групах спостережень: I група – умовного контролю без ЦД і цереброваскулярної патології, II група – померлі пацієнти, які хворіли на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕ), III група – померлі, які хворіли на ЦД 2 типу.

Результати. Встановили зростання експресії MMP-9 як при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії, так і при цукровому діабеті 2 типу (MMP-9 – у групі умовного контролю – 0,434 (0,339; 0,792) %, у групі ДІЕ – 0,652 (0,398; 1,103) %, у групі ЦД 2 типу – 0,829 (0,636; 1,034) %). Виявили вірогідне зниження експресії TIMP-1 при ЦД 2 типу (TIMP-1 – у групі умовного контролю – 0,449 (0,254; 0,601) %, у групі ДІЕ – 0,444 (0,306; 0,688) %, у групі ЦД 2 типу – 0,278 (0,196; 0,554) %). При ЦД відзначається статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання співвідношення MMP/TIMP, медіана становила 2,732 (1,665; 4,643), в групі умовного контролю цей показник становив 1,386 (0,618; 2,29), у групі ДІЕ – 1,528 (0,619; 3,056) ($p > 0,05$).

Висновки. Зростання рівня експресії MMP-9 і зниження рівня експресії TIMP-1 у корі головного мозку при ЦД 2 типу спричиняє підвищену проникність ГЕБ та є важливою ланкою в патогенезі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Key words:

diabetes mellitus, angiogenesis, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 468-472

Immunohistochemical characteristics of MMP-9 and TIMP-1 markers expression in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2

V. O. Shavrin, Yu. M. Avramenko

Aim – to study the features of immunohistochemical expression of MMP-9, TIMP-1, MMP/TIMP ratio in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2.

Materials and methods. A pathomorphological and immunohistochemical study of the section material of brain tissue conducted in 3 groups of observations: group I – control without diabetes and cerebrovascular pathology, group II – deceased patients with dyscirculatory-ischemic encephalopathy (DIE), group III – deceased patients with diabetes mellitus type 2 (DM).

Results. Increased expression of MMP-9 in DIE group and in deceased patients with DM type 2 (MMP-9 in the control group – 0.434 (0.399; 0.792) %, in DIE group – 0.652 (0.398; 1.103) %, in DM type 2 group – 0.829 (0.636; 1.034) %) has been found. A significant decrease in TIMP-1 expression was detected in DM type 2 (TIMP-1 – in the control group 0.449 (0.254; 0.601) %, in

group of DIE – 0.444 (0.306; 0.688) %, in DM type 2 group – 0.278 (0.196; 0.554) %. A statistically significant increase in the MMP/TIMP ratio ($P < 0.05$) was observed in DM, the median was 2.732 (1.665; 4.643); this indicator was 1.386 (0.618; 2.29) in the control group and 1.528 (0.619; 3.056) ($P > 0.05$) in DIE group.

Conclusions. An increase in the level of MMP-9 expression and a decrease in the expression level of TIMP-1 in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2 promote increased blood-brain barrier permeability and is an important link in the pathogenesis of diabetic microangiopathy.

Матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs) являются кальцийзависимыми цинк-эндопептидазами суперсемейства метцинцин, экспрессируются как неактивные зимогены с пропептидным доменом (pro-MMPs), который должен быть удален для активации. MMPs играют значительную роль в физиологических процессах, включая морфогенез ткани, миграцию клеток и ангиогенез, а также участвуют в патофизиологических процессах, включая заживление ран, воспаление, онкологию [1]. Матричная металлопротеиназа-9 (MMP-9) – важный фактор в развитии и пластичности ЦНС, экспрессируется как в центральной, так и в периферической нервной системе [2]. От соотношения активности MMPs и их тканевых ингибиторов (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) зависит динамичное постоянство состава внеклеточного молекулярно-волоконного матрикса и базальных мембран.

Нарушение регуляции MMP-9 и TIMPs может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3]. Экспериментальные данные *in vivo* и *in vitro* показывают, что гипергликемическая диабетическая среда может вызывать изменение экспрессии генов MMPs и вносить вклад в дисбаланс гомеостаза сосудистого матрикса [4], может индуцировать выработку активных форм кислорода (АФК), что приводит к повышению активности матриксной металлопротеиназы-9 [5]. Многочисленные исследования показывают, что MMPs играют существенную роль в геморрагической трансформации очагов ишемического повреждения головного мозга, одновременно вызывая изменения уровня TIMP-1 [6].

На экспериментальных моделях ишемии головного мозга было показано, что TIMP обладает протективными свойствами по отношению к гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ), ингибируя активность MMP-9 [7]. Баланс MMP/TIMP имеет решающее значение в гомеостазе и ремоделировании внеклеточного матрикса, который необходим для разнообразных как физиологических процессов, включая рост клеток, миграцию, апоптоз, так и патологических. Роль дисбаланса MMP/TIMP недостаточно изучена в условиях хронического ишемического повреждения головного мозга человека, в частности на фоне диабетической ангиопатии.

Цель работы

Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии MMP-9, TIMP-1, отношения MMP/TIMP в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

Материалы и методы исследования

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани головного мозга на секционном материале. Изучено 30 секционных слу-

чаев, разделенных на основании результатов анализа анамнестических и патологоанатомических данных на три группы. Первую группу (V1) составили 10 умерших больных от различных заболеваний без наличия признаков СД и цереброваскулярной патологии – они использованы в качестве условного контроля. Во вторую группу (V2), учитывая очень частое сочетание СД с атеросклерозом и его церебральными проявлениями, для оценки их влияния на результат исследования СД, отобраны 10 случаев смерти от тяжелой цереброваскулярной патологии (дисциркуляторно-ишемическая энцефалопатия на почве стенозирующего атеросклероза – ДИЭ) без каких-либо проявлений СД. В третью группу (V3) вошли 10 умерших больных в условиях наличия клинически и морфологически выраженного СД без признаков иной цереброваскулярной патологии.

Кусочки коры головного мозга фиксировали в 10 % забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследуемых образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование проводили по стандартной методике, предусмотренной производителем антител. Использовали поликлональные антитела Rb a-Hu MMP-9 (92 kDa Collagenase IV) («Thermo Fisher Scientific Inc.», США), моноклональные антитела специфического тканевого ингибитора металлопротеаз Mo TIMP-1 Ab-2 Clone 102D1 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США).

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали в стандартизованном поле зрения микроскопа Scope. A1 «Carl Zeiss» (ФРГ) и камерой Progres Gryphax Jenoptik 60N-C1"1,0x426114 (ФРГ) при увеличении $\times 200$, в каждом случае анализ проводили в 5 полях зрения с помощью программы Видеотест – Морфология 5.2.0.158 (ООО Видеотест, РФ), уровень экспрессии маркеров оценивали в μm^2 . Оценка результатов проводилась по показателям относительной площади экспрессии ($S_{\text{отн}}$, %). Относительную площадь экспрессии ($S_{\text{отн}}$, %) рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади поля зрения. Также для оценки нарушения баланса тканевого гомеостаза оценивали соотношение MMP/TIMP [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., лицензия № JPZ8041382130ARCN10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q1; Q3); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна–Уитни; корреляционный анализ проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

В результате ИГХ-исследования установлено, что цитоплазматическая экспрессия MMP-9 обнаружива-

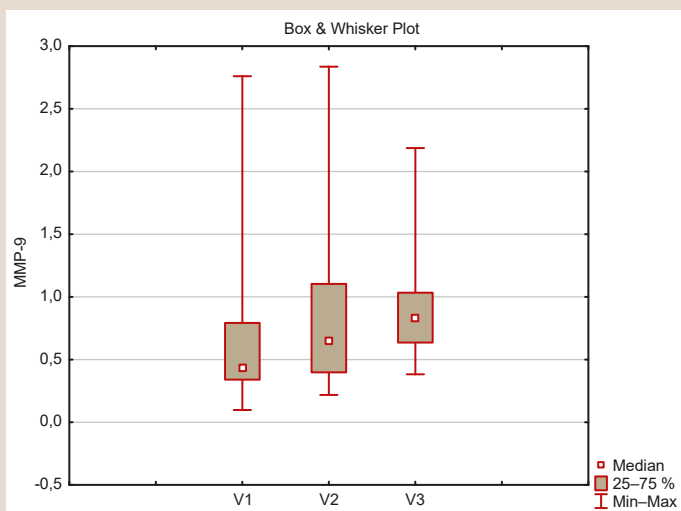


Рис. 1. Показатели уровня экспрессии MMP-9 в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

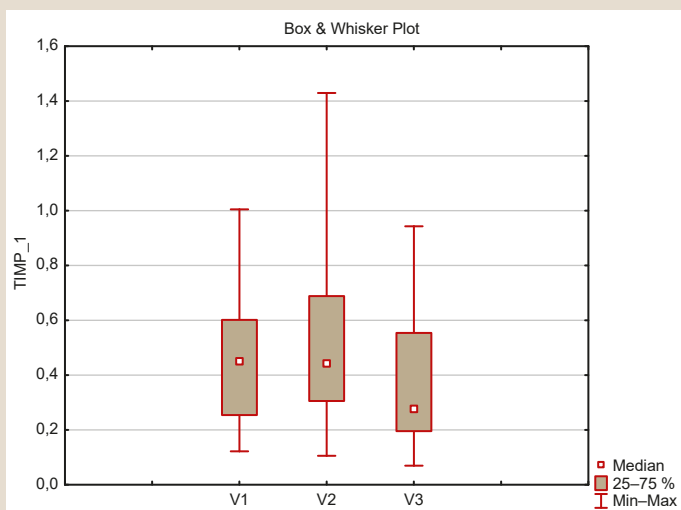


Рис. 2. Показатели уровня экспрессии TIMP-1 в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

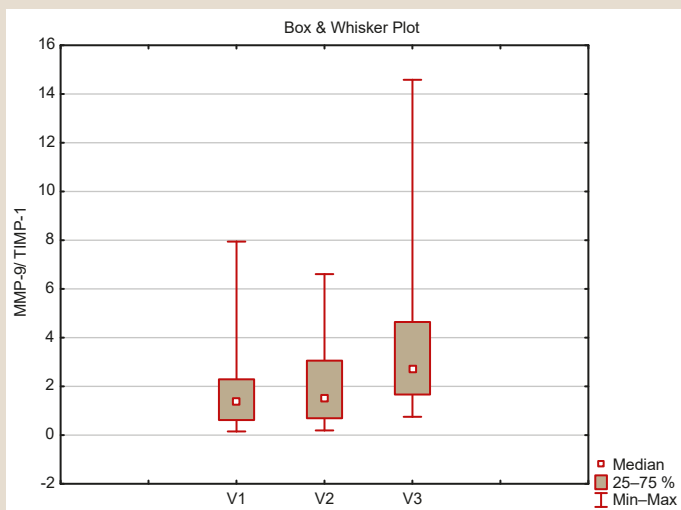


Рис. 3. Показатели отношения MMP/TIMP-1 в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

Таблица 1. Корреляционные связи между показателями экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в группах сравнения

	MMP-9	TIMP-1
контроль		
MMP-9	1,000	0,206
TIMP-1	0,206	1,000
ДИЭ		
MMP-9	1,000	-0,048
TIMP-1	-0,048	1,000
СД		
MMP-9	1,000	-0,102
TIMP-1	-0,102	1,000

ется в клетках эндотелия, нейронах и микроглии коры головного мозга. В группе условного контроля уровень экспрессии составляет 0,434 (0,339; 0,792) %, в группе с ДИЭ отмечено возрастание этого показателя в 1,5 раза – 0,652 (0,398; 1,103) %, ($p > 0,05$). В группе СД 2 типа медиана данного показателя составила 0,829 (0,636; 1,034) %, что статистически достоверно ($p < 0,05$) в 1,9 раза больше по сравнению группой условного контроля, но недостоверно ($p > 0,05$) в 1,27 раза больше, чем в группе ДИЭ (рис. 1).

Согласно полученным данным, цитоплазматическая экспрессия TIMP-1 обнаруживается в клетках эндотелия, астроцитах и микроглии коры головного мозга. В группе условного контроля уровень экспрессии составляет 0,449 (0,254; 0,601) %, в группе с ДИЭ установлено незначительное снижение этого показателя – 0,444 (0,306; 0,688) %. В группе СД 2 типа определяется статистически достоверное снижение экспрессии TIMP-1, медиана этого показателя составила 0,278 (0,196; 0,554) %, что в 1,77 раза меньше по сравнению с контролем и в 1,6 раза меньше группы ДИЭ ($p < 0,05$), (рис. 2).

Корреляционный анализ, проведенный между группами сравнения, не выявил статистически достоверных связей между показателями экспрессии MMP-9 и TIMP-1. Результаты представлены в таблице 1.

В результате расчета отношения MMP/TIMP в группах сравнения установлено: в группе условного контроля этот показатель составил 1,386 (0,618; 2,29), в группе ДИЭ наблюдается тенденция к увеличению (статистически недостоверное) MMP/TIMP – медиана составила 1,528 (0,619; 3,056) ($p > 0,05$). В группе СД отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение данного показателя 2,732 (1,665; 4,643), что в 1,97 раза превышает значение группы условного контроля и в 1,79 раза – группы ДИЭ (рис. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, СД 2 типа характеризуется достоверно более высокой экспрессией MMP-9 [0,829 (0,636; 1,034) %] в сравнении с группой условного контроля (рис. 1). Полученные показатели согласуются с литературными сведениями. Так, по данным Turner и Sharp, 2016, наблюдается повышение уровня MMP-9, выявляемого как в плазме больных с ишемическим инфарктом головного мозга, так и в экспериментальных моделях животных с острой церебральной ишемией [9]. Эти изменения MMP-9 связывают с воздействием реперфузионного повреждения, оксидативного стресс-

са, активацией тканевого активатора плазминогена (tPA-activation), а также продукцией нейтрофилами и макрофагами pro-MMP-9 [10]. Zhang et al., 2017 отмечают возможность воздействия церебральной ишемии на экспрессию матричных металлопротеиназ при диабете. Метаболические нарушения, вызванные диабетом, изменяют структуру и функцию базальной мембраны, что приводит к аномальной деградации и регенерации сосудистой базальной мембраны [6]. Гипергликемия увеличивает как окислительный стресс, так и активность MMP-9, что приводит к деградации белков плотных контактов церебральных микрососудов и усугубляет дисфункцию гематоэнцефалического барьера [11]. В работе Zhang et al., 2015 подчеркивается, что мутация промотора гена металлопротеиназы-9 (rs 3918–242) снижает риск диабетических микрососудистых осложнений [12].

Установлена тенденция к снижению экспрессии TIMP-1 в исследуемых группах по сравнению с группой условного контроля. При СД уровень экспрессии TIMP-1 статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) группы условного контроля и ДИЭ [0,278 (0,196; 0,554) %]. Данные научной литературы в отношении экспрессии TIMP-1 у больных с СД 2 типа неоднозначны. Так, большинство исследователей утверждают, что в остром периоде инфаркта головного мозга при диабете и без него уровень TIMP-1 повышается (как компенсаторная реакция на повышенный уровень циркулирующих MMPs) для поддержания баланса между протеазами и ингибиторами [13]. В то же время при развитии диабетической ретинопатии, остро инфаркта миокарда у больных с СД, а также при развитии диабетической стопы отмечается снижение уровня TIMP-1 в плазме крови [14–16]. В работе и Nagy et al., 2016 показано, что ишемическое повреждение и последующее восстановление ЦНС может привести как к увеличению MMPs, так и к снижению уровня TIMP у пациентов с инсультом или транзиторной ишемией [16]. По данным Moore и Crocker, в условиях патологии повышенная экспрессия MMP ведет к общему увеличению MMP-опосредованного протеолиза, что также приводит к истощению белков TIMP, доступных для обеспечения рецептор-опосредованной передачи сигналов, из-за чего снижается уровень экспрессии TIMP [8]. В исследовании Piccardi et al., 2015 показано, что у мышей с выключенным TIMP-1 определяется сверхэкспрессия MMP-9, усиление проницаемости ГЭБ и ишемическое повреждение головного мозга [17]. Такие неоднозначные данные, по-видимому, связаны с разными способами получения материала для измерения уровня маркера: так, в подавляющем большинстве исследований уровень изменения TIMP-1 определяли либо в экспериментальных моделях животных, либо в плазме крови больных. Наше исследование выполнено на секционном материале, и уровень экспрессии маркеров оценивался непосредственно в ткани головного мозга. Еще одной возможной причиной различия полученных результатов послужило исследование разных видов ишемического повреждения.

Установлено, что отношение MMP/TIMP при СД 2 типа значительно больше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$), что указывает на увеличение протеолитической активности MMP и наличие стойкого дисбаланса в гомеостазе ткани головного мозга. По данным Satoru Ikemoto

et al., 2018, соотношение MMP-9/TIMP-1 отражает степень повреждения гематоэнцефалического барьера [18], что определяет выраженность геморрагической трансформации и отека ткани мозга при ишемическом повреждении.

Выводы

1. При сахарном диабете 2 типа в коре головного мозга отмечается возрастание экспрессии MMP-9 в сравнении с условной группой контроля и группой ДИЭ.
2. Уровень экспрессии TIMP-1 при СД 2 типа достоверно ниже по сравнению с группой условного контроля и группой ДИЭ.
3. Отношение MMP/TIMP при СД 2 типа значительно больше групп сравнения, что отражает степень протеолитического дисбаланса и нарушения гомеостаза ткани головного мозга.
4. Возрастание уровня экспрессии MMP-9 и снижение уровня экспрессии TIMP-1 в коре головного мозга при СД 2 типа способствует повышенной проницаемости ГЭБ и является важным звеном в патогенезе диабетической микроангиопатии.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение других звеньев патогенеза, задействованных в процессе патологического ангиогенеза в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР Запорожского государственного медицинского университета «Закономерности формирования метаболических нарушений, нейроэндокринного и вегетативного дисбалансов в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии разного генеза», № госрегистрации 0114U000966.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 18.03.2020

Сведения об авторах:

Шаврин В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Авраменко Ю. Н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Шаврін В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Авраменко Ю. М., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Shavrin V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.
Avramenko Yu. M., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Список литературы

- [1] Rempe R. G., Hartz A. M. S., Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016. Vol. 36. Issue 9. P. 1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>
- [2] Reinhard S. M., Razak K., Ethell I. M. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015. Vol. 9. P. 280. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00280>
- [3] Wadood S. A., Shawk R., Hashem, R. Variants of MMP-9 and TIMP-1 levels could be a predictor of an early development of cardiovascular diseases in type 2 Diabetes among Iraqi patients. *Iraqi Journal of Science*. 2015. Vol. 56. Issue 1C. P. 622-632.
- [4] Physical training improves non-spatial memory, locomotor skills and the blood brain barrier in diabetic rats / P. N. de Senna et al. *Brain research*. 2015. Vol. 1618. P. 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.026>
- [5] Association between Increased Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels with Hyperglycaemia Incidence in Acute Ischemic Stroke Patients / I. Setyopranoto et al. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 11. P. 2067-2072. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.459>
- [6] Zhang J.-X., Zhang Z.-Y., Cheng, Y. Elevated MMP-1 and TIMP-1 are related with acute cerebral infarction patients with diabetes mellitus. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 10. Issue 12. P. 16555-16561.
- [7] Unbalanced Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Ratios Predict Hemorrhagic Transformation of Lesion in Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolysis: Results from the MAGIC Study / B. Piccardi et al. *Frontiers in neurology*. 2015. Vol. 6. P. 121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00121>
- [8] Moore C. S., Crocker S. J. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *The American Journal of Pathology*. 2012. Vol. 180. Issue 1. P. 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.008>
- [9] Turner R. J., Sharp F. R. (2016). Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Vol. 10. P. 56. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>
- [10] MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis / R. Watanabe et al. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123. Issue 6. P. 700-715. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313206>
- [11] Peres G. B., Jasiulionis M. G., Michelacci Y. M. Matrix Metalloproteases in Streptozotocin Model of Diabetes Mellitus. *Streptozotocin: Uses, Mechanism of Action and Side Effects* / ed. E. L. Gauthier. Nova Science Publishers, 2014. P. 81-98.
- [12] Matrix Metalloproteinase 9 Gene Promoter (rs 3918242) Mutation Reduces the Risk of Diabetic Microvascular Complications / Z. Zhang et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015. Vol. 12. Issue 7. P. 8023-8033. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708023>
- [13] Serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction / L. Lorente et al. *BMC Neurology*. 2015. Vol. 15. P. 111. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0364-7>
- [14] Kowluru R. A. Role of Matrix Metalloproteinase-9 in the Development of Diabetic Retinopathy and Its Regulation by H-Ras. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010. Vol. 51. Issue 8. P. 4320-4326. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4851>
- [15] Association of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels with diabetic foot ulcer in Egyptians with type 2 diabetes mellitus / G. Omar et al. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 2018. Vol. 1. Issue 4. P. 266-270. https://doi.org/10.4103/jmisr.jmisr_80_18
- [16] Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure / T. Morishita et al. *ESC Heart Failure*. 2017. Vol. 4. Issue 3. P. 321-330. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12137>
- [17] Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery / B. Nagy et al. *Indian Journal of Medical Research*. 2016. Vol. 143. Issue 2. P. 220-226. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.180212>
- [18] Elevated Serum MMP-9 and MMP/TIMP-1 Ratio in Patients with Migrainous Infarction and Hemiplegic Migraine / S. Ikemoto et al. *Journal of Neurology and Neuroscience*. 2018. Vol. 9. Issue 6. P. 278. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000278>
- [2] Reinhard, S. M., Razak, K., & Ethell, I. M. (2015). A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, Article 280. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00280>
- [3] Wadood, S. A., Shawk, R., & Hashem, R. (2015). Variants of MMP-9 and TIMP-1 levels could be a predictor of an early development of cardiovascular diseases in type 2 Diabetes among Iraqi patients. *Iraqi Journal of Science*, 56(1C), 622-632.
- [4] de Senna, P. N., Xavier, L. L., Bagatini, P. B., Saur, L., Galland, F., Zanotto, C., Bernardi, C., Nardin, P., Gonçalves, C. A., & Achaval, M. (2015). Physical training improves non-spatial memory, locomotor skills and the blood brain barrier in diabetic rats. *Brain research*, 1618, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.026>
- [5] Setyopranoto, I., Malueka, R. G., Panggabean, A. S., Widyadharma, I., Sadewa, A. H., Lamsudin, R., & Wibowo, S. (2018). Association between Increased Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels with Hyperglycaemia Incidence in Acute Ischemic Stroke Patients. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(11), 2067-2072. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.459>
- [6] Zhang, J. -X., Zhang, Z. -Y., & Cheng, Y. (2017). Elevated MMP-1 and TIMP-1 are related with acute cerebral infarction patients with diabetes mellitus. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(12), 16555-16561.
- [7] Piccardi, B., Palumbo, V., Nesi, M., Nencini, P., Gori, A. M., Giusti, B., Pracucci, G., Tonelli, P., Innocenti, E., Sereni, A., Stocchi, E., Toni, D., Bovi, P., Guidotti, M., Tola, M. R., Consoli, D., Micieli, G., Tassi, R., Orlandi, G., Perini, F., ... Inzitari, D. (2015). Unbalanced Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Ratios Predict Hemorrhagic Transformation of Lesion in Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolysis: Results from the MAGIC Study. *Frontiers in neurology*, 6, Article 121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00121>
- [8] Moore, C. S., & Crocker, S. J. (2012). An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *The American Journal of Pathology*, 180(1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.008>
- [9] Turner, R. J., & Sharp, F. R. (2016). Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, Article 56. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>
- [10] Watanabe, R., Maeda, T., Zhang, H., Berry, G. J., Zeisbrich, M., Brockett, R., Greenstein, A. E., Tian, L., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2018). MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circulation Research*, 123(6), 700-715. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313206>
- [11] Peres, G. B., Jasiulionis, M. G., & Michelacci, Y. M. (2014). Matrix Metalloproteases in Streptozotocin Model of Diabetes Mellitus. In E. L. Gauthier (Ed.), *Streptozotocin: Uses, Mechanism of Action and Side Effects* (pp. 81-98). Nova Science Publishers.
- [12] Zhang, Z., Wu, X., Cai, T., Gao, W., Zhou, X., Zhao, J., Yao, J., Shang, H., Dong, J., & Liao, L. (2015). Matrix Metalloproteinase 9 Gene Promoter (rs 3918242) Mutation Reduces the Risk of Diabetic Microvascular Complications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(7), 8023-8033. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708023>
- [13] Lorente, L., Martín, M. M., Ramos, L., Cáceres, J. J., Solé-Violán, J., Argueso, M., Jiménez, A., Borroguero-León, J. M., Orbe, J., Rodríguez, J. A., & Páramo, J. A. (2015). Serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *BMC Neurology*, 15, Article 111. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0364-7>
- [14] Kowluru, R. A. (2010). Role of Matrix Metalloproteinase-9 in the Development of Diabetic Retinopathy and Its Regulation by H-Ras. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(8), 4320-4326. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4851>
- [15] Omar, G., Sayed, G., Ghanem, A., Mohamed, N., & El-Kholy, M. (2018). Association of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels with diabetic foot ulcer in Egyptians with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medicine in Scientific Research*, 1(4), 266-270. https://doi.org/10.4103/jmisr.jmisr_80_18
- [16] Morishita, T., Uzui, H., Mitsuke, Y., Amaya, N., Kaseno, K., Ishida, K., Fukuoka, Y., Ikeda, H., Tama, N., Yamazaki, T., Lee, J. -D., & Tada, H. (2017). Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*, 4(3), 321-330. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12137>
- [17] Nagy, B., Woth, G., Mérei, Á., Nagy, L., Lantos, J., Menyhei, G., Bogár, L., & Mühl, D. (2016). Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery. *Indian Journal of Medical Research*, 143(2), 220-226. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.180212>
- [18] Ikemoto, S., Matsuura, R., Hamano, S. -I., Daida, A., Kubota, J., Hirata, Y., & Koichihara, R. (2018). Elevated Serum MMP-9 and MMP/TIMP-1 Ratio in Patients with Migrainous Infarction and Hemiplegic Migraine. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 9(6), Article 278. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000278>

References

- [1] Rempe, R. G., Hartz, A. M. S., & Bauer, B. (2016). Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(9), 1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>

The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system

H. O. Lezhenko^{ID}*^{A,E,F}, A. O. Pogribna^{B-D}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Aim. To determine the pathogenetic role of hepcidin in the development of anemia of inflammation in young children.

Materials and methods. The content of hepcidin, ferritin and erythropoietin was studied in young children. The serum total iron-binding capacity, the coefficient of saturation of iron in transferrin was determined. The main group consisted of children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system: the first subgroup included children with anemia of inflammation, the second group – without anemia. The comparison group included children with iron deficiency anemia without inflammatory manifestations. The control group consisted of conditionally healthy children. The studied groups were age- and sex-representative.

Results. Patients with acute bacterial diseases of respiratory tract who developed anemia of inflammation had an elevated level of hepcidin, doubling the control group indicator (2.09 (1.81; 2.24) ng/ml and 1.07 (0.98; 1.17) ng/ml, respectively, $P < 0.05$). Its increase did not depend on the etiological factor of the disease; however, it increased with the disease severity. Low iron content was found in the first subgroup compared with other groups ($P < 0.05$), and in the second subgroup, there was an increasing trend in its content ($P > 0.05$). A high level of ferritin was detected in both subgroups, the concentration of which was 2 times higher than in the control group ($P < 0.05$). A close direct correlation was established between the serum contents of hepcidin and ferritin in the studied groups of children ($r = +0.93$, $P < 0.01$). The coefficient of saturation of iron in transferrin was lower in the main group than in the comparison and control groups ($P < 0.05$). The level of serum total iron-binding capacity was statistically significantly decreased in the first subgroup ($P < 0.05$), and significantly increased in the second subgroup ($P < 0.05$), while there was only its downward trend ($P > 0.05$) in the comparison group. An increase in the content of erythropoietin was observed only in the group of children who were diagnosed with iron deficiency anemia. Its level was statistically significantly higher than the indicators of both subgroups of the main and control groups ($P < 0.01$).

Conclusions. Hepcidin plays a significant pathogenetic role in the development of anemia of inflammation in young children due to the regulatory effect on iron deposition. The increase in its level in response to the development of a bacterial inflammatory process of the respiratory system in young children did not depend on the etiological factor of the disease.

Key words:

anemia of inflammation, hepcidin, preschoolchildren.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 473-478

*E-mail:
genalezh@gmail.com

Роль гепсидину в патогенетичних механізмах розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, які мають гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Г. О. Леженко, А. О. Погрибна

Мета роботи – вивчити патогенетичну роль гепсидину в розвитку анемії запалення в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Вивчили вміст гепсидину, феритину та еритропоєтину в дітей раннього віку. Визначили загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові, коефіцієнт насиченості трансферину залізом. Основну групу утворили діти з гострими запальними бактеріальними захворюваннями органів дихання: першу підгрупу – діти з анемією запалення, другу – без анемії. У групу порівняння ввійшли діти з залізодефіцитною анемією без проявів запалення, в контрольну – умовно здорові діти. Групи спостереження репрезентативні за віком і статтю хворих.

Результати. У дітей, які мають гострі бактеріальні захворювання органів дихання і в яких розвинулася анемія запалення, визначили підвищений рівень гепсидину, що був удвічі більшим за показник групи контролю (2,09 (1,81; 2,24) нг/мл і 1,07 (0,98; 1,17) нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Його наростання не залежало від етіологічного фактора захворювання, однак збільшувалося з ускладненням перебігу захворювання. Низький вміст заліза порівняно з іншими групами встановили в першій підгрупі ($p < 0,05$), у другій підгрупі визначили тенденцію до його підвищення ($p > 0,05$). Високий рівень феритину виявили в обох підгрупах, його концентрація була вдвічі більшою, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Встановили тісний прямий зв'язок між вмістом гепсидину та феритину в сироватці крові дітей із груп дослідження ($r = +0,93$, $p < 0,01$). Коефіцієнт насичення трансферину залізом в основній групі був нижчим, ніж у групах порівняння та контролю ($p < 0,05$). Зниження рівня загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові було статистично значущим в першій підгрупі ($p < 0,05$), вірогідне підвищення цього показника визначили в підгрупі 2 ($p < 0,05$); у групі порівняння виявили тільки тенденцію до її зниження ($p > 0,05$). Підвищення рівня еритропоєтину спостерігали тільки у групі дітей, в яких діагностована залізодефіцитна анемія. Його рівень статистично значущо перевищував показники основної та контрольної груп ($p < 0,01$).

Висновки. Гепсидин відіграє важливу патогенетичну роль у розвитку анемії запалення в дітей раннього віку внаслідок регулювального впливу на процес депонування заліза. Підвищення його рівня у відповідь на розвиток бактеріального запального процесу в органах дихання в дітей раннього віку не залежало від етіологічного фактора захворювання.

Ключові слова:

анемія запалення, гепсидин, діти раннього віку.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 473-478

Ключевые слова:

анемия
воспаления,
гепсидин,
дети раннего
возраста.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 473-478

Роль гепсидина в патогенетических механизмах развития анемии воспаления у детей раннего возраста, больных острыми воспалительными бактериальными заболеваниями органов дыхания

Г. А. Леженко, А. А. Погребная

Цель работы – изучить патогенетическую роль гепсидина в развитии анемии воспаления у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Изучили содержание гепсидина, ферритина и эритропоэтина у детей раннего возраста. Определили общую железосвязывающую способность сыворотки крови, коэффициент насыщенности трансферрина железом. Основную группу составили дети с острыми воспалительными бактериальными заболеваниями органов дыхания: в первую подгруппу включены дети с анемией воспаления, во вторую – без анемии. В группу сравнения вошли дети с железодефицитной анемией без воспалительных проявлений, в контрольную – условно здоровые дети. Группы наблюдения репрезентативны по возрасту и полу больных.

Результаты. У детей, больных острыми бактериальными заболеваниями органов дыхания, у которых развилась анемия воспаления, отмечен повышенный уровень гепсидина, который превышал показатели группы контроля в 2 раза (2,09 (1,81; 2,24) нг/мл и 1,07 (0,98; 1,17) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Его нарастание не зависело от этиологического фактора заболевания, однако увеличивалось при повышении тяжести течения заболевания. Низкое содержание железа в первой подгруппе установлено по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), во второй подгруппе отмечена тенденция к его повышению ($p > 0,05$). Отмечен высокий уровень ферритина в обеих подгруппах, его концентрация была в 2 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Установлена тесная прямая связь между содержанием гепсидина и ферритина в сыворотке крови детей из групп исследования ($r = +0,93$, $p < 0,01$). Коэффициент насыщения трансферрина железом в основной группе ниже, чем в группах сравнения и контроля ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение уровня общей железосвязывающей способности отмечено в первой подгруппе ($p < 0,05$), а ее достоверное повышение – в подгруппе 2 ($p < 0,05$); в группе сравнения установлена лишь тенденция к ее снижению ($p > 0,05$). Повышение уровня эритропоэтина наблюдали лишь в группе детей, у которых диагностирована железодефицитная анемия. Его уровень статистически значимо превышал показатель основной и контрольной групп ($p < 0,01$).

Выводы. Гепсидин играет значимую патогенетическую роль в развитии анемии воспаления у детей раннего возраста за счет регулирующего влияния на процесс депонирования железа. Нарастание его уровня в ответ на развитие бактериального воспалительного процесса в органах дыхания у детей раннего возраста не зависело от этиологического фактора заболевания.

The problem of infectious and inflammatory diseases remains one of the most actual in modern pediatrics, due to the high frequency with which this pathology occurs in young children [1]. Continuous improvement in the methods of inflammatory diseases treatment necessitates an in-depth study on various forms of this pathology pathogenesis in order to provide adequate mechanisms of anti-infection protection in patients [2].

Anemia of inflammation (AI) is considered the second most common anemia in the world (after iron-deficiency anemia (IDA)). According to experts, up to 40 % of all anemias can be considered as AI or combined anemia with a significant role of AI. These data indicate that the spectrum of diseases in which inflammation contributes to the development of anemia has expanded in recent years [2]. Despite its prevalence, the pathogenesis of AI has not been fully studied, but scientists suggest that AI can be regarded as a marker of the severity and progression of the disease [3].

The leading mechanism for the development of AI is the limitation of iron availability for pathogenic bacteria and macroorganisms in general [4]. In response to inhibition of iron uptake by microorganisms, the growth of a wide range of pathogens is suppressed, and sensitivity to the elimination mechanisms of antibacterial agents action is increased [5]. In this regard, indicators that allow predicting the development of AI in the body deserve attention.

A discovery of hepcidin at the turn of the 20th–21st centuries added considerably to the existing concept of inflammation and mechanisms of an organism's resistance in response to infection. It plays a polymodal role in iron metabolism. Hepcidin internalizes and degrades ferroportin,

a carrier of iron from enterocytes, macrophages, hepatocytes, and placental cells into blood plasma [5]. Disruption of erythropoiesis leads to a suppression of the iron transfer into blood plasma, which is accompanied by a decrease in the degree of transferrin saturation – the plasma iron transporter – and insufficient supply of iron for hemoglobin synthesis in maturing erythroblasts, thus realizing a protective function in reply to the mechanisms of bacterial activity responsible for iron absorption [6]. The above pathogenetic links initiate AI manifestation.

Aim

To determine the pathogenetic role of hepcidin in the development of AI in young children.

Materials and methods

A total of 80 children aged between 1 month and 3 years (with an average age of 1.2 ± 0.4 years) were examined. The main group consisted of 40 children with acute bacterial diseases of the respiratory tract. In the main group, bronchitis was diagnosed in 32 (79 %) children, pneumonia – in 8 (21 %) children. Among pathogens, *Haemophilus influenzae* prevailed in 19 (46.6 %) children, *Streptococcus pneumoniae* – in 12 (30 %) children, *Klebsiella pneumoniae* – in 4 (10 %). Other pathogens were identified in solitary instances. Given the hematological picture, the main group was divided into two subgroups. The first subgroup included 20 children with AI, which was determined 4–5 days after the disease onset. The second subgroup consisted of 20 children without anemia. The comparison group was

Table 1. Some indicators of iron metabolism in the examined children (Me (Q25-Q75))

Indicators, units	The main group, n = 40		Comparison group, n = 20	Control group, n = 20
	Subgroup 1, n = 20	Subgroup 2, n = 20		
Hemoglobin, g/l	100 (97; 107)*	*129 (119.0; 136.5)	101 (95; 106)	125 (119; 132)
Serum iron, mmol/l	*8.78* (6.82; 15.30)	*9.85* (7.55; 12.50)	13.10 (9.74; 17.22)	13.88 (12.74; 16.52)
Total iron-binding capacity, mmol/l	41.7* (38.9; 49.0)	*51.46* (49.30; 53.10)	43.8 (37.35; 48.05)	46.80 (41.02; 52.25)
Coefficient of saturation of iron in transferrin, %	*21.01* (17.53; 31.22)	*19.14* (15.63; 23.54)	29.91 (26.08; 35.84)	29.65 (31.05; 31.61)
Hepcidin, ng/ml	2.09* (1.81; 2.24)	1.89* (1.48; 2.28)	1.91* (1.33; 2.37)	1.07 (0.98; 1.17)
Erythropoietin, ng/ml	**4.5 (4.2; 6.8)	**4.5. (3.50; 5.75)	23.5** (14.0; 29.5)	3.9 (3.3; 7.8)
Ferritin, ng/ml	*56.5* (48.0; 63.0)	*52* (45; 78)	43.5* (23.0; 48.0)	29 (16; 50)

(*) $P < 0.05$ – the significance of differences compared with the control group indicators; (**) $P < 0.01$ – the significance of differences compared with the control group indicators; (*) $P < 0.05$ – the significance of differences compared with the comparison group indicators; (**) $P < 0.01$ – the significance of differences compared with the comparison group indicators.

represented by 20 children with IDA without inflammatory manifestations. The control group included 20 conditionally healthy children. The studied groups of children were age- and sex-representative.

Blood serum hepcidin, erythropoietin, and ferritin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits: Human Hpc (Hepcidin) ELISA Kit (Elabscience, USA), EPO (Erythropoietin) ELISA (Biomerica, Germany), Ferritin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany).

The measuring serum total iron-binding capacity was carried out by a biochemical method on a Midray BS-200 analyzer using a commercial kit CORMAY IBC (PZ CORMAY S.A., Poland).

The coefficient of saturation of iron in transferrin was calculated by the formula:

$$\text{Coefficient of saturation of iron in transferrin} = \frac{\text{Fe}^{3+} \times 100}{\text{Total iron - binding capacity}}$$

where Fe^{3+} – the serum iron content.

Statistical analysis of the data was performed using the statistical packages EXCEL and Statistica 13.0 (StatSoft Inc No. JPZ8041382130ARCN10-J). Normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test. We used the method of correlation analysis with the Spearman correlation coefficient calculation. Measurement data of a non-normal distribution and non-linear dependence were expressed as a median and quartile (Me (Q25; Q75)). To assess the differences in indicators, the nonparametric Mann – Whitney U-test was calculated as a nonparametric analogue of the Student criterion. Differences were considered at a significance level of $P < 0.05$.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the Ethical Standards of the Institutional and National Research Committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. An informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The full data set of children, their parents, and physician that support the findings of this study were not publicly available due to the restrictions of the ethics approval originally obtained.

Results

Taking into account the fact that pathogens mostly require iron for survival in the development of bacterial inflammatory process of the respiratory organs, we studied some indicators of iron metabolism in the groups of examined children. The results of the study are shown in Table 1.

As can be seen from the table, in children with bacterial respiratory diseases who developed AI, there was an increased level of hepcidin, which was apparently linked to the protective and antimicrobial properties of this peptide [4]. The level of hepcidin in the studied groups depending on the pathogens was subsequently analyzed (Fig. 1).

The content of hepcidin in the blood serum in children of the main group, where the causative agent was *Haemophilus influenzae*, was 1.95 (1.33; 2.40) ng/ml, *Streptococcus pneumoniae* – 1.92 (1.50; 2.37) ng/ml, *Klebsiella pneumoniae* – 1.92 (1.65; 2.10) ng/ml, however, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in the data obtained. The median hepcidin concentrations were 2 times ($P < 0.05$) significantly increased in children with AI as compared to the control group results. When comparing these data with the results obtained in the blood serum of children in the second subgroup and the comparison group, no statistically significant difference was found ($P > 0.05$). The revealed suppressive effect of IDA on hepcidin production may be due to requirements for increased iron utilization in the bone marrow for hemoglobin synthesis [8,9].

At the same time, the hepcidin content in the blood serum of the main group children varied depending on the disease severity, which is clearly seen in the figure below (Fig. 2).

The serum level of hepcidin was increased in children of the first subgroup with the severe disease in comparison with the subgroup of children with the moderately severe disease (2.40 (2.24; 2.58) and 1.82 (1.33; 2.26) ng/ml respectively, $P < 0.05$). In children of the second subgroup with severe disease, the hepcidin level was 2 times higher than in children with moderate severity of the disease (1.93 (1.91; 2.41) ng/ml and 0.92 (0.87; 1.50) respectively, $P < 0.05$).

Given the iron-regulatory role of hepcidin [7,9], of particular interest was the analysis of iron metabolism in the examined children (Table 1).

A negative correlation was found between hepcidin and serum iron ($r = -0.74$, $P < 0.05$). In the first subgroup, low iron content was found compared with other groups. Thus, the median iron content in the control group was 1,6 times

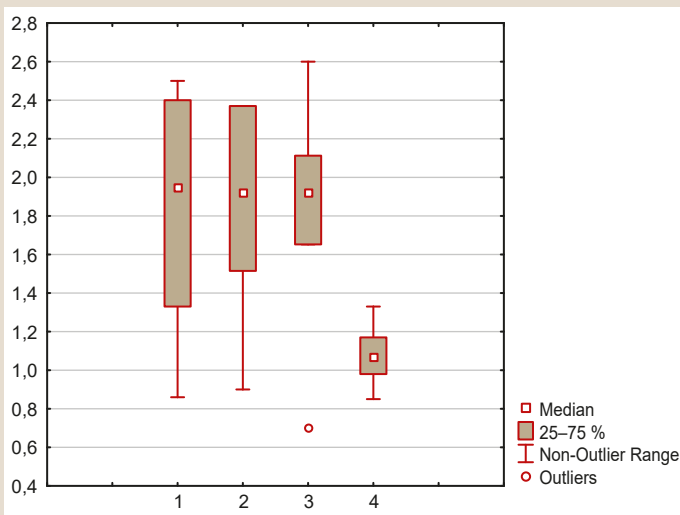


Fig. 1. The content of hepcidin in the blood serum depending on the pathogens.

1: *Haemophilus influenzae*; 2: *Streptococcus pneumoniae*; 3: *Klebsiella pneumoniae*; 4: the control group.

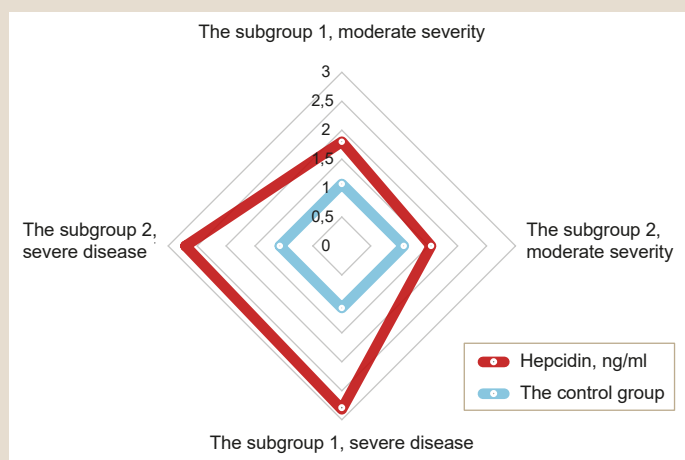


Fig. 2. The content of hepcidin in the blood serum depending on the disease severity.

higher than that in the first subgroup ($P < 0.05$), and 1.5 times ($P < 0.05$) – in the comparison group. The level of iron in the second subgroup did not differ statistically significantly from that in the first subgroup, although an upward trend was evident ($P > 0.05$). However, we noted that in the second subgroup, similar to the first, the iron content was significantly lower than in the comparison and control groups ($P < 0.05$). The presence of an inverse correlation between hepcidin and serum iron, apparently, testified to the negative effect of hepcidin on the iron release from blood plasma stores, which is probably another manifestation and realization of anti-infection protection by hepcidin: this peptide restricts the availability of iron for bacterial growth [9]. In patients without anemia, hepcidin probably exhibits milder ferrostatic properties (less pronounced accumulation of serum ferritin and a decrease in iron levels), adequately adapts the amount of circulating iron to the needs of the organism, primarily to the needs of erythropoiesis, and thereby ensures the maintenance of normal hemoglobin concentrations. The absence of an indicative iron deficiency

in children from the comparison group, we suggest, can be explained by the planned therapeutic prescription of iron-containing drugs.

We found a close direct correlation between the serum content of hepcidin and ferritin in the studied groups of children ($r = +0.93$, $P < 0.01$). A high level of ferritin was revealed in the main group without statistically significant difference between subgroups ($P > 0.05$). The median concentrations of ferritin in the main group were 2 times ($P < 0.05$) significantly higher than the data obtained in the control group. The difference in the results was not statistically significant in the comparison group ($P > 0.05$).

A negative correlation was found between hepcidin and coefficient of saturation of iron in transferrin ($r = -0.59$), which seemed logical, taking into account the level of serum iron in the studied groups. Thus, a low coefficient of saturation of iron in transferrin in the second subgroup demonstrated a latent iron deficiency development. Its value was 1.5 times ($P < 0.05$) lower than in the comparison and control groups. The coefficient of saturation of iron in transferrin did not differ statistically significantly ($P > 0.05$) between subgroups of the main group. It became apparent that inadequate delivery of the trace element to the bone marrow and iron-deficient erythropoiesis resulted from the decrease in serum iron saturation of transferrin. Thus, one of the mechanisms for the development of AI is the iron deficiency of redistributive origin [10].

When studying the data characterizing total iron-binding capacity, we revealed a statistically significant decrease in the level of blood serum total iron-binding ability only in a subgroup of children with AI ($P < 0.05$), in the group of children with IDA, only a downward tendency was noted ($P > 0.05$). At the same time, in the subgroup of children without AI, we noted a significant increase blood serum total iron-binding ability ($P < 0.05$). Taking into account a statistically significant decrease ($P < 0.05$) relative to healthy children serum iron, transferrin saturation by iron and an increase in serum iron concentration at normal total iron-binding ability, the obtained data indicate the state of functional iron deficiency in patients. These changes in iron metabolism were significantly ($P < 0.05$) pronounced in patients with AI.

When analyzing the data given in Table 1, we noted the increased level of erythropoietin only in the group of children who were diagnosed with IDA. Its level was statistically significantly higher than the indices of both the main and control groups ($P < 0.01$). A significant increase in the serum content of erythropoietin in patients with IDA may be associated with hemic and tissue hypoxia [4]. There was no significant difference in the level of erythropoietin between the main and control group ($P > 0.05$).

Discussion

As a result of the study, it was demonstrated that AI in young children with acute bacterial diseases of the respiratory system was accompanied by the high level of hepcidin. The increase in hepcidin values did not depend on the etiology of the inflammatory process, which, to some extent, is consistent with the data of Nemeth E. (2006), who showed that hepcidin synthesis was induced exclusively by pro-inflammatory cytokines, in particular IL-6, independently of

the infectious pathogen [7]. At the first stage of our study, a relative iron deficiency state was revealed, apparently due to the iron deposition, as evidenced by the twofold increase in the content of ferritin. Ferritin may not have been sufficiently low in the face of AI, as it reflects iron stores in the organism given the protective mechanism of deposition [10]. Pigeon et al. (2001) discovered that hepcidin mRNA expression in hepatocytes was increased in response to iron overload [11]. The iron deposition found as a result of the study was probably due to the need for its sequestration in response to invasion of bacterial agents, which are known to use iron for growth and action [12]. In the implementation of this mechanism, hepcidin has a direct coordinating effect. Increased hepcidin secretion in response to induction of the pro-inflammatory cytokines leads to a decrease in iron absorption by enterocytes, export from macrophages and a decrease in the plasma iron concentration with further development of AI [1]. The occurrence of a relative iron deficiency state is a protective mechanism aimed at localizing the inflammatory process and slowing down the growth and activity of bacterial agents [13,14]. The decrease in hepcidin values in IDA patients is consistent with the literature [13,15], and is understandable in terms of hepcidin role in iron metabolism and an organism's attempt to replenish its reserves to ensure normal process of hemoglobin synthesis. These data are consistent with the opinion of Nemeth et al. [7] on the interaction between pro-inflammatory cytokines and hepcidin, which ultimately leads to a decrease in microbial growth. In conditions of AI, a functional deficiency of iron occurs, the consequence of which is a decrease in hemoglobin synthesis. Hepcidin inhibits biologic activity of erythropoietin through hypoxia-inducible-factor 1, erythroferrone, matriptase-2, growth differentiation factor-15, or platelet-derived growth factor-BB [16,17]. The importance of this pathogenetic link is to facilitate iron transit during erythropoiesis intensification. Despite the fact that the number of erythropoietin receptors seems to remain unchanged in patients with AI [4], our study has demonstrated a decreased effect of erythropoietin in children with AI. A comparative analysis of the serum erythropoietin content in children with IDA is indicative. In this condition, an increase in its content was logical due to the need to increase it in order to stimulate erythropoiesis. Activation of erythropoiesis increased the need for sufficiently active transportation of iron to the bone marrow for hemoglobin synthesis, which in turn, was ensured by optimizing the absorption of this trace element in the intestine or by mobilizing it from stores under the control of hepcidin level [7].

Conclusions

1. Hepcidin plays a significant pathogenetic role in the development of anemia of inflammation in young children due to the regulatory effect on the iron deposition.
2. The increase in hepcidin level in response to the development of a bacterial inflammatory process in the respiratory system in young children did not depend on the etiological factor of the disease.

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

Funding

The study was conducted with financing from Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла до редакції / Received: 24.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.03.2020

Information about authors:

Lezhenko H. O., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0851-4586](https://orcid.org/0000-0003-0851-4586)

Pogribna A. O., MD, PhD Student of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Леженко Г. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Погрібна А. О., PhD аспірант каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Леженко Г. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Погребная А. А., PhD аспирант каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., & Ganz, T. (2003). Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 101(7), 2461-2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>
- [2] Babitt, J. L., Huang, F. W., Xia, Y., Sidis, Y., Andrews, N. C., & Lin, H. Y. (2007). Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *The Journal of clinical investigation*, 117(7), 1933-1939. <https://doi.org/10.1172/JCI31342>
- [3] Babitt, J. L., Huang, F. W., Wrighting, D. M., Xia, Y., Sidis, Y., Samad, T. A., Campagna, J. A., Chung, R. T., Schneyer, A. L., Woolf, C. J., Andrews, N. C., & Lin, H. Y. (2006). Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature genetics*, 38(5), 531-539. <https://doi.org/10.1038/ng1777>
- [4] Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
- [5] Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T., & Kaplan, J. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090-2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
- [6] Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*, 589(Pt. 6), 1251-1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
- [7] Nemeth, E., & Ganz, T. (2009). The Role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematologica*, 122(2-3), 78-86. <https://doi.org/10.1159/000243791>
- [8] Yoon, D., Pastore, Y. D., Divoky, V., Liu, E., Mlodnicka, A. E., Rainey, K., Ponka, P., Semenza, G. L., Schumacher, A., & Prchal, J. T. (2006). Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *The Journal of biological chemistry*, 281(35), 25703-25711. <https://doi.org/10.1074/jbc.M602329200>
- [9] Ganz, T. (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3), 783-788. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0672>
- [10] Kim, A., Fung, E., Parikh, S. G., Valore, E. V., Gabayan, V., Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood*, 123(8), 1129-1136. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-521419>
- [11] Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroy, P., Turlin, B., Brissot, P., & Loréal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of biological chemistry*, 276(11), 7811-7819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008923200>

- [12] Jurado, R. L. (1997). Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clinical infectious diseases*, 25(4), 888-895. <https://doi.org/10.1086/515549>
- [13] Brentnall, M., Rodriguez-Menocal, L., De Guevara, R. L., Cepero, E., & Boise, L. H. (2013). Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC cell biology*, 14, Article 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-32>
- [14] Rakba, N., Loyer, P., Gilot, D., Delcros, J. G., Glaise, D., Baret, P., Pierre, J. L., Brissot, P., & Lescoat, G. (2000). Antiproliferative and apoptotic effects of O-Trensox, a new synthetic iron chelator, on differentiated human hepatoma cell lines. *Carcinogenesis*, 21(5), 943-951. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.5.943>
- [15] Ludwiczek, S., Aigner, E., Theurl, I., & Weiss, G. (2003). Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*, 101(10), 4148-4154. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2459>
- [16] Theurl, I., Aigner, E., Theurl, M., Nairz, M., Seifert, M., Schroll, A., Sonnweber, T., Eberwein, L., Witcher, D. R., Murphy, A. T., Wroblewski, V. J., Wurz, E., Datz, C., & Weiss, G. (2009). Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*, 113(21), 5277-5286. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195651>
- [17] Atkinson, S. H., Rockett, K. A., Morgan, G., Bejon, P. A., Sirugo, G., O'Connell, M. A., Hanchard, N., Kwiatkowski, D. P., & Prentice, A. M. (2008). Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood*, 112(10), 4276-4283. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162008>

Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи в дітей

Т. В. Буднік¹, Л. В. Квашніна²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

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 – комплексне вивчення факторів ризику для формування рекурентного перебігу ІСС у дітей із визначенням їхнього прогностичного значення як при однофакторному, так і при багатфакторному впливах.

Матеріали та методи. Обстежили 2 235 дітей віком від 1 місяця до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями. Оцінювання факторів ризику рекурентної ІСС проведено у 2 групах: із рекурентною ІСС – 1 (n = 447), без ІСС – 0 (n = 1788). До переліку досліджуваних чинників взято 14 ознак (X₁–X₁₄): вік <1 року; жіноча стать; ГРВІ, ≥3 епізоди за 6 місяців; недиференційна дисплазія сполучної тканини; кістозні утворення нирок; уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку; міхурово-сечовідний рефлюкс; нейрогенний сечовий міхур, енурез; синехії, фімоз; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.; закреп або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

Результати. Однофакторний аналіз дав змогу вилучити статистично невірні фактори ризику при їхньому окремому впливі. За результатами багатфакторного аналізу розробили множину логістичну модель для персоналізованого прогнозу повторного епізоду ІСС у дитини: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_3 + 2,248 \times X_4 + 0,165 \times X_5 + 0,300 \times X_6 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, де X_n – змінна (або фактор), що дорівнює 1 у разі наявності фактора та 0 – за його відсутності.

Математична модель регресії показала високу статистичну вірогідність та інформативність за результатами її апробації, $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Висновки. Такі фактори, як часті ГРВІ, недиференційна дисплазія сполучної тканини, кістозні утворення нирок не формували ризик повторного епізоду ІСС. Провідні позиції з-поміж факторів виникнення ІСС посідали: жіноча стать – підвищувала шанс ІСС у дитини майже у 12 разів (RR = 11,898 ± 0,252 [7,255; 19,514], $p < 0,001$), уретерогідронефроз – в 11 разів (RR = 10,968 ± 0,419 [4,825; 24,933], $p < 0,001$), міхурово-сечовідний рефлюкс – у 8 разів (8,308 ± 0,221 [5,380; 12,804], $p < 0,05$), вік <1 року – в 4 рази (RR = 3,73 ± 0,165 [2,702; 5,158], $p < 0,05$). Інші чинники мали свій вплив на розвиток ІСС тільки при їхній сукупній дії та підвищували ймовірність ІСС в 1,2–1,6 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова:
реінфекція сечової системи, ризик-фактори, діти.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 479-484

*E-mail:
budniktania@gmail.com

Comprehensive analysis of some risk factors in the formation of a recurrent course of urinary tract infection in children

T. V. Budnik, L. V. Kvashnina

The aim – to study the risk factors for the formation of recurrent urinary tract infection (UTI) in children with the determination of their prognostic value, both in single-factor and multifactorial impact.

Materials and methods. A total of 2 235 children aged between 1 month to 18 years with nephrological diseases were examined. To assess the risk factors for recurrent UTI in the study population, the patients were divided into groups: with recurrent UTI – 1 (n = 447), without UTI – 0 (n = 1788). 14 traits were taken from the list of studied factors: age <1 year; female gender; ARVI ≥3 episodes over 6 months; undifferentiated connective tissue disease; kidney cystic formations; hydronephrosis and other abnormalities; vesico-ureteric reflux; neurogenic bladder, enuresis; synechia, phimosis; no deworming in the last 6 months; constipation or irritable bowel syndrome; crystalluria, accumulation of salts according to ultrasound; antibacterial therapy in the next 3 months; the presence of resistant urological strains.

Results. The one-factor analysis allowed to remove statistically insignificant risk factors. As a result of multivariate analysis, a multiple logistic model was developed for the personalized prediction of a recurrent UTI in a child: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_3 + 2,248 \times X_4 + 0,165 \times X_5 + 0,300 \times X_6 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, where X_n is a variable (or factor) which equals 1 in the case of a factor, and 0 – in the absence of a factor.

The mathematical model of regression showed high statistical significance and informativeness based on the results of its testing, $\chi^2 = 161,9$; $P < 0,001$.

Conclusions. Factors such as frequent ARVI, undifferentiated connective tissue disease, kidney cystic formations did not present a risk of recurrent UTI episodes. The dominating factors in UTI recurrences were the following: female sex increased the chance of UTI in a child almost 12 times (RR = 11.898 ± 0.252 [7.255; 19.514], $P < 0.001$); hydronephrosis – 11 times (RR = 10.968 ± 0.419 [4.825; 24.933], $P < 0.001$); vesico-ureteric reflux – 8 times (8.308 ± 0.221 [5.380; 12.804], $P < 0.05$); age <1 year – 4 times (RR = 3.73 ± 0.165 [2.702; 5.158], $P < 0.05$). Other factors influenced the development of UTI only in their combined effects and increased the probability of UTI by 1.2–1.6 times ($P < 0.05$).

Key words:
urinary tract infection, risk factors, children.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 479-484

Ключевые слова:
реинфекция
мочевой системы,
факторы риска,
дети.

**Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 479-484**

Комплексный анализ некоторых факторов риска в формировании рекуррентного течения инфекции мочевого системы у детей

Т. В. Будник, Л. В. Квашнина

Цель работы – комплексное изучение факторов риска в формировании рекуррентного течения ИМС у детей с определением их прогностического значения как при однофакторном, так и при многофакторном воздействии.

Материалы и методы. Обследовали 2235 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с различными нефрологическими заболеваниями. Оценка факторов риска рекуррентной ИМС проведена в 2 группах: с рекуррентной ИМС – 1 (n = 447), без ИМС – 0 (n = 1788). В перечень исследуемых факторов взяты 14 признаков ($X_1 - X_{14}$): возраст <1 года; женский пол; ОРВИ, ≥ 3 эпизодов за 6 мес.; недифференцированная дисплазия соединительной ткани; кистозные образования почек; уретерогидронефроз и другие аномалии развития; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; нейрогенный мочевой пузырь, энурез; синехии, фимоз; отсутствие дегельминтизации за последние 6 месяцев; запор или синдром раздраженного кишечника; кристаллурия, солевые образования по данным УЗИ; антибактериальная терапия в ближайшие 3 месяца; наличие резистентных урологических штаммов.

Результаты. Проведенный однофакторный анализ позволил выделить статистически недостоверные факторы риска. В результате многофакторного анализа разработана множественная логистическая модель для персонализированного прогноза повторного эпизода ИМС у ребенка: $odds = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, где X_n – переменная (или фактор), равная 1 при наличии фактора и 0 – в случае его отсутствия. Математическая модель регрессии подтвердила высокую статистическую достоверность и информативность по результатам ее апробации, $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Выводы. Такие факторы, как частые ОРВИ, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, кистозные образования почек не формируют риск повторного эпизода ИМС. Лидирующие позиции в содействии ИМС занимали: женский пол – повышался шанс ИМС у ребенка почти в 12 раз ($RR = 11,898 \pm 0,252 [7,255; 19,514]$, $p < 0,001$), уретерогидронефроз – в 11 раз ($RR = 10,968 \pm 0,419 [4,825; 24,933]$, $p < 0,001$), пузырно-мочеточниковый рефлюкс – в 8 раз ($8,308 \pm 0,221 [5,380; 12,804]$, $p < 0,05$), возраст <1 года – в 4 раза ($RR = 3,73 \pm 0,165 [2,702; 5,158]$, $p < 0,05$). Другие факторы имели свое влияние на развитие ИМС только при их совокупном действии и повышали вероятность ИМС в 1,2–1,6 раза ($p < 0,05$).

Інфекція сечової системи (ІСС) – поширена причина дитячих хвороб. Сечовивідні шляхи посідають друге місце за частотою зараження дітей після захворювань дихальних шляхів [1–3] і перше у немовлят і дітей віком до 2 років [4,5]. Майже 5–10 % дітей мають принаймні один епізод ІСС, в яких від 30 % до 50 % випадків спостерігається один чи більше рецидивів [6,7].

Належна діагностика та своєчасне лікування ІСС дуже важливі для профілактики повторних епізодів і формування ускладненого перебігу, що потрібно доносити до свідомості батьків. Але управління хронізацією та прогнозом захворювання спрямоване не тільки на лікування гострого епізоду ІСС, а й на встановлення її етіології, виявлення факторів ризику, що зумовлюють рецидиви і реінфекції [5,6].

Відомо, що у 50–90 % дітей, які мали фебрильну ІСС, виявляють скінтиграфічні дефекти кори нирок, що свідчить про гострий пієлонефрит (ГПН) [6]. Серед дітей, які мають свідчення про ГПН на скінтиграфії, у 40–60 % пацієнтів формуються постійні рубці нирок [8–11]. Це може спричинити тривалі ускладнення, як-от гіпертонія, протеїнурія, прееклампсія/еклампсія під час вагітності, зниження функції нирок і кінцева стадія ХНН у подальшому житті [3,4,6]. Гіпертонія трапляється у 10–20 % дітей із рубцюванням нирок, що викликає ГПН [8,9]. Хоча загалом менше ніж 1 % дитячої ІСС призводить до ХНН, підтверджена асоціація між міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР), рефлюкс-нефропатією (РН) і кінцевою стадією ХНН [12,13]. РН припадає на 25 % дітей із кінцевою стадією ХНН, які потребують хронічного діалізу або трансплантації нирки [6,14].

При поширенні від 1 % до 2 % первинний МСР є одним із частих і суперечливих урологічних відхилень у дітей, який спричиняє ІСС [12]. За деякими даними, від 30 % до 50 % дітей з ІСС мають МСР [13].

Первинний МСР – це ситуація, коли він є ізольованою знахідкою та не поєднаний із будь-якою складною вродженою аномалією сечовивідних шляхів, синдромом мультиорганної мальформації, нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура (НСМ) або непрохідністю сечового міхура внаслідок вродженого клапана задньої уретри у хлопчиків тощо [13,14].

Незважаючи на те, що МСР і ГПН часто трапляються незалежно один від одного, МСР є визначальним фактором ГПН [7,9] і фактором ризику рубцювання нирок, захворюваність на які істотно корелює зі ступенем МСР [9]. Отже, комбінація первинного МСР та ІСС призводить до рубцювання нирок [8,12].

Але, як відомо, інші чинники також можуть відігравати свою визначальну роль у формуванні рекуррентного перебігу ІСС. Серед них відзначено такі, як-от: різні аномалії розвитку структури та функції органів сечової системи, коморбідні стани (цукровий діабет, дискінезії або захворювання кишківника, залученість генітальної сфери, кристалурія та інші стани, що пов'язані із мінеральними розладами), резистентність патогенної флори, міжвидова інтерференція збудників, імунодефіцитні стани, активне незахищене статеве життя в підлітків, порушення елементарних правил персональної гігієни в дітей, звичок спорожнення сечового міхура, кишківника тощо [1,7].

Проведений аналіз вітчизняної та іноземної літератури не виявив численного педіатричного дослідження з комплексною мультифакторною оцінкою чинників щодо повторної ІСС у дітей.

Мета роботи

Комплексне вивчення залежності повторних епізодів ІСС у дітей від різних факторів впливу з визначенням їхнього прогностичного значення.

Матеріали і методи дослідження

У нашому дослідженні взяли участь 2 235 дітей віком від 1 місяця до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому нефрологічному відділенні Київської дитячої міської клінічної лікарні № 1 у період 2016–2019 рр. Дослідження мало характер клінічного епідеміологічного частково ретроспективного за аналізом історій хвороб. Верифікація діагнозів відбувалася згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». До пацієнтів застосували стандартні клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики, як-от: загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком і Зимницьким, бактеріальний посів сечі з визначенням чутливості, оцінювання парціальних функцій нирок із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнограма, визначення С-реактивного білка, ультразвукове сканування нирок та органів сечовиділення. У ряді випадків за показаннями застосували більш поглиблене лабораторне та інструментальне дослідження: визначення цистатину С, мікційна цистоуретрограма, екскреторна урографія тощо.

Отримання та аналіз поточних даних відбувались за інформованою згодою пацієнтів та їхніх батьків і відповідали положенням Гельсінської декларації прав людини.

Оцінювання характеру розподілу досліджуваних параметрів у генеральній сукупності здійснювали за критерієм χ^2 Пірсона й підтвердило їхню відповідність законам нормального розподілу Гауса. Для оцінювання факторів ризику рекурентної ICC у групах порівняння спочатку розраховували та оцінили статистичну значущість (р за 95 % довірчим інтервалом (ДІ)) такого параметра, як «відносний ризик» (RR) [15]. Відносний ризик – відношення частоти випадків серед досліджуваних, на яких впливав досліджуваний фактор, до частоти випадків серед досліджуваних, на яких цей фактор не впливав. Показник може приймати будь-яке значення, та якщо дорівнює 1 – підтверджується відсутність залежності.

Наступний етап – застосування методу статистичного моделювання – множинної логістичної регресії для оцінювання комплексного впливу низки факторів на залежну змінну (наявність рекурентної ICC – 1, інше нефрологічне захворювання – 0). Для оцінювання відносного ризику, що пов'язаний із впливом певного фактора, використовували експоненціальний коефіцієнт (рівняння 1) логістичної регресії [15].

$$\text{odds} (y \neq 0) = \exp (x_j b_j + b_0),$$

де odds – шанс, x_j – значення незалежної змінної (фактора), b_j – невідомі коефіцієнти регресії b_0 , b_0 – константа.

При цьому шанс пов'язаний з імовірністю за формулою (1):

$$P_{\text{випадку}} = \text{odds} / (\text{odds} + 1) \quad (1)$$

Під час виконання регресійного аналізу здійснена перевірка нульової статистичної гіпотези про відсутність зв'язку ознак. Порогове значення для рівня значущості встановлено на рівні $p \leq 0,05$.

Для аналітико-математичного опрацювання використали програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати

Із контингенту осіб, яких досліджували, 447/2235 (20 %) мали ICC із рекурентним перебігом і 1788/2235 (80 %) не мали ICC, їм діагностували інші нефрологічні захворювання. Отже, в цих двох групах (з ICC – 1, без ICC – 0) вивчались потенційні фактори ризику, котрі прийняли за незалежні змінні.

Фактори X_1 – X_{14} , що включені до переліку досліджуваних (табл. 1), розглянули як бінарні змінні (1 – фактор ризику наявний, 0 – відсутній). Причому вік прийнято вивчати як фактор <1 року – 1 та фактор >1 року – 0. А стать – як жіноча – 1, чоловіча – 0, оскільки саме така категоризація має прогностичне значення за нашою попередньою оцінкою та літературними даними [1,3,5]. Результати однофакторного аналізу у вигляді оцінювання відносного ризику (RR) для кожного фактора окремо наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, із 14 взятих у дослідження показників 11 підтвердили свою прогностичну значущість при їхньому незалежному впливові на розвиток ICC ($p < 0,05$).

Наступним етапом стало вивчення спільного впливу означених факторів на розвиток ICC. У таблиці 2 наведені результати параметрів рівняння множинної логістичної регресії з їхньою оцінкою для кожної змінної X_n .

Відносний ризик ICC тим більший, чим вищим є значення експоненціального коефіцієнта в рівнянні логістичної регресії ($\text{Exp} (b) = \text{RR}$).

Як видно з таблиці 2, такі фактори, як жіноча стать, уретерогідронефроз, міхурово-сечовідний рефлюкс показали свою перевагу й у мультирегресійній моделі ($p < 0,001$).

Отримана мультирегресійна модель мала таке вираження (рівняння 2):

$$\text{odds} = \exp (0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489)), \quad (2)$$

де X_n – змінна (або фактор), що дорівнює 1 у разі наявності фактора та 0 – у разі його відсутності.

У разі підставлення в рівняння значень змінних отримуємо значення odds випадку, далі, користуючись формулою (1), отримуємо значення ймовірності.

Регресійна модель має високу статистичну значущість – за критерієм $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Перевірка моделі на таких прикладах підтвердила її придатність.

Приклад 1. Дитина М. має (тобто $X_n = 1$) такі ознаки: X_2, X_{11}, X_{12} .

Підставляючи дані в рівняння (2): $\ln (\text{odds}) = 3,808 + 0,306 + 0,196 - 3,89$, отримуємо значення $\ln (\text{odds}) = 0,42$.

Таблиця 1. Оцінювання ймовірності факторів ризику рекурентної ICC у дітей за результатами однофакторного впливу

№	Фактор ризику, X _n	Відносний ризик (RR)	95 % довірчий інтервал		Рівень значущості p
			нижня межа	верхня межа	
1	X ₁ Вік <1 року	3,734 ± 0,165	2,702	5,158	P = 0,023
2	X ₂ Жіноча стать	11,898 ± 0,252	7,255	19,514	P = 0,0002
3	X ₃ ГРВІ, ≥3 епізоди за 6 міс.	0,821 ± 0,136	0,629	1,073	P = 0,25
4	X ₄ Недиференційна дисплазія сполучної тканини	1,393 ± 0,126	1,088	1,784	P = 0,0489
5	X ₅ Кістозні утворення нирок	1,734 ± 0,349	0,875	3,438	P = 0,116
6	X ₆ Уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку	10,968 ± 0,419	4,825	24,933	p = 0,0001
7	X ₇ Міхурово-сечовідний рефлюкс	8,308 ± 0,221	5,380	12,804	p = 0,0007
8	X ₈ Нейрогенний сечовий міхур, енурез	1,186 ± 0,125	0,928	1,515	p = 0,084
9	X ₉ Синехії, фімоз	1,948 ± 0,137	1,490	2,548	p = 0,031
10	X ₁₀ Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	1,344 ± 0,133	1,037	1,744	p = 0,0467
11	X ₁₁ Закреп або синдром подразненого кишківника	1,669 ± 0,159	1,222	2,281	p = 0,008
12	X ₁₂ Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	1,558 ± 0,115	1,244	1,951	p = 0,036
13	X ₁₃ Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	1,638 ± 0,120	1,295	2,071	p = 0,027
14	X ₁₄ Наявність резистентних урологічних штамів	2,346 ± 0,162	1,708	3,225	P = 0,011

X_n: фактор ризику; p: оцінка статистичної значущості за критерієм χ² з поправкою Єйтса.

Таблиця 2. Розрахункові параметри множинної логістичної регресії для факторів ризику рекурентної ICC у дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт b (МНК)	Exp (b)	95 % довірчий інтервал		Рівень значущості P
			нижня межа	верхня межа	
X ₁ Вік <1 року	0,712	2,038	3,170	5,351	p = 0,0005
X ₂ Жіноча стать	3,808	5,273	9,015	19,904	p = 0,0001
X ₆ Уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку	6,982	1077,61	7,125	25,003	p = 0,000
X ₇ Міхурово-сечовідний рефлюкс	2,248	9,468	6,990	14,004	p = 0,0008
X ₈ Нейрогенний сечовий міхур, енурез	0,165	1,178	1,203	2,380	p = 0,038
X ₉ Синехії, фімоз	0,300	1,349	1,780	2,81	p = 0,037
X ₁₀ Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	0,200	1,221	1,284	1,800	p = 0,041
X ₁₁ Закреп або синдром подразненого кишківника	0,306	1,357	1,322	2,396	p = 0,034
X ₁₂ Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	0,196	1,216	1,407	2,009	p = 0,009
X ₁₃ Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	0,217	1,242	1,705	2,274	p = 0,006
X ₁₄ Наявність резистентних урологічних штамів	0,440	1,552	2,008	4,003	p = 0,003
Константа b ₀	-3,489				

МНК: метод найменших квадратів; p: оцінка статистичної значущості за критерієм χ² з поправкою Єйтса.

Знаходимо його експонентне значення, exp (0,42) = 1,52 і, користуючись формулою (1) P_{вип.} = 1,52 / (1,52 + 1), отримуємо значення ймовірності реалізації ICC, що дорівнює 0,6.

Тобто дитина жіночої статі з закрепом та кристалурією, яка мала вже в анамнезі епізод ICC, має ймовірність реалізувати повторну ICC, що дорівнює 60 %.

Приклад 2. Дівчинка К., віком <1 року має всі заявлені фактори ризику (X₁, X₂, X₆-X₁₄). Результатом розрахунку буде 12,08; exp (12,8) = 176 310.

$$P_{\text{вип.}} = 176\ 310 / 176\ 311 = 0,99.$$

Приклад 3. Хлопчик >1 року із попереднім епізодом ICC страждає на уретерогідронефроз (X₆). Розрахунки за моделлю: ln (odds) = (6,982-3,489) = 3,493; exp (3,493) = 32,88. P_{вип.} = 32,88/33,88 = 0,97. Тобто в цьому випадку навіть за наявності одного такого фактора дитина має дуже високу ймовірність формування рекурентного перебігу ICC.

Обговорення

Такі фактори, як часті ГРВІ (RR < 1), кістозні утворення нирок (p > 0,05), нейрогенний сечовий міхур, енурез (p > 0,05) статистично не підтвердили свій ризик для реалізації ICC в однофакторній моделі впливу.

Максимально впливовими виявились такі фактори, як жіноча стать (RR = 11,898 ± 0,252 [7,255; 19,514], p < 0,001, майже у 12 разів підвищували ризик ICC), уретерогідронефроз (в 11 разів), міхурово-сечовідний рефлюкс (у 8 разів), вік <1 року (в 4 рази). Наявність резистентних урологічних штамів, синехій/фімозу у 2 рази і більше підвищували ймовірність ICC (RR = 2,346 ± 0,162 та RR = 1,948 ± 0,137 відповідно). Інші фактори (X₈, X₁₁₋₁₄) в 1,4-1,7 рази підвищували шанс ICC порівняно з дітьми, які не мали цих чинників.

Фактор недиференційної дисплазії сполучної тканини вилучено з переліку, оскільки не підтверджено його вірогідність (p > 0,05). Усі інші фактори, зокрема й фактор нейрогенного сечового міхура, енурезу (exp(b) = 1,178 при 95 % ДІ [1,203; 2,380], p < 0,05) у багатофакторній оцінці моделі підтвердили статистичну значущість зв'язку ICC з їхнім спільним впливом. Вік <1 року у 2 рази (p < 0,001), а наявність резистентних уропатогенів в 1,6 рази (p < 0,05) підвищували відносний ризик розвитку ICC у дітей контингенту, що досліджували.

Результати, що одержали, не суперечать сучасним науковим літературним даним стосовно чільної ролі уроджених аномалій розвитку сечової системи, як-от: уретерогідронефроз, міхурово-сечовідний рефлюкс тощо – у формуванні рекурентного перебігу ICC [5,6]

так само, як і належність до жіночої статі [1–3]. Однак нами вперше розроблена й прогностично оцінена множинна логістична модель регресії за участю інших, менш вагомих за однофакторним впливом факторів ризику.

Багатофакторна модель чітко показала коефіцієнт внеску кожного окремого чинника в комплексний прогноз реалізації ІСС у конкретного пацієнта. Вона дала можливість статистично оцінити другорядні фактори, котрі раніше не вивчалась у подібних дослідженнях, як-от: антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці (X_{13}), закрп або синдром подразненого кишківника (X_{11}), відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. (X_{10}) – і дійти висновку про їхній внесок у сукупний результат шансу повторної ІСС. Підтверджена роль і виведені математичні коефіцієнти ризику факторів, які нині не мають однозначної позиції щодо впливу на розвиток ІСС та її рекурентний характер, а саме: наявність синехії, фімозу (X_9), кристалурії, сольових утворень (X_{12}), резистентних урологічних штамів (X_{14}), нейрогенного сечового міхура, енурезу (X_8).

Виявлені залежності спільного впливу досліджених факторів на ризик формування рекурентного характеру ІСС свідчать про необхідність їхнього активного виявлення лікарем: педіатром, дитячим нефрологом – та вчасного інформування батьків. У диспансеризації цього контингенту пацієнтів може бути необхідною участь таких спеціалістів, як уролог, гінеколог, гастроентеролог, імунолог. Своєчасне виявлення та корекція заявлених факторів ризику дасть можливість зменшити кількість повторних епізодів ІСС у більшості дітей і загалом сприятливо впливати на прогноз захворювання та самоточуття пацієнта.

Висновки

1. Однофакторний і багатофакторний аналізи чинників, що призводять до повторної ІСС, дали можливість розробити статистично вірогідну логістичну модель для персонального прогнозу захворювання в дитини.

2. Такі фактори, як часті ГПВІ ($RR = 0,821 \pm 0,136$; $p > 0,05$), недиференційна дисплазія сполучної тканини ($RR = 1,393 \pm 0,126$, $p > 0,05$), кістозні утворення нирок ($RR = 1,734 \pm 0,349$; $p > 0,05$) не показали вірогідного впливу на ризик ІСС.

3. Чільне місце в реалізації ІСС посіли жіноча стать ($p < 0,001$), вік < 1 року ($p < 0,05$), наявність уретерогідронефрозу ($p < 0,001$), міхурово-сечовідного рефлюксу ($p < 0,05$).

4. Під час однофакторного впливу жіноча стать підвищувала шанс ІСС у дитини майже у 12 разів ($RR = 11,898 \pm 0,252$ [7,255; 19,514], $p < 0,001$), уретерогідронефроз – в 11 разів ($RR = 10,968 \pm 0,419$ [4,825; 24,933], $p < 0,001$), міхурово-сечовідний рефлюкс – у 8 разів ($8,308 \pm 0,221$ [5,380; 12,804], $p < 0,05$), вік < 1 року – в 4 рази ($RR = 3,73 \pm 0,165$ [2,702; 5,158], $p < 0,05$).

5. При сукупному впливові другорядні чинники вірогідно ($p < 0,05$) підвищували ризик повторної ІСС: наявність синехії, фімозу – в 1,3 раза, кристалурії, сольових утворень – в 1,2, резистентних урологічних штамів – в 1,6, нейрогенного сечового міхура, енурезу – в 1,2, антибактеріальної терапії в найближчі 3 місяці – в

1,24 раза, закрпу або синдрому подразненого кишківника – в 1,4, відсутність дегельмінтизації за останні 6 місяців – в 1,2 раза.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок», № 0114U002216, термін виконання – 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», № 0119U101718, термін виконання 2019–2023 рр.

Подяки

Автори висловлюють подяку завідувачці дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ №1, м. Київ Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення: Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградовій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Буднік Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. нефрології та нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-3956-3903](https://orcid.org/0000-0003-3956-3903)

Квашніна Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Budnik T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Kidney Substitution Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Kvashnina L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Problems of Healthy Child and Premorbid Conditions, "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Будник Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина.

Квашнина Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний, ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Рецидивующий цистит у детей: резервы профилактики / Т. О. Крючко, Н. В. Кузьменко, В. П. Харшман, Н. Г. Козяр. *Семейная медицина*. 2019. № 2. С. 43-48.
- [2] Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence*. 2015. Vol. 2015. P. 0306.
- [3] Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data / N. Shaikh et al. *JAMA Pediatrics*. 2014. Vol. 168. Issue 10. P. 893-900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>

- [4] Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring / N. Shaikh et al. *JAMA Pediatrics*. 2016. Vol. 170. Issue 9. P. 848-854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1181>
- [5] Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence*. 22 August 2007. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>
- [6] EAU Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. March 2018. URL : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
- [7] Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring / R. Keren et al. *Pediatrics*. 2015. Vol. 136. Issue 1. P. e13-e21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
- [8] Acute pyelonephritis in children / W. Morello, C. La Scola, I. Alberici, G. Montini. *Pediatrics Nephrology*. 2016. Vol. 31. Issue 8. P. 1253-1265. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3168-5>
- [9] Okarska-Napierala M., Wasilewska A., Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of pediatric urology*. 2017. Vol. 13. Issue 6. P. 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
- [10] Modern diagnostic methods for urinary tract infections / M. Fritzenwanker, C. Imirzalioglu, T. Chakraborty, F. M. Wagenlehner. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016. Vol. 14. Issue 11. P. 1047-1063. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1236685>
- [11] Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management / S. Roupakias et al. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2017. Vol. 69. Issue 2. P. 144-152. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02509-1>
- [12] Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review / I. K. Hewitt et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 139. Issue 5. P. e20163145. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3145>
- [13] Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children (2010, amended 2017). *American Urological Association*. 2010. URL : <https://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline>
- [14] Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial / T. K. Mattoo et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. Vol. 11. Issue 1. P. 54-61. <https://doi.org/10.2215/CJN.05210515>
- [15] Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 4th ed. Oxford University Press, 2015. 464 p.

References

- [1] Kryuchko, T. O., Kuzmenko, N. V, Harshman, V. P., & Kozar, N. G. (2019). Retsydyvuiuchiy tsystyt u ditei: rezervy profilaktyky [Recurrent cystitis in children: preventiv interventions]. *Simeina medytsyna*, (2), 43-48. [in Ukrainian].
- [2] Larcombe, J. (2015). Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence*, 2015, Article 0306.
- [3] Shaikh, N., Craig, J. C., Rovers, M. M., Da Dalt, L., Gardikis, S., Hoberman, A., Montini, G., Rodrigo, C., Taskinen, S., Tuerlinckx, D., & Shope, T. (2014). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatrics*, 168(10), 893-900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>
- [4] Shaikh, N., Mattoo, T. K., Keren, R., Ivanova, A., Cui, G., Moxey-Mims, M., Majd, M., Ziessman, H. A., & Hoberman, A. (2016). Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatrics*, 170(9), 848-854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1181>
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. (2007, August 22). *Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>
- [6] European Association of Urology. (2018, March). *EAU Guidelines on Urological Infections*. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
- [7] Keren, R., Shaikh, N., Pohl, H., Gravens-Mueller, L., Ivanova, A., Zautis, L., Patel, M., deBerardinis, R., Parker, A., Bhatnagar, S., Haralam, M. A., Pope, M., Kearney, D., Sprague, B., Barrera, R., Viteri, B., Egigueron, M., Shah, N., & Hoberman, A. (2015). Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*, 136(1), Article e13-e21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
- [8] Morello, W., La Scola, C., Alberici, I., & Montini, G. (2016). Acute pyelonephritis in children. *Pediatrics Nephrology*, 31(8), 1253-1265. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3168-5>
- [9] Okarska-Napierala, M., Wasilewska, A., & Kuchar, E. (2017). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of pediatric urology*, 13(6), 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>

Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity

A. H. Lishnevskaya^{*A-F}, M. D. Chemych^{A,C,D,E,F}

Sumy State 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

The aim of this study is to determine the features of the course of chronic hepatitis C virus (CHCV) infection and the dependence of changes in integrative indicators of endogenous intoxication, nonspecific immunoreactivity and inflammation on the virus genotype and the grade of activity.

Materials and methods. In total, 287 CHCV patients were examined and their inpatient and outpatient medical cards were analyzed. The study included 55 healthy individuals. In addition to the general group, which included all the patients, the examined people were divided into groups, depending on the grade of activity (minimal activity – 210 people, moderate – 68, expressed – 9) and the virus genotype (1b – 150 people, 2 – 19, 3a – 102). Clinical and laboratory examination was performed according to the protocol. The integrative indices of severity, nonspecific reactivity, indices of inflammation and intoxication activity were also calculated. The statistical processing of the obtained results was carried out by Microsoft Office Excel 2010 and IBM SPSS Statistic 23 computer software.

Results. The groups were sex- and age-representative. The 1b genotype (52.30 %), moderate liver fibrosis (F2 – 31.25 %) and minimal activity (73.17 %) were the most frequently encountered in patients with CHCV. The most frequent clinical manifestations were asthenovegetative syndrome (81.88 %) and heaviness in the right hypochondrium (64.76 %). Patients with CHCV caused by different virus genotypes had evenly distributed clinical data ($P > 0.05$), with the exception of the 1b genotype patients who were diagnosed with telangiectasia 1.3 times more frequently than in the total sample; and liver enlargement were 1.5 times ($P < 0.05$) less frequently seen in the 2 genotype patients, there were no anemia cases ($P < 0.05$).

A decrease in platelet counts (1.3 times) and segmented neutrophils (1.2 times) as well as an increase in lymphocytes (1.1 times) and ESR (1.4 times) was observed in CHCV patients compared to apparently healthy individuals ($P < 0.05$). The changes obtained were significant in the groups with all genotypes, except for the patients with genotype 2 as the level of erythrocytes and hemoglobin was lower than in the comparison group and in the total group (1.1 times in all cases, $P < 0.05$), and patients with genotype 3 had a lower ESR compared to all patients (1.2 times) ($P < 0.05$). The groups of patients with different grades of activity were homogeneous with the exception that the leukocyte count in minimal activity ($P < 0.05$) was lower than in the total group, ESR was higher only in the total group in minimal activity ($P < 0.05$), the level of segmented neutrophils and lymphocytes in expressed activity did not differ from the comparison group, unlike other groups.

In the total group, leukopenia (15.68 %), erythrocytopenia (18.47 %), anemia (6.62 %), and thrombocytopenia (33.10 %) were more common than in the comparison group (5.45 %, 3.63%, 0 %, 5.45 %, respectively) ($P < 0.05$). People with different HCV genotypes had similar changes, except for the patients with genotype 2 who did not have anemia. All CHCV patients had higher values of total protein, ALT, AST, GGT relative to the comparison group ($P < 0.05$), and AIP and creatinine were lower ($P < 0.05$). No dependence of changes in these parameters on the genotype was found, except for protein content, as it was higher in the groups with genotype 1c and 2; AIP was lower in individuals with the 1c and 3a, and creatinine – in 1c and 2 genotype patients ($P < 0.05$). There was also no dependence of changes in patients with CHCV on the grade of activity, except for those with expressed activity who had higher AIP, GGT and total bilirubin with reduced glucose level ($P < 0.05$).

In the total group of patients with CHCV, the entropy indices of leukocyte formula were higher, the indexes of nonspecific reactivity had higher values of RC (1.3 times), Ilimph (1.3 times), IA (1.1 times), but NMRI (1.1 times) and ELRI (1.3) ($P < 0.05$) were lower than in the comparison group. There was a decrease (TII – 1.1 times; KI – 1.3 times) or an increase (ILG – 1.3 times; IL ESR – 1.5 times) in inflammatory parameters ($P < 0.05$). Indices of endogenous intoxication were decreased in patients compared with the healthy individuals (ILS – 1.2 times, NRR – 1.8 times). No dependence of changes in patients with CHCV on the genotype was found, except for IA, which was higher only in the total group and with genotype 3a ($P < 0.05$), and IL ESR in the patients with genotype 3a, which was lower than in the total group ($P < 0.05$) but did not differ from the comparison group ($P > 0.05$); IIS with genotype 3a was 1.7 times lower compared with all patients ($P < 0.05$). The ELR indicator did not change in all grades of activity and did not differ from those of healthy individuals. In patients with moderate activity, IA was higher than in the comparison group and NI was lower than in the total group ($P < 0.05$).

Abdominal ultrasound, regardless of the group, most frequently revealed liver enlargement (76.26 % of persons) and an increase in its echogenicity (82.35 %).

Conclusions. Chronic hepatitis C virus patients were dominated by asthenovegetative syndrome, feeling of heaviness in the right hypochondrium, liver enlargement, increase in lymphocyte count, ESR, transaminase activity. Telangiectasia in genotype 1b and liver enlargement in genotype 2 were less frequent. Laboratory changes were accompanied by leukocytopenia, erythrocytopenia, anemia and thrombocytopenia, an increase in total protein content, ALT, AST and GGT activity. In chronic hepatitis C virus, the entropy indexes of leukocyte formula, RC, Ilimph, AI, ILG and IL ESR were increased. Positive ANAs were significantly more frequently identified than AMAs.

Key words:

chronic hepatitis C virus, genotype, activity, clinical and biochemical blood test, integrative parameters.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 485-494

*E-mail:

a.lishnevskaya@inf.sumdu.edu.ua

Ключові слова:
хронічний вірусний гепатит С, генотип, активність, клінічний і біохімічний аналіз крові, інтегративні показники.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 485-494

Зміни клініко-біохімічних, імунологічних та інтегративних показників у хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від генотипу вірусу та ступеня активності

А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич

Мета роботи – встановити особливості перебігу ХВГС і залежність змін інтегративних показників ендogenous інтоксикації, неспецифічної імунореактивності та запалення від генотипу вірусу та ступеня активності.

Матеріали та методи. Обстежили 287 хворих на ХВГС і проаналізували їхні медичні карти стаціонарного й амбулаторного хворого. У дослідження ввійшли 55 практично здорових осіб. Крім загальної групи, до якої ввійшли всі хворі, пацієнтів, яких обстежили, поділили на групи залежно від ступеня активності (мінімальна активність – 210 осіб, помірна – 68, виражена – 9) і від генотипу вірусу (1в – 150 осіб, 2 – 19, 3а – 102). Здійснили клініко-лабораторне обстеження згідно з протоколом, розрахували інтегративні показники тяжкості, неспецифічної реактивності, індекси активності запалення та інтоксикації. Статистичне опрацювання результатів здійснили у програмному забезпеченні комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010 і IBM SPSS Statistic 23.

Результати. Групи за статтю та віком були репрезентативні. Найчастіше виявляли хворих на ХВГС із 1в генотипом (52,30 %), помірним фіброзом печінки (F2 – 31,25 %) та мінімальною активністю (73,17 %). Найбільш часті клінічні вияви – астено-вегетативний синдром (81,88 %) і тяжкість у правому підребер'ї (64,76 %). У хворих із ХВГС, що спричинений різними генотипами, клінічні дані розподілились рівномірно ($p > 0,05$), крім того, в обстежених з 1в генотипом частіше, ніж у загальній вибірці діагностували телеангіктазії (в 1,3 раза); з 2 генотипом рідше – збільшення розмірів печінки (в 1,5 раза, $p < 0,05$), випадків анемії не було ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХВГС спостерігали зменшення кількості тромбоцитів (в 1,3 раза) та сегментоядерних нейтрофілів (в 1,2 раза), підвищення – лімфоцитів (в 1,1 раза) і ШОЕ (в 1,4 раза) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Отримані зміни були однаковими у групах з усіма генотипами, за винятком того, що у хворих із 2 генотипом рівень еритроцитів та гемоглобіну був нижчим, ніж у групі порівняння та в загальній групі (в 1,1 раза в усіх випадках, $p < 0,05$), а ШОЕ була нижчою у хворих з 3 генотипом порівняно з усіма хворими (в 1,2 раза, $p < 0,05$). Групи пацієнтів із різними ступенями активності за досліджуваними показниками були однорідними за винятком того, що кількість лейкоцитів за мінімальної активності була меншою, ніж у загальній групі ($p < 0,05$), ШОЕ була вищою тільки в загальній групі та при мінімальній активності ($p < 0,05$), рівень сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів при вираженій активності не відрізнявся від групи порівняння, на відміну від інших груп.

Серед пацієнтів загальної групи частіше виявляли лейкопенію (15,68 %), еритроцитопенію (18,47 %), анемію (6,62 %) і тромбоцитопенію (33,10 %), ніж у групі порівняння (відповідно 5,45 %, 3,63 %, 0 %, 5,45 %). В осіб із різними генотипами HCV були подібні зміни, за винятком того, що в пацієнтів із 2 генотипом не було анемії.

У всіх осіб із ХВГС були вищими значення загального білка, АЛТ, АСТ, ГГТП стосовно групи порівняння ($p < 0,05$), а ЛФ і креатинін були нижчими ($p < 0,05$). Залежності змін цих показників від генотипу не виявили, за винятком вмісту білка, він був вищим у групах із генотипом 1в і 2; ЛФ – нижча в осіб із 1в і 3а, а креатинін – з 1в і 2 генотипами ($p < 0,05$). Також була відсутня залежність змін у хворих на ХВГС від ступеня активності за виключенням того, що в осіб із вираженою активністю ЛФ, ГГТП були вищими, а також загальний білірубін під час зниженого рівня глюкози ($p < 0,05$).

У загальній групі хворих на ХВГС були вищими показники ентропії лейкоцитарної формули. З індексів неспецифічної реактивності вищі значення мав КР (в 1,3 раза), Ілімф (в 1,3 раза), ІА (в 1,1 раза), а нижчі, ніж у групі порівняння, були ІСНМ (в 1,1 раза) і ІСЕЛ (в 1,3), ($p < 0,05$). Відбулося зниження (СІЗ – в 1,1 раза; ІК – в 1,3) або підвищення (ІЛГ – в 1,3 раза; ІЛ ШОЕ – в 1,5) показників запалення ($p < 0,05$). Індекси ендogenous інтоксикації знизились у хворих порівняно зі здоровими (ІЗЛК – в 1,2 раза, РВН – в 1,8 раза). Залежності змін у пацієнтів із ХВГС від генотипу не встановили, за винятком ІА, який був вищим тільки в загальній групі та у групі з 3а генотипом ($p < 0,05$) та ІЛ ШОЕ у хворих із 3а генотипом, який був нижчий, ніж у загальній групі ($p < 0,05$), але не відрізнявся від групи порівняння ($p > 0,05$); ПІ – з 3а генотипом нижчий в 1,7 раза порівняно з усіма хворими ($p < 0,05$). Показник ІСЕЛ не змінювався при усіх ступенях активності та не відрізнявся від даних здорових осіб. У пацієнтів із помірною активністю ІА був вищим, ніж у групі порівняння, а ЯІ – нижчий, ніж у загальній групі ($p < 0,05$). Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (незалежно від групи) найчастіше відзначали збільшення розмірів (у 76,26 % осіб) і підвищення ехогеності печінки (у 82,35 %).

Висновки. У хворих на ХВГС переважали астеновегетативний синдром, відчуття тяжкості у правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки, кількості лімфоцитів, ШОЕ, підвищення активності трансаміназ. При 1в генотипі частіше виявляли телеангіктазії, при 2 рідше – збільшення розмірів печінки. Лабораторні зміни супроводжувалися лейкоцитопенією, еритроцитопенією, анемією та тромбоцитопенією; підвищенням вмісту загального білка, активності АЛТ, АСТ, ГГТП. При ХВГС підвищуються показники ентропії лейкоцитарної формули, КР, Ілімф, ІА, ІЛГ та ІЛ ШОЕ. Позитивні показники ANA визначають вірогідно частіше, ніж AMA.

Изменения клинко-биохимических, иммунологических и интегративных показателей у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и степени активности

А. Г. Лишневская, Н. Д. Чемич

Цель работы – установить особенности течения ХВГС и зависимость изменений интегративных показателей эндогенной интоксикации, неспецифической иммунореактивности и воспаления от генотипа вируса и степени активности.

Материалы и методы. Обследовано 287 больных ХВГС и проанализированы их медицинские карты стационарного и амбулаторного больного. В исследование вошли 55 практически здоровых лиц. Кроме общей группы, куда вошли все

больные, обследованные были разделены на группы в зависимости от степени активности (минимальная активность – 210 человек, умеренная – 68, выраженная – 9) и от генотипа вируса (1в – 150 человек, 2 – 19, 3а – 102). Осуществляли клинико-лабораторное обследование согласно протоколу. Также были рассчитаны интегративные показатели тяжести, неспецифической реактивности, индексы активности воспаления и интоксикации. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программном обеспечении компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и IBM SPSS Statistic 23.

Результаты. По полу и возрасту группы были репрезентативны. Наиболее часто встречались больные ХВГС с 1в генотипом (52,30 %), умеренным фиброзом печени (F2 – 31,25 %) и минимальной активностью (73,17 %). Наиболее частыми клиническими проявлениями были астено-вегетативный синдром (81,88 %) и тяжесть в правом подреберье (64,76 %). У больных с ХВГС, вызванным различными генотипами, клинические данные распределились равномерно ($p > 0,05$), кроме того, что у обследованных с 1в генотипом чаще, чем в общей выборке диагностировали телеангиэктазии (в 1,3 раза), со 2 генотипом реже – увеличение размеров печени (в 1,5, $p < 0,05$), не было случаев анемии ($p < 0,05$).

У пациентов с ХВГС наблюдали уменьшение количества тромбоцитов (в 1,3 раза) и сегментоядерных нейтрофилов (в 1,2), повышение лимфоцитов (в 1,1) и СОЭ (в 1,4) по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$). Полученные изменения были одинаковыми в группах со всеми генотипами, за исключением того, что у больных со 2 генотипом уровень эритроцитов и гемоглобина был ниже, чем в группе сравнения и в общей группе (в 1,1 раза во всех случаях, $p < 0,05$), а СОЭ была ниже у больных с 3 генотипом по сравнению со всеми больными (в 1,2 раза, $p < 0,05$). Группы пациентов с различными степенями активности по исследуемым показателям были однородными за исключением того, что количество лейкоцитов при минимальной активности было меньше, чем в общей группе ($p < 0,05$), СОЭ была выше только в общей группе и при минимальной активности ($p < 0,05$), уровень сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов при выраженной активности был таким же, как в группе сравнения, в отличие от других групп.

Среди пациентов общей группы чаще встречались лейкопения (15,68 %), эритроцитопения (18,47 %), анемия (6,62 %) и тромбоцитопения (33,10 %), чем в группе сравнения (соответственно 5,45 %, 3,63 %, 0 %, 5,45 %) ($p < 0,05$). У лиц с различными генотипами HCV были подобные изменения, за исключением того, что у пациентов со 2 генотипом не было анемии.

У всех лиц с ХВГС были выше значение общего белка, АЛТ, АСТ, ГГТП относительно группы сравнения ($p < 0,05$), а ЛФК и креатинин были ниже ($p < 0,05$). Зависимости изменений этих показателей от генотипа не обнаружено, за исключением содержания белка, он был выше в группах с генотипами 1в и 2; ЛФК ниже у лиц с 1в и 3а, а креатинин – с 1в и 2 генотипами ($p < 0,05$). Также отсутствовала зависимость изменений у больных ХВГС от степени активности за исключением того, что у лиц с выраженной активностью были выше ЛФК, ГГТП и общий билирубин при пониженном уровне глюкозы ($p < 0,05$).

В общей группе больных ХВГС были выше показатели энтропии лейкоцитарной формулы, из индексов неспецифической реактивности более высокое значение имел КР (в 1,3 раза), Илимф (в 1,3), ИА (в 1,1), а ниже, чем в группе сравнения были ИСНМ (в 1,1 раза) и ИСЭЛ (в 1,3) ($p < 0,05$). Произошло снижение (СИБ – в 1,1 раза; ИК – в 1,3) или повышение (ИЛГ – в 1,3 раза; ИЛ СОЭ – в 1,5) показателей воспаления ($p < 0,05$). Индексы эндогенной интоксикации снизились у больных по сравнению со здоровыми (ИСЛК – в 1,2 раза, РОИ – в 1,8 раза). Зависимости изменений у пациентов с ХВГС от генотипа не установлено, за исключением ИА, который был выше только в общей группе и с 3а генотипом ($p < 0,05$) и ИЛ СОЭ у больных с 3а генотипом, который был ниже, чем в общей группе ($p < 0,05$), но не отличался от группы сравнения ($p > 0,05$) ПИ – с 3а генотипом ниже в 1,7 раза, по сравнению со всеми больными ($p < 0,05$). Показатель ИСЭЛ не менялся при всех степенях активности и не отличался от данных здоровых лиц. У пациентов с умеренной активностью ИА был выше, чем в группе сравнения, а ЯИ – ниже, чем в общей группе ($p < 0,05$). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, независимо от группы, чаще всего определялись увеличение размеров (у 76,26 % человек) и повышение экзогенности печени (у 82,35 %).

Выводы. У больных ХВГС преобладали астеновегетативный синдром, ощущение тяжести в правом подреберье, увеличение размеров печени, увеличение количества лимфоцитов, СОЭ, повышение активности трансаминаз. При 1в генотипе чаще встречались телеангиэктазии, при 2е реже – увеличение размеров печени. Лабораторные изменения сопровождались лейкопенией, эритроцитопенией, анемией и тромбоцитопенией; повышением содержания общего белка, активности АЛТ, АСТ, ГГТП. При ХВГС повышаются показатели энтропии лейкоцитарной формулы, КР, Илимф, ИА, ИЛГ и ИЛ СОЭ. Положительные показатели ANA определяются достоверно чаще, чем АМА.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, генотип, активность, клинический и биохимический анализ крови, интегративные показатели.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 485-494

More than 71 million people or about 1.0 % of the world's population [1], are infected with hepatitis C virus (HCV). A predominant liver lesion characterizes hepatitis C; it has a light yellowish form in the acute period, frequent chronicity with long-term asymptomatic course and complications including cirrhosis and hepatocellular carcinoma [2].

The fact is that only about 10 % of acute hepatitis C overlap with clear clinical signs, resulting in most of them not being timely detected. In the manifested disease, elimination of the virus is higher (up to 50 %) than among those who remain without marked symptoms of hepatitis [3]. Chronic hepatitis C virus (CHCV) is also usually clinically undetectable in the early years. Some patients complain of weakness, fatigue and malaise [4]. Compared to other viral hepatitis, arthralgia and myalgia are more commonly reported in CHCV [5]. The levels of aspartate aminotransferase

(AST) and alanine aminotransferase (ALT) usually range from the normal to two- to fourfold increase, rarely exceeding 200 IU/l in the absence of other concomitant liver diseases (alcohol-induced liver injury, etc.). An accurate determination of viral load is not very important in most clinical situations and on average, it is around 2 million IU/l. Low viral load is associated with faster recovery after the treatment, but is not associated with low levels of aminotransferases or less pronounced clinical symptoms. Thus, patients might not be aware of the disease for decades; diagnosis is made during screening and detection of abnormal levels of transferases, or as a result of risk group screening [4].

Besides, HCV can cause various extrahepatic lesions that should be considered in the diagnosis of CHCV. Possible co-morbidities, including alcoholism, heart disease, renal impairment, autoimmune, genetic or metabolic liver

diseases (e.g. genetic hemochromatosis, diabetes, obesity) and a possibility of drug-induced hepatotoxic effects should be evaluated [6].

The effect of the fibrosis degree on hematological and biochemical parameters has been sufficiently studied at this time [7]. But the data on the virus genotype impact on these parameters are controversial. In some previous studies, patients with CVHC did not show any association between clinical and biochemical parameters and the virus genotype [8,9], whereas other scientific papers reported on a correlation between the virus genotype and enzymatic activity of leukocytes and monocytes [10] as well as proliferative activity of lymphocytes in peripheral blood [11]. The relationship between the grade of the process activity and the hematological-biochemical data remains understudied.

In addition, it is proved that the level of ALT significantly increases with increasing degree of liver fibrosis [7], which provides a theoretical basis for studying the effect of the grade of activity on indicators that are changed in liver fibrosis progression.

Aim

The aim of this study is to determine the features of the course of CHCV infection and the dependence of changes in integrative indicators of endogenous intoxication, nonspecific immunoreactivity and inflammation on the virus genotype and the grade of activity.

Materials and methods

In the furtherance of the purpose, 287 patients with established diagnosis of CHCV who were undergoing treatment at Sumy Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after Z. Y. Krasovytsky from 2015 to 2019 were examined. Their inpatient and outpatient medical cards were also analyzed.

Inclusion criteria were as follows: the presence of typical clinical signs of CVHC, epidemiological data, no malignant diseases at the time of examination or in the anamnesis (including hepatocellular carcinoma), CVHC confirmed by ELISA and PCR (quality method for RNA detection).

Exclusion criteria were as follows: presence of acute conditions or major complications of decompensated pathology (decompensated cirrhosis; hepatic insufficiency III), concomitant pathology, which may affect the indicators of inflammation, endogenous intoxication and allergies (other infectious diseases, inflammatory diseases of different organs and systems, acute allergic reactions, malignancies, decompensated diabetes mellitus); not detected viral RNA by PCR, detection of hepatitis B virus DNA or antibodies to HBcor-Ag.

The comparison group included 55 apparently healthy individuals who underwent a preventive medical examination at Sumy State University Clinic in 2018–2019. The patients were divided into 3 groups depending on the virus genotype (1b – 150 people, 2 – 19, 3a – 102) and the grade of activity (minimal activity – 210 people, moderate – 68, expressed – 9). Patients with undetectable virus genotype and those who were not tested, as well as individuals with genotype 1b were included in the total sample only. General integrative indices (integral severity index – ISI, entropy

of leukocyte formula), indices of nonspecific reactivity (resistance coefficient – RC, immunoreactivity index – IIR, neutrophil and monocyte ratio index – NMRI, lymphocytic index – Ilimph, eosinophils and lymphocytes ratio index ELRI, allergy index – IA, nuclear index – NI); indexes of inflammation activity (total index of inflammation – TII, Krebs index – KI, lymphocyte-granulocyte index – ILG, index of leukocytes and ESR ratio – IL ESR), indexes of intoxication (leukocyte index of intoxication – LII, aggression index – Iagr, hematological index of intoxication – HII, leukocyte shift index – ILS, indicator of intoxication – IIS, reactive neutrophil response – NRR) were calculated [12,13].

A clinical and laboratory examination was performed according to the protocol. Clinical blood test (CobasMicros), biochemical blood test were done at the hospital laboratory (SOBASEMira) and at the Sinevo Commercial Laboratory where serological studies – enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of antinuclear antibody titer (ANA), antimitochondrial antibodies (AMA), thyroid peroxidase antibodies (ATPO), antibodies to thyroglobulin (ATTG), and polymerase chain reaction (PCR, detection of ribonucleic acid (RNA), virus genotype detection) were also carried out.

The grade of the process activity in the liver was determined by the generally accepted International Classification of Liver Diseases (Los Angeles, 1994), depending on the ALT level.

In terms of epidemiological and sex characteristics, age composition and degree of fibrosis, all groups were representative. Concomitant pathology in all the patients was compensated and in remission. All patients were examined prior to the start of etiotropic therapy.

The statistical processing was performed in Microsoft Office Excel 2010 and IBM SPSS Statistic 23 computer software. Data were checked for group distribution normality using the Shapiro-Wilk test. We used non-parametric methods because the data obtained did not follow a normal distribution. Mann-Whitney U-test was used to analyze the quantitative data. To determine the significance of the differences between the frequency indices in the different groups when comparing the qualitative characteristics, contingency tables using the Pearson χ^2 criterion were constructed. All the used tests were two-sided, $P < 0.05$ values were considered statistically significant. The results of the study in the text and tables are presented in the form of a median, interquartile range (25th to 75th percentiles).

Results

Among the CHCV patients examined, there were 1.96 times (66.20 %) more men than women (33.80 %). The average age of patients in the total group was 46 (36–55) years.

The vast majority of patients had a subclinical course of acute hepatitis that was detected during a preventive medical examination (97.21 %), and only 2.79 % of patients indicated previously experienced acute viral hepatitis C, while 9.04 % had acute viral hepatitis C in the past.

According to the genotype, CHCV patients were distributed as follows: the majority had 1 genotype (52.3 %), 1.5 times fewer people with 3a (35.5 %), and even fewer with 2 (6.6 %) and 1a genotypes (0.7 %) ($P < 0.05$). The virus genotype was not detected in 4.9 % of those infected.

The examined patients had mild F2 liver fibrosis (31.25 %), cirrhosis F4 (27.68 %), 1.7 times less fibrosis F0 (17.86 %), 2.1 times less frequently – initial F1 fibrosis (14.73 %) and 3.7 times less frequently – F3 (8.48 %).

CHCV patients showed a minimal activity (73.17 %), which was 3 times more than the moderate activity (23.69 %); 3.14 % presented with the expressed activity.

The main clinical signs revealed on the examination were as follows: asthenovegetative syndrome (81.88 %), heaviness in the right hypochondrium (64.76 %), subicterus or yellowing of the sclera (15.58 %), feeling of a bitter taste in the mouth (14.98 %), dyspeptic syndrome (12.89 %), arthralgia and myalgia (13.58 %), itching (10.80 %), telangiectasia (6.97 %), pain in the right hypochondrium (5.92 %), the presence of skin rashes (4.18 %), jaundice (1.39 %). On an objective examination, 74.21 % of patients showed enlarged liver and 24.39 % – enlarged spleen.

Comparing the total sample with the HCV genotype 1b patients, the latter were found to be 1.2 times more likely to have telangiectasia (8.67 % versus 6.97 %) ($P < 0.05$), but no significant difference was observed.

Patients with genotype 2 did not experience increased discomfort in the left hypochondrium, skin rash and jaundice, feeling of a bitter taste in the mouth was 2.9 times less than in the total group (5.26 %), skin itching was twice less frequently (5.26%), hepatomegaly – 1.6 times (47.37 %), splenomegaly – 1.5 times (15.79 %), heaviness in the right hypochondrium – 1.4 times (47.37 %) less frequently, and subicterus or yellowing of the sclera was 1.4 times more frequently (21.05 %). However, there was no significant difference in the severity of these clinical features compared to the total group except for hepatomegaly ($P < 0.05$).

In patients with virus genotype 3a, itching (5.88 %), telangiectasia (3.92 %) were 1.8 times less common, arthralgia and myalgia – 1.5 times less frequent (7.84 %), the presence of skin rashes – 1.4 times less frequent (2.94 %), subicterus and yellowing of the sclera (12.45 %) and feeling of a bitter taste in the mouth – 1.2 times less frequent (12.7 %), but none of the clinical signs was significantly different from the total group. Thus, the clinical features did not depend on hepatitis C virus genotype and the groups were homogeneous.

In the total group of patients, the average leukocyte count was normal ($5.36 (4.27–6.49) \times 10^9/l$ and $5.50 (4.80–6.80) \times 10^9/l$, respectively); ESR was significantly higher than in the comparison group ($7.00 (4.00–14.00) \text{ mm/h}$ and $5.00 (3.00–11.00) \text{ mm/h}$, respectively). Leukocyte formula did not differ from the norm mean values: band cells ($4.00 (2.00–5.00) \%$ and $4.00 (3.00–5.00) \%$, respectively); eosinophils ($2.00 (1.00–3.00) \%$ and $2.00 (1.00–4.00) \%$, respectively), basophils ($0.00 (0.00–1.00) \%$ and $0.00 (0.00–0.00) \%$, respectively), monocytes ($8.00 (6.00–10.00) \%$ and $7.00 (6.00–10.00) \%$, respectively). At the same time, the level of segmented neutrophils was significantly lower ($48.00 (39.00–56.00) \%$ and $55.00 (50.00–59.00) \%$, respectively), and the number of lymphocytes ($35.00 (28.00–40.00) \%$ and $31.00 (28.00–34.00) \%$, respectively) – higher than in the comparison group. Red blood counts of the CHCV patients were also within the normal range: hemoglobin ($142.00 (128.00–153.00) \text{ g/l}$ and $138.00 (130.00–146.00) \text{ g/l}$, respectively), erythrocytes ($4.61 (4.24–5.09) \times 10^{12}/l$ and $4.66 (4.32–5.05) \times 10^{12}/l$, respectively). The average

platelet count was lower than that in the comparison group, $176.00 (138.00–219.00) \times 10^9/l$ and $221.00 (195.00–265.00) \times 10^9/l$, respectively ($P < 0.05$), respectively.

CHCV patients with different genotypes (1b, 2, and 3a) had a significantly lower platelet count than those in the comparison group ($183.00 (141.50–223.25) \times 10^9/l$; $154.00 (141.00–216.00) \times 10^9/l$; $173.50 (135.75–225.00) \times 10^9/l$, respectively); segmented neutrophils ($47.00 (39.00–58.00)$, $47.00 (41.00–53.00)$, $44.00 (35.00–53.00) \%$, respectively), and significantly higher lymphocyte count ($33.5 (26.00–42.00)$, $36.00 (28.00–38.00)$; $35.50 (28.75–39.00) \%$, respectively) ($P < 0.05$). Comparing clinical blood counts of the patients with different genotypes, a lower erythrocyte and hemoglobin level was found in patients with genotype 2 ($4.34 (4.13–4.64) \times 10^{12}/l$; $128.00 (123–142.00) \text{ g/l}$) than in the comparison group ($4.66 (4.32–5.05) \times 10^{12}/l$; $138.00 (130.00–146.00) \text{ g/l}$) and in the total group of CHCV patients ($4.61 (4.24–5.09) \times 10^{12}/l$; $142.00 (128.00–153.00) \text{ g/l}$).

The group of patients with minimal activity showed lower leukocyte counts ($5.32 (4.27–6.21) \times 10^9/l$) ($P < 0.05$), platelets ($180.00 (136.00–217.25) \times 10^9/l$), segmented neutrophils ($48.00 (40.00–58.00) \%$), eosinophils ($2.00 (1.00–3.00) \%$), as well as higher lymphocyte counts ($34.50 (28.00–40.00) \%$) and ESR ($7.00 (4.25–16.00) \text{ mm/h}$) ($P < 0.05$).

Patients with moderate activity had a lower platelet count ($167.50 (141.00–219.00) \times 10^9/l$) and higher lymphocyte counts ($36.50 (31.00–45.75) \%$) than in the comparison group.

In the total group, leukopenia (15.68 %), erythrocytopenia (18.47 %), anemia (6.62 %) and thrombocytopenia (33.10 %) were more common compared with the healthy group ($P < 0.05$). People with different HCV genotypes also demonstrated these dynamics, except for the patients with 2 genotype, who did not have anemia.

Total protein levels ($73.00 (69.70–76.90) \text{ g/l}$), ALT ($61.00 (37.00–121.00) \text{ IU/l}$), AST ($50.00 (34.00–78.00) \text{ IU/l}$), GGT (gamma-glutamyltranspeptidase) ($48.00 (25.00–80.00) \text{ IU/l}$) were higher in the total group of patients ($P < 0.05$) than in the comparison group ($71.30 (68.30–73.90) \text{ g/l}$; $22.70 (18.30–28.16) \text{ IU/l}$; $24.40 (21.40–28.00) \text{ IU/l}$; $26.00 (18.00–35.00) \text{ IU/l}$, respectively). The values of ALP (alkaline phosphatase) ($79.00 (62.00–101.00) \text{ IU/l}$) and creatinine ($77.00 (65.00–90.00) \mu\text{mol/l}$) were normal and even lower than in the comparison group ($90.00 (80.00–112.00) \text{ IU/l}$; $82.90 (72.90–100.70) \mu\text{mol/l}$, respectively) ($P < 0.05$). Glucose levels (5.50 ± 0.12) had no significant difference with the comparison group ($5.20 (4.59–5.70)$) ($P > 0.05$).

Total protein levels in the patients with HCV 1 and 2 genotype were higher than in the comparison group ($73.20 (69.23–77.28)$; $74.30 (71.50–77.20) \text{ g/l}$, respectively) and lower in patients with genotype 1b and 3a ($79.00 (61.00–97.26) \text{ IU/l}$; $74.00 (61.75–97.25) \text{ IU/l}$, respectively), creatinine was lower only in the group with genotype 1c and 2 ($77.00 (64.00–89.00)$; $71.00 (64.00–79.00) \mu\text{mol/l}$, respectively) ($P < 0.05$).

Besides the ALT level, groups with different activity grades had higher AST (minimal activity – $42.00 (30.75–60.00) \text{ IU/l}$, moderate – $78.00 (52.50–126.00) \text{ IU/l}$, expressed – $280.00 (207.50–370.00) \text{ IU/l}$), GGT ($41.00 (25.00–69.00) \text{ IU/l}$, $66.00 (30.00–96.90) \text{ IU/l}$,

Table 1. Characteristics of integrative parameters in patients with different HCV genotype

Indicator	Group Comparison (n = 55)	CHCV patients			
		Total (n = 287)	1b genotype (n = 150)	2 genotype (n = 19)	3a genotype (n = 102)
General integrative indicators					
ISI	13.83 (13.58–14.56)	13.87 (13.45–14.60) (P ₁ = 0.976)	13.88 (13.50–14.61) (P ₁ = 0.811; P ₂ = 0.784)	13.60 (1.02–15.23) (P ₁ = 0.296; P ₂ = 0.393)	13.71 (10.88–14.16) (P ₁ = 0.080; P ₂ = 0.049)
H	21.05 (18.30–24.15)	26.04 (21.64–33.32) (P ₁ = 0.000*)	25.94 (22.00–34.17) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.896)	24.80 (22.18–32.86) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.902)	26.16 (20.78–32.43) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.750)
Non-specific reactivity indices					
RC	0.57 (0.49–0.66)	0.74 (0.52–0.98) (P ₁ = 0.000*)	0.74 (0.47–1.01) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.694)	0.75 (0.53–0.93) (P ₁ = 0.002*; P ₂ = 0.814)	0.71 (0.54–1.21) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.571)
IIR	4.63 (3.40–6.40)	4.86 (3.29–7.33) (P ₁ = 0.565)	4.95 (3.20–7.45) (P ₁ = 0.555; P ₂ = 0.917)	3.75 (2.53–9.00) (P ₁ = 0.678; P ₂ = 0.464)	5.38 (3.84–7.65) (P ₁ = 0.190; P ₂ > 0.261)
NMRI	7.88 (5.60–10.67)	6.88 (4.67–9.83) (P ₁ = 0.031*)	7.13 (5.00–9.80) (P ₁ = 0.050; P ₂ = 0.605)	5.00 (4.17–10.25) (P ₁ = 0.097; P ₂ = 0.480)	6.62 (4.18–10.62) (P ₁ = 0.056; P ₂ = 0.650)
LMRI	4.25 (3.00–5.83)	4.50 (3.08–7.00) (P ₁ = 0.496)	4.62 (3.00–7.04) (P ₁ = 0.086; P ₂ = 0.908)	3.50 (2.40–8.25) (P ₁ = 0.734; P ₂ = 0.485)	5.00 (3.52–7.29) (P ₁ = 0.168; P ₂ = 0.276)
I limph	0.54 (0.47–0.60)	0.69 (0.49–0.91) (P ₁ = 0.000*)	0.68 (0.44–0.96) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.744)	0.73 (0.48–0.90) (P ₁ = 0.003*; P ₂ = 0.835)	0.69 (0.50–1.10) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.579)
ELRI	0.08 (0.036–0.11)	0.06 (0.03–0.11) (P ₁ = 0.018*)	0.05 (0.03–0.10) (P ₁ = 0.022*; P ₂ = 0.847)	0.06 (0.03–0.11) (P ₁ = 0.205; P ₂ = 0.882)	0.07 (0.03–0.12) (P ₁ = 0.394; P ₂ = 0.163)
IA	0.99 (0.78–1.18)	1.11 (0.78–1.56) (P ₁ = 0.039*)	1.08 (0.80–1.56) (P ₁ = 0.100; P ₂ = 0.715)	1.14 (0.77–1.43) (P ₁ = 0.247; P ₂ = 0.857)	1.23 (0.76–1.88) (P ₁ = 0.010*; P ₂ = 0.145)
NI	0.07 (0.05–0.10)	0.08 (0.05–0.12) (P ₁ = 0.394)	0.08 (0.05–0.10) (P ₁ = 0.543; P ₂ = 0.934)	0.05 (0.025–0.11) (P ₁ = 0.299; P ₂ = 0.163)	0.09 (0.04–0.15) (P ₁ = 0.103; P ₂ = 0.297)
Inflammatory activity index					
TII	6.95 (6.33–7.69)	6.34 (4.66–7.49) (P ₁ = 0.001*)	6.35 (4.82–7.44) (P ₁ = 0.004*; P ₂ = 0.804)	3.80 (0.00–5.87) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.012**)	6.13 (2.16–7.10) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.154)
KI	1.85 (1.65–2.11)	1.46 (1.10–2.03) (P ₁ = 0.000*)	1.48 (1.05–2.27) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.744)	1.36 (1.11–2.07) (P ₁ = 0.003*; P ₂ = 0.792)	1.46 (0.91–2.02) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.579)
ILG	5.17 (4.46–5.76)	6.49 (4.68–8.43) (P ₁ = 0.000*)	6.63 (4.28–8.82) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.790)	6.79 (4.84–8.26) (P ₁ = 0.003*; P ₂ = 0.167)	6.40 (4.85–10.27) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.652)
IL EST	1.65 (0.87–2.76)	2.40 (1.52–4.20) (P ₁ = 0.000*)	2.40 (1.40–4.25) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.717)	3.36 (1.80–6.44) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.167)	1.88 (1.15–3.06) (P ₁ = 0.165; P ₂ = 0.001**)
Endogenous intoxication indices					
LII	0.45 (0.33–0.78)	0.46 (0.25–0.85) (P ₁ = 0.495)	0.48 (0.27–0.87) (P ₁ = 0.811; P ₂ = 0.610)	0.46 (0.27–0.63) (P ₁ = 0.683; P ₂ = 0.979)	0.41 (0.19–0.89) (P ₁ = 0.223; P ₂ = 0.341)
Iagr	0.63 (0.44–1.09)	0.64 (0.34–1.15) (P ₁ = 0.412)	0.66 (0.35–1.18) (P ₁ = 0.728; P ₂ = 0.643)	0.56 (0.33–0.83) (P ₁ = 0.508; P ₂ = 0.896)	0.56 (0.26–1.20) (P ₁ = 0.165; P ₂ = 0.367)
HII	0.46 (0.30–0.70)	0.47 (0.24–0.90) (P ₁ = 0.814)	0.49 (0.26–0.91) (P ₁ = 0.512; P ₂ = 0.562)	0.47 (0.27–0.81) (P ₁ = 0.809; P ₂ = 0.783)	0.41 (0.19–0.97) (P ₁ = 0.516; P ₂ = 0.205)
ILS	1.56 (1.38–1.78)	1.27 (0.96–1.70) (P ₁ = 0.000*)	1.27 (0.90–1.77) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.737)	1.13 (0.96–1.63) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.563)	1.27 (0.84–1.72) (P ₁ = 0.000*; P ₂ = 0.549)
IIS	0.12 (0.06–0.31)	0.17 (0.07–0.43) (P ₁ = 0.066)	0.17 (0.08–0.44) (P ₁ = 0.045*; P ₂ = 0.682)	0.19 (0.09–0.58) (P ₁ = 0.082; P ₂ = 0.373)	0.10 (0.05–0.36) (P ₁ = 0.863; P ₂ = 0.020**)
NRR	11.28 (7.14–16.71)	6.26 (1.92–15.21) (P ₁ = 0.000*)	7.02 (2.04–15.65) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.813)	3.68 (0.55–11.49) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.201)	5.10 (1.01–16.75) (P ₁ = 0.001*; P ₂ = 0.559)

Significant difference in the indicator relative to: *; comparison groups; **: total group (P < 0.05, calculated according to the Mann–Whitney criterion).

130.00 (52.50–246.00) IU/l, respectively), and AIP in minimal and moderate activity was lower (77.00 (61.00–97.00), 83.50 (64.50–108.00) respectively), and in expressed – higher (114.00 (87.50–154.50) IU/l) compared to apparently healthy persons (P < 0.05). Patients with the expressed activity were diagnosed with a higher bilirubin level (22.30 (14.25–38.55) μmol/l) than those in the comparison group (1.5 times; 14.40 (12.40–17.90)) μmol/l) and in the total group (1.4 times; 15.40 (11.30–22.50) μmol/l) (P < 0.05). Moreover, patients with expressed activity had 2.7 times higher GGT level (130.00 (52.50–246.00) IU/l) and 1.4 times higher ALP (114.00 (87.50–154), 50) IU/l), compared with all CHCV patients (P < 0.05). Patients with expressed activity had glucose levels lower (4.40 (4.00–4.90) μmol/l) than those in the comparison group (5.20 (4.59–5.70) μmol/l), and in the total group it was (5.20 (4.70–5.80) μmol/l) (P < 0.05).

In the total group of CHCV patients, the entropy indices of leukocyte formula were higher; the indexes of nonspecific reactivity had higher values of RC (1.3 times), Ilimph (1.3), IA (1.1), and lower than in the comparison group were NMRI (1.1) and ELRI (1.3). There was a decrease in inflammation indicators: TII by 1.1 times, KI – by 1.3 times and an increase in ILG by 1.3, ESR – by 1.5 times). Indices of endogenous intoxication were decreased in patients, compared with healthy individuals (ILS – by 1.2 times, NRR – by 1.8) (Table 1).

In groups with different genotypes, the changes corresponded to the overall sample, except AI that was higher only in the total group and with 3a genotype; ESR in patients with 3a genotype was lower than in the total group but did not differ from the comparison group; IIS was higher in the group with 1b genotype of HCV than in the comparison group, and it was 1.7 times lower in 3a genotype compared

Table 2. Features of integrative parameters in patients with different grade of the liver process activity

Indicator	Group				
	Comparison (n = 55)	Total (n = 287)	Minimal activity (n = 210)	Moderate activity (n = 68)	Expressed activity (n = 9)
General integrative indicators					
ISI	13.83 (13.58–14.56)	13.87 (13.45–14.60) ($P_1 = 0.976$)	14.00 (13.55–14.94) ($P_1 = 0.315$; $P_2 = 0.239$)	13.69 (2.88–14.20) ($P_1 = 0.053$; $P_2 = 0.053$)	13.55 (2.60–13.95) ($P_1 = 0.038$; $P_2 = 0.124$)
H	21.05 (18.30–24.15)	26.04 (21.64–33.32) ($P_1 = 0.000^*$)	26.68 (21.49–34.33) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.642$)	24.80 (21.07–30.31) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.302$)	27.42 (23.08–32.03) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.840$)
Non-specific reactivity indices					
RC	0.57 (0.49–0.66)	0.74 (0.52–0.98) ($P_1 = 0.000^*$)	0.72 (0.50–0.95) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.579$)	0.78 (0.59–1.24) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.147$)	0.69 (0.57–0.78) ($P_1 = 0.062$; $P_2 = 0.371$)
IIR	4.63 (3.40–6.40)	4.86 (3.29–7.33) ($P_1 = 0.565$)	5.00 (3.22–7.50) ($P_1 = 0.532$; $P_2 = 0.893$)	4.75 (3.64–6.67) ($P_1 = 0.537$; $P_2 = 0.904$)	3.70 (2.75–5.95) ($P_1 = 0.320$; $P_2 = 0.228$)
MNRI	7.88 (5.60–10.67)	6.88 (4.67–9.83) ($P_1 = 0.031^*$)	7.17 (5.00–10.25) ($P_1 = 0.104$; $P_2 = 0.465$)	6.13 (4.47–8.43) ($P_1 = 0.004^*$; $P_2 = 0.162$)	6.25 (4.58–9.68) ($P_1 = 0.192$; $P_2 = 0.717$)
LMRI	4.25 (3.00–5.83)	4.50 (3.08–7.00) ($P_1 = 0.496$)	4.71 (3.00–7.00) ($P_1 = 0.426$; $P_2 = 0.830$)	4.50 (3.27–6.28) ($P_1 = 0.623$; $P_2 = 0.917$)	3.50 (2.63–5.79) ($P_1 = 0.412$; $P_2 = 0.304$)
I limph	0.54 (0.47–0.60)	0.69 (0.49–0.91) ($P_1 = 0.000^*$)	0.68 (0.47–0.88) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.523$)	0.73 (0.54–1.14) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.100$)	0.62 (0.51–0.71) ($P_1 = 0.080$; $P_2 = 0.343$)
ELRI	0.08 (0.04–0.11)	0.06 (0.03–0.11) ($P_1 = 0.018^*$)	0.05 (0.02–0.10) ($P_1 = 0.006^*$; $P_2 = 0.560$)	0.07 (0.03–0.13) ($P_1 = 0.766$; $P_2 = 0.05$)	0.03 (0.01–0.08) ($P_1 = 0.006$; $P_2 = 0.204$)
AI	0.99 (0.78–1.18)	1.11 (0.78–1.56) ($P_1 = 0.039^*$)	1.05 (0.75–1.50) ($P_1 = 0.179$; $P_2 = 0.374$)	1.32 (0.93–1.83) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.102$)	0.92 (0.61–1.04) ($P_1 = 0.284$; $P_2 = 0.104$)
NI	0.07 (0.05–0.10)	0.08 (0.05–0.12) ($P_1 = 0.394$)	0.08 (0.05–0.12) ($P_1 = 0.221$; $P_2 = 0.553$)	0.06 (0.04–0.11) ($P_1 = 0.627$; $P_2 = 0.017^{**}$)	0.09 (0.05–0.12) ($P_1 = 0.344$; $P_2 = 0.607$)
Inflammatory activity index					
TII	6.95 (6.33–7.69)	6.34 (4.66–7.49) ($P_1 = 0.001^*$)	6.41 (4.91–7.60) ($P_1 = 0.009^*$; $P_2 = 0.502$)	6.19 (0.00–6.93) ($P_1 < 0.000^*$; $P_2 > 0.171$)	6.58 (0.00–7.32) ($P_1 = 0.243$; $P_2 = 0.937$)
KI	1.85 (1.65–2.11)	1.46 (1.10–2.03) ($P_1 = 0.000^*$)	1.48 (1.14–2.11) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.523$)	1.36 (0.88–1.86) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.100$)	1.61 (1.39–1.95) ($P_1 = 0.080^*$; $P_2 = 0.343$)
LGI	5.17 (4.46–5.76)	6.49 (4.68–8.43) ($P_1 = 0.000^*$)	6.40 (4.46–8.13) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.576$)	6.85 (5.00–10.53) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.154$)	6.10 (5.01–6.85) ($P_1 = 0.044^*$; $P_2 = 0.432$)
IR ESR	1.65 (0.87–2.76)	2.40 (1.52–4.20) ($P_1 = 0.000^*$)	2.48 (1.59–4.56) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.594$)	2.16 (1.33–3.84) ($P_1 = 0.006^*$; $P_2 = 0.367$)	1.98 (1.40–3.28) ($P_1 = 0.183$; $P_2 = 0.539$)
Endogenous intoxication indices					
LII	0.45 (0.33–0.78)	0.46 (0.25–0.85) ($P_1 = 0.495$)	0.50 (0.28–0.86) ($P_1 = 0.991$; $P_2 = 0.364$)	0.30 (0.19–0.69) ($P_1 = 0.007^*$; $P_2 = 0.019^{**}$)	0.64 (0.41–1.13) ($P_1 = 0.179$; $P_2 = 0.166$)
Iagr	0.63 (0.44–1.09)	0.64 (0.34–1.15) ($P_1 = 0.412$)	0.69 (0.39–1.17) ($P_1 = 0.874$; $P_2 = 0.000^{**}$)	0.44 (0.25–0.94) ($P_1 = 0.006^*$; $P_2 = 0.028^{**}$)	0.44 (0.26–1.03) ($P_1 = 0.167$; $P_2 = 0.011^{**}$)
HII	0.46 (0.30–0.70)	0.47 (0.24–0.90) ($P_1 = 0.814$)	0.50 (0.27–0.94) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.000^{**}$)	0.30 (0.19–0.70) ($P_1 = 0.057$; $P_2 = 0.019$)	0.31 (0.19–0.84) ($P_1 = 0.156$; $P_2 = 0.222$)
ILS	1.56 (1.38–1.78)	1.27 (0.96–1.70) ($P_1 = 0.000^*$)	1.28 (1.00–1.72) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.000^{**}$)	1.17 (0.85–1.63) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.136$)	1.22 (0.87–1.60) ($P_1 = 0.027^*$; $P_2 = 0.554$)
IIS	0.12 (0.06–0.31)	0.17 (0.07–0.43) ($P_1 = 0.066$)	0.19 (0.08–0.44) ($P_1 = 0.000^*$; $P_2 = 0.000^{**}$)	0.10 (0.05–0.34) ($P_1 = 0.811$; $P_2 = 0.028^{**}$)	0.10 (0.06–0.41) ($P_1 = 0.167$; $P_2 = 0.556$)
NRR	11.28 (7.14–16.71)	6.26 (1.92–15.21) ($P_1 = 0.000^*$)	6.22 (1.77–14.33) ($P_1 = 0.002^*$; $P_2 = 0.888$)	6.16 (2.02–20.05) ($P_1 = 0.013^*$; $P_2 = 0.862$)	5.74 (2.02–19.00) ($P_1 = 0.086$; $P_2 = 0.916$)

Significant difference in the indicator relative to: *: comparison groups; **: total group ($P < 0.05$, calculated according to the Mann–Whitney criterion).

to all patients. In contrast to the total group, in patients with 2 genotype, the TII was decreased even more, but NMRI, IA, and ELRI were not changed compared with the healthy subjects (Table 1).

Among individuals with minimal activity, endogenous intoxication indices (Iagr, HII, IIS, ILS) were higher than in the comparison group. Differences from the comparison group were observed in the distribution of leukocyte formula entropy values, RC, Ilimph, ELRI, TII, KI, ILG, IL ESR, ILS, HII, IIS and NRR (Table 2).

In patients with moderate activity, in addition to the previous group, IA was increased, NMRI, LII were decreased, and ELRI, HII, IIS – without changes. Compared to the total group, LII, Iagr, II had lower values.

The values of the integrative indicators of the sample with expressed activity differed from the total group Iagr, and from the comparison group – in the value of ISI, entropy, KI, ILG, ILS (Table 2).

We studied the features of autoimmune reactions and immunological features in 84 patients, and it was found that the values of ATPO (14.46 (10.52–21.48) IU/ml), ATTG (22.59 (15.54–29.50) IU/ml), were normal. Negative values of ANA (<1:100) among the examined were 54.76 %, values at the limit of norm (1: 100) – 20.24 %, positive (> 1:100) – 25.00 %. In this group patients, the AMA level had the following features: negative values (<1:100) were 79.76 %, normal (1:100) – 15.48 %, positive (>1:100) – 4.76 %. No dependence of antibody level on genotype and activity level was detected.

Among all patients who underwent ultrasound examination (221 persons), there was not significant difference between the groups. Liver enlargement had 81.85 % of infected patients (minimal activity – in 79.88 %, moderate – in 82.35 %, expressed – in 83.33 %; 1b genotype – in 78.63 %, 2 genotype – in 68.75 %, 3a genotype – in 87.84 %). In 82.96 % of the patients, there was an increase in the liver

echogenicity (minimal activity – in 79.27 %, moderate – in 86.27 %, expressed – in 83.33 %; 1b genotype – in 84.62 %, 2 genotype – in 84.00 %, 3a genotype – in 87.84 %). In 42.08 % of the examined, the liver vascular pattern was increased (minimal activity – in 43.90 %, moderate – in 49.02 %, expressed – in 33.33 %; 1b genotype – in 46.22 %, 2 genotype – in 46.67 %, 3a genotype – in 42.67 %).

An increased diameter of the portal vein was diagnosed in 2.73% of patients (minimal activity – in 4.27 %, moderate – in 3.92 %, expressed – in 0.00 %; 1b genotype – in 4.24 %, 2 genotype – in 0.00 %, 3a genotype – in 2.70 %).

72.47 % of patients had gallbladder wall compression (minimal activity – in 71.34 %, moderate – in 62.75 %, expressed – in 83.33 %; 1b genotype – in 70.94 %, 2 genotype – in 71.43 %, 3a genotype – in 76.81 %).

37.98 % of patients had a mural layer of inspissated bile, 33.48 % had an altered gallbladder shape (G, S-shaped with constriction, which could disrupt bile flow); minimal activity – in 34.76 %, moderate – in 33.33 %, expressed – in 33.33 %; 1b genotype – in 29.52 %, 2 genotype – in 35.71 %, 3a genotype – in 43.66 %). In 6.68 % of patients were determined concrements in the gallbladder cavity (minimal activity – in 12.20 %, moderate – in 7.84 %, expressed – in 0.00 %; 1b genotype – in 14.41 %, 2 genotype – in 6.67 %, 3a genotype – in 8.57 %). The gallbladder diameter (4.00 (3.00–4.00)) was enlarged in 3.79 % of patients (minimal activity – in 3.66 %, moderate – in 3.92 %, expressed – in 0.00 %; 1b genotype – in 5.93 %, 2 genotype – in 0.00 %, 3a genotype – in 1.41 %).

In 31.31 % of the patients, spleen enlargement found (minimal activity – in 39.02 %, moderate – in 21.57 %, expressed – in 33.33 %; 1b genotype – in 44.23 %, 2 genotype – in 26.67 %, 3a genotype – in 27.03 %), the spleen vein diameter was enlarged in 9.71 % (minimal activity – in 8.54 %, moderate – in 3.92 %, expressed – in 16.67 %; 1b genotype – in 6.19 %, 2 genotype – in 6.67 %, 3a genotype – in 4.23 %).

Discussion

Hepatitis C virus is a common disease. Only 10 % of acute hepatitis C overlap with clinical signs [3]. Among the patients examined, the majority were detected during preventive medical examination (97.21 %). Most of the patients had 1c (52.30 %) and 3a (35.50 %) HCV genotype, which corresponds to the situation in Central Asia (Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan; 1 genotype – 52.60 % and 3 genotype – 38,00 %) [14], and is partly in line with studies carried out in Italy where the most common virus genotypes were 1b (47.4 %) and 2 (16.5 %). Most patients had a moderate degree of fibrosis (F2 – 31.25 %). The number of our patients with cirrhosis (27.68 %) was not significantly different from the data obtained in other studies, where 32.8 % of the whole group had cirrhosis [15]. However, more than half of the examined patients with CHCV in Brazil (54.4 %) had F4 [16].

Among all the patients, the vast majority had a clear asthenovegetative syndrome (81.88 %) and a feeling of heaviness in the right hypochondrium (64.76 %). Other authors' publications also state that chronic HCV infection in the early years does not have a clear manifestation. Only some patients complain of weakness, fatigue and malaise [4].

It is known that CHCV can cause various extrahepatic lesions that need to be considered for diagnosis. This implies the need for examinations on the presence of comorbidities (alcoholism, heart disease, impaired renal function, autoimmune, genetic or metabolic diseases of the liver) [6]. The examination of CHCV patients found an autoimmune component in the disease pathogenesis: cryoglobulinemia, psoriasis, autoimmune thyroiditis, glomerulonephritis, rheumatic heart disease, Recklinghausen disease, although they are rare. According to a systematic review and meta-analysis, the nine most common diseases associated with HCV infection are known. These include mixed cryoglobulinemia, chronic kidney or end-stage renal disease, type 2 diabetes mellitus, B-cell lymphoma, Sjogren's syndrome, late-stage porphyria, rheumatoid arthritis. The authors reported that type 2 diabetes mellitus (15 %) and depression (25 %) had the highest incidence among HCV-infected patients. In addition, 4.9 % of patients could develop symptomatic mixed cryoglobulinemia, and 30 % had true cryoglobulinemia. In fact, CHCV patients had a 12-fold higher risk of mixed cryoglobulinemia than healthy patients did. Other researchers also found that CHCV patients had an increased risk of developing kidney disease and / or end-stage kidney disease by 23 %, an increased risk of type 2 diabetes mellitus, and a 60 % higher risk of developing lymphoma. In addition, HCV-infected patients were twice as likely to develop flat lichen, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis, and depression, with an 8-fold increased risk of late-onset porphyria [17]. The mechanisms by which extrahepatic lesions develop include immunological disorders when chronic virus persistence results in the circulation of immune complexes and other autoimmune phenomena that are directly caused by the virus and associated with its tropism to other tissues [18].

Cardiovascular disorders (from 4.18 % to 37.63 %) had a significant role in patients. Other researchers also evaluated the impact of HCV on the incidence of cardiovascular and cerebrovascular lesions and found that cardiovascular disease was more frequent in CHCV patients by 20 % and cerebrovascular – by 35 % compared to those without HCV [19]. However, some European studies showed very different features of concomitant pathology in CHCV, when the most common disease was diabetes mellitus (20.8 %), metabolic syndrome (15.5 %), and coronary heart disease in a small number of patients (6.2 %) [15], the majority of HCV-positive patients also had diabetes mellitus (18.7 %), chronic kidney disease (4.4 %), and end-stage renal insufficiency requiring hemodialysis (2.6 %) [20]. These differences are explained by the peculiarities of different nosologies incidence in the population of some countries. It is well-known fact that the highest level of metabolic disorders (including diabetes mellitus) among US residents is related to their lifestyle and diet. According to the WHO, the relative mortality rate from cardiovascular pathology in Ukraine is 68 %, and in the USA – 31 %, while the death rate from diabetes mellitus in Ukraine is 1 %, and in the USA – 3 % [21].

Typical signs were observed in patients with CVHC: thrombocytopenia, erythrocytopenia, leukocytopenia, which was confirmed by the literature data. However, according to the previous studies, the mean count of erythrocytes, leukocytes and platelets did not differ from the values of the control group [22,23], while in our study, platelet count

was below normal, which may be explained by the greater number of patients with cirrhosis in our sample.

We have demonstrated a significantly lower incidence of anemia in patients with 2 genotype, and other studies have shown a higher incidence of hemoglobin reduction in patients with 1 genotype [22], which is not contradictory but complementary.

Among the examined CHCV patients, the values of liver enzymes (AST, ALT, GGT) were significantly higher. The increase in ALT and AST activity is in line with other studies where their levels were higher than normal [4,7,9,23].

As the study shows, changes in the integrative indices were found, with indices of nonspecific reactivity and inflammation predominantly changing, whereas among the indexes of endogenous intoxication, the ILS and NRR were mostly changed. According to other authors, laboratory signs of endogenous intoxication syndrome were recorded during the acute pathological process and after the end of it, in chronic course of viral hepatitis without clinical signs and in the formation of liver cirrhosis, confirming the severe and profound changes in the liver as the main organ of the regulation and detoxification system [18]. Quantitative and qualitative immune imbalance in viral hepatitis leads to dysfunction of immune cells and humoral immunity factors, which causes activation of endogenous flora and increase in its metabolites products, which further increases endotoxemia [24]. The increase in entropy in all groups is explained by worsening disorder in leukocyte formula in CHCV patients. It is well known that entropy increases as the process is directed toward increasing chaos in the system. The increase in RC was due to the increase in the adaptive body reactions in HCV infected, Ilimph – increased cellular immunity compared to humoral given to viral etiology of the disease. The decrease in NMRI, ELRI and IK in patients was due to a decrease in the ratio of microphage-macrophage system components and the lymphocyte prevalence, which is a typical sign of reactivity in viral infection. An increase in ILG and IL ESR indicated the prevalence of the autoimmune inflammatory component in patients compared to infectious, and the decrease in TII – the absence of inflammation or its mild activity [25].

Conclusions

1. Young people, male, with HCV 1 genotype, moderate hepatic fibrosis (F2), and minimal process activity ($P < 0.05$) predominated in CHCV. The most pronounced were asthenovegetative syndrome and heaviness in the right hypochondrium with objective findings – hepatomegaly ($P < 0.05$). The disease was accompanied by leukocytopenia, erythrocytopenia, decrease in hemoglobin content, thrombocytopenia, increase in lymphocyte count and ESR, hyperfermentemia.

2. The groups with different genotypes were homogeneous in most features, except that telangiectasia, glomerulonephritis were more frequently found in the examined with 1 genotype with higher protein and lower AIP and creatinine levels; hepatomegaly was less frequent and creatinine was lower ($P < 0.05$) in 2 genotype. Patients with 3a genotype had a higher total protein level ($P < 0.05$).

3. Among the examined with varying degrees of activity, most indicators were in the total group. However, in those

with minimal activity, the level of segmented neutrophils and ESR was higher, and that of lymphocytes and platelets was lower ($P < 0.05$). Among patients with moderate activity, hemoglobin and segmented neutrophils were higher and lymphocytes and platelets were lower ($P < 0.05$). Patients with expressed activity had higher AIP, GGT and total bilirubin, and lower glucose levels ($P < 0.05$).

4. In the total group of patients with CHCV, the entropy indices of leukocyte formula were higher as well as the indices of nonspecific reactivity – RC, Ilimph, IA, and lower – NMRI and ELRI ($P < 0.05$). In addition, all indicators of inflammation were changed: decreased TII and KI, and increased ILG and IL ESR ($P < 0.05$). Patients with 2 genotype had lower values of TII, with 3a genotype – ISI, IL ESR, and IIS ($P < 0.05$). Among those with minimal activity, higher values of endogenous intoxication (Iagr, HII, IIS) were observed, lower levels of NI, LII, Iagr, IIS – in patients with moderate activity, and Iagr ($P < 0.05$) – in patients with expressed activity.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2019
Після доопрацювання / Revised: 01.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 04.02.2020

Information about authors:

Lishnevskaya A. H., MD, PhD-student of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Sumy State University, Ukraine.

Chemich M. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Sumy State University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Лішневська А. Г., аспірант каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, Сумський державний університет, Україна.
Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, Сумський державний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Лишневская А. Г., аспирант каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Сумский государственный университет, Украина.

Чемич Н. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Сумский государственный университет, Украина.

References

- [1] Blach, S., Zeuzem, S., Manns, M., Altraif, I., Duberg, A. -S., Muljono, D. H., Waked, I., Alavian, S. M., Lee, M. -H., Negro, F., Abaalkhail, F., Abdou, A., Abdulla, M., Rached, A. A., Aho, I., Akarca, U., Al Ghazzawi, I., Al Kaabi, S., Al Lawati, F., ... Razavi, H. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161-176. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30181-9)
- [2] Malyi, V. P. (2014). Virusnyi hepatyt S [Viral hepatitis C]. *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (4), 11-16. [https://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20\(73\)/53018406.pdf](https://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/53018406.pdf) [in Ukrainian].
- [3] Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, & TB Prevention. (n.d.). *Hepatitis C Questions and Answers*. CDC. Gov. Retrieved March 30, 2020. <https://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/HepatitisC-FAQ.htm>
- [4] Mayberry, J., & Lee, W. M. (2019). The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *The Medical Clinics of North America*, 103(1), 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.007>

- [5] Kurmanova, G. M., Akeshova, N. A., Baratova, G. M., Mamutova, A. E., Shakieva, L. A., & Aytmetova, G. A. (2016). Osobennosti klinicheskikh proyavlenii khronicheskikh virusnykh gepatitov C i V [Peculiarities of clinical displays of chronic viral hepatitis C and B]. *Vestnik KazNMU*, (4), 37-44. [in Russian].
- [6] European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- [7] Mitsura, V. M., & Tereshkov, D. V. (2016). Nepryamye markery fibroza pecheni u patsientov s khronicheskimi virusnymi gepatitami V i S [Indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (3), 24-29. [in Russian].
- [8] Mashko, O. P., Ryabokon, O. V., Ushenina N. S., Savelyev V. G., & Zadira, D. A. (2016). Osoblyvosti kliniko-biokhimiichnykh parametrov ta pokaznykiv neirohumoralnoi rehulatsii u khvorykh na khronichnyi hepatyt C zi zmishanoiu kriohlobulinemiei zalezho vid infikovannia riznymi henotypamy HCV [Features of clinical and biochemical parameters and indicators of neurohumoral regulation in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia depending on the infection with different HCV genotypes]. *Aktualna infektologia*, (3), 52-56. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.3.12.2016.81713> [in Ukrainian].
- [9] Shulyat'ev, I. S., Borunova, Zh. V., Shaposhnikova, N. N., Noskova, K. K., & Drozdov, V. N. (2010). Vliyanie genotipa virusa gepatita C na uroven' virusnoi nagruzki i kliniko-laboratornye osobennosti porazheniya pecheni [The influence of the genotype of hepatitis C virus on the level of viral load and clinical and laboratory features of liver damage]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (10), 17-21 [in Russian].
- [10] Galimzyanov, Kh. M., Aliyeva, A. A., Burkin, A. V., & Goreva, O. N. (2014). Dinamika fermentativnoi aktivnosti fagotsitov krovi u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom S v zavisimosti ot genotipa [The dynamics of enzymatic activity of phagocytes in patients with chronic viral hepatitis C depending on the genotype] *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*, 9(3), 19-24. [in Russian].
- [11] Yuschuk, N. D., Shmeleva, E. V., Kapitonova, O. S., Fedoseeva, N. V., Balmasova, I. P., & Eremina, O. F. (2012). Proliferativnyi otvet limfotsitov krovi u bol'nykh khronicheskim gepatitom C s razlichnymi genotipami vzbuditelya [Proliferative response of blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C with different genotypes of the causative agent]. *Immunologiya*, (5), 264-267 [in Russian].
- [12] Godlevs'kii, A. I., & Savolyuk, S. I. (2015) *Diahnostyka ta monitorynh endotoksykozu u khirurhichnykh khvorykh [Diagnosis and monitoring of endotoxemia in surgical patients: a monograph]*. Nova Knyha. [in Ukrainian].
- [13] Kuznetsov, P. L., & Borzunov, V. M. (2013). Sindrom endogennoi intoksikatsii v patogeneze virusnogo gepatita [Endogenous intoxication syndrome in the pathogenesis of viral hepatitis]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (4), 44-50. [in Russian].
- [14] Botheju, W., Zghyer, F., Mahmud, S., Terlikbayeva, A., El-Bassel, N., & Abu-Raddad, L. J. (2019). The epidemiology of hepatitis C virus in Central Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. *Scientific Reports*, 9(1), Article 2090. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38853-8>
- [15] Stasi, C., Silvestri, C., Berni, R., Rossana Brunetto, M., Zignego, A. L., Orsini, C., Milani, S., Ricciardi, L., De Luca, A., Blanc, P., Nencioni, C., Aquilini, D., Bartoloni, A., Bresci, G., Marchi, S., Filippini, F., Colombaro, P., Forte, P., Galli, A., Luchi, S., ... Cipriani, F. (2019). Epidemiological, demographic and clinical data on chronic viral hepatitis C in Tuscany. *Current Medical Research and Opinion*, 35(4), 661-666. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1482264>
- [16] Minme, R., Holzmann, I., Tovo, C. V., & Almeida, P. (2018). Profile of patients with chronic hepatitis C in a public health program in Southern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(4), 403-406. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-86>
- [17] Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A., & Stepanova, M. (2016). Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*, 150(7), 1599-1608. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.039>
- [18] Gill, K., Ghazianian, H., Manch, R., & Gish, R. (2016). Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatology International*, 10(3), 415-423. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9684-3>
- [19] Petta, S., Maida, M., Macaluso, F. S., Barbara, M., Licata, A., Craxi, A., & Cammà, C. (2016). Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*, 150(1), 145-155e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.007>
- [20] Mukhtar, N. A., Ness, E. M., Jhaveri, M., Fix, O. K., Hart, M., Dale, C., Pratt, C., & Kowdley, K. V. (2019). Epidemiologic features of a large hepatitis C cohort evaluated in a major health system in the western United States. *Annals of Hepatology*, 18(2), 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.12.003>
- [21] WHO (n.d.). *Diabetes country profiles 2016*. WHO. Retrieved June 30, 2020. <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>
- [22] Ahmadinejad, Z., Abdilliae, Z., Mohamadi, R., & Reza Hosseini, O. (2017). Treatment Related Hematologic Changes in a Population of Iranian Patients with Chronic Hepatitis C Infection from 2009 to 2014. *Iranian Journal of Public Health*, 46(10), 1386-1394.
- [23] Vukovic, V. R., Baskic, D., Mijailovic, Z., & Djurdjevic, P. (2016). Hepatitis C Therapy – Related Hematological Side Effects are Associated with Treatment Outcome / Hematološka Neželjena Dejstva Terapije Hepatitisa C Su Povezana Sa Ishodom Lecenja. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(1), 9-14. <https://doi.org/10.1515/sjscr-2015-0036>
- [24] Khokhlova, N. I., Tolokonskaya, N. P., Pupyshchev, A. B., & Vasilets, N. M. (2010). Mnogofaktornaya otsenka endogennoi intoksikatsii u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Multifactorial evaluation of endogenous intoxication in patients with chronic viral hepatitis C]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (8), 30-33.

Fetal topography of branches of the cervical and thoracic divisions of the vagus nerves

L. Ya. Lopushniak^{A,B,C}, T. V. Khmara^D, N. M. Palibroda^E, A. A. Shostenko^E,
O. M. Boichuk^{*F}, A. O. Palamar^E

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

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 study of age and individual anatomical variability of vagus nerves and their branches in different age periods of human ontogenesis causes interest among both morphologists and doctors of different specialties.

The aim of the study. To find out the topography of the cervical and thoracic divisions of the vagus nerves in human fetuses aged from 4th to 10th gestational months.

Materials and methods. The research was conducted on 75 preparations of human fetuses ranging from 81.0 to 375.0 mm in parietal-coccygeal length (PCL) using methods of macro-microscopic dissection and morphometry.

Results. In human fetuses, the left vagus nerve is placed anteriorly to the left subclavian artery, then on the lateral surface of the Botallo's arterial duct and the aortic arch. In the neck region, the superior cardiac branch departs from the left vagus nerve and goes to the anterior surface of the left common carotid artery.

In the inferior part of the left common carotid artery, the superior cardiac branch gives off two branches: the middle one reaches the aortic arch wall, and the lateral one runs along the anterior surface of the left common carotid artery. The left recurrent laryngeal nerve departs from the left vagus nerve at the level of the inferior border of the aortic arch. The right vagus nerve passes from the right subclavian artery anteriorly and gives rise to the right recurrent laryngeal nerve, which continues inferiorly and posteriorly around the subclavian artery. The superior cardiac branch originates from the right vagus nerve at the level of the inferior border of the thyroid gland. The inferior cardiac branch departs inferiorly and medially from the right laryngeal nerve and is located on the right anterolateral surface of the trachea.

Conclusions. During the fetal period of human ontogenesis, age and individual anatomical variations of the branches of the cervical and thoracic vagus nerves is observed, which is manifested by the variability of the structure, asymmetry of the topography of the recurrent laryngeal nerves, bronchial, esophageal and cardiac branches. The left recurrent laryngeal nerve departs from the left vagus nerve at the level of the inferior border of the aortic arch, the right recurrent laryngeal nerve departs from the right vagus nerve at the level of the right subclavian artery. The esophageal nervous plexus is formed by esophageal branches of the vagus nerves, which then forms mainly the posterior vagal trunk. The anterior vagal trunk is a direct continuation of the left vagus nerve branches. The innervation of the aortic arch involves the common cardiac trunk, which is formed by the superior cardiac branch and the superior cardiac nerve and also anastomoses both with vagus nerve and with recurrent laryngeal nerves.

Key words:

vagus nerve, anatomical variability, topography, fetus, human being.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 495-501

*E-mail:
olegb007@i.ua

Фетальна топографія гілок шийного та грудного відділів блукаючих нервів

Л. Я. Лопушняк, Т. В. Хмара, Н. М. Паліброда, А. А. Шостенко, О. М. Бойчук, А. О. Паламар

Мета роботи – з'ясувати топографію гілок шийного та грудного відділів блукаючих нервів у плодів людини 4–10 місяців.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на 75 препаратах плодів людини 81,0–375,0 мм тим'яно-куприкової довжини за допомогою методів макромікроскопічного препарування та морфометрії.

Результати. У плодів людини лівий блукаючий нерв розміщується спереду лівої підключичної артерії, потім на бічній поверхні артеріальної протоки Боталла та дуги аорти. У ділянці шиї від лівого блукаючого нерва відходить верхня серцева гілка, що прямує до передньої поверхні лівої загальної сонної артерії. У нижньому відділі лівої загальної сонної артерії верхня серцева гілка віддає дві гілки: присередню, що досягає стінки дуги аорти, та бічну, що йде уздовж передньої поверхні лівої загальної сонної артерії. На рівні нижнього краю дуги аорти від лівого блукаючого нерва відходить лівий поворотний гортанний нерв. Правий блукаючий нерв проходить спереду від правої підключичної артерії та віддає поворотний гортанний нерв, який огинає підключичну артерію знизу і ззаду. На рівні нижнього краю щитоподібної залози від правого блукаючого нерва відгалужується верхня серцева гілка. Від правого поворотного гортанного нерва відходить нижня серцева гілка, що прямує вниз і медіально та розташовується на правій передньобічній поверхні трахеї.

Висновки. Упродовж плодового періоду онтогенезу людини спостерігається вікова та індивідуальна анатомічна мінливість гілок шийного та грудного відділів блукаючих нервів, що проявляється варіабельністю будови, асиметрією топографії поворотних гортанних нервів, бронхових, стравохідних і серцевих гілок. Від лівого блукаючого нерва на рівні нижнього краю дуги аорти відходить лівий поворотний гортанний нерв. Правий поворотний гортанний нерв відходить від правого блукаючого нерва на рівні правої підключичної артерії. Стравохідні гілки блукаючих нервів утворюють стравохідне нервово сплетення, з якого формується переважно задній блукаючий стовбур. Передній блукаючий стовбур є безпосереднім продовженням гілок лівого блукаючого нерва. В іннервації дуги аорти бере участь загальний серцевий стовбур, що утворений верхньою серцевою гілкою та верхнім серцевим нервом, а також має зв'язки як із блукаючим, так і з поворотним гортанним нервами.

Ключові слова:

блукаючий нерв, анатомічна мінливість, топографія, плід, людина.

Зaporізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 495-501

Ключевые слова: блуждающий нерв, анатомическая изменчивость, топография, плод, человек.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 495-501

Фетальная топография ветвей шейного и грудного отделов блуждающих нервов

Л. Я. Лопушняк, Т. В. Хмара, Н. М. Палиброда, А. А. Шостенко, О. М. Бойчук, А. А. Паламар

Цель работы – выяснить топографию ветвей шейного и грудного отделов блуждающих нервов у плодов человека 4–10 месяцев.

Материалы и методы. Исследование проведено на 75 препаратах плодов человека 81,0–375,0 мм теменно-копчиковой длины с помощью методов макромикроскопического препарирования и морфометрии.

Результаты. У плодов человека левый блуждающий нерв размещается спереди левой подключичной артерии, а затем латеральнее артериального Боталлова протока и дуги аорты. В области шеи от левого блуждающего нерва отходит верхняя сердечная ветвь, которая направляется к передней поверхности левой общей сонной артерии. В нижнем отделе левой общей сонной артерии верхняя сердечная ветвь отдает две ветви: медиальную, которая достигает стенки дуги аорты, и латеральную, которая проходит вдоль передней поверхности левой общей сонной артерии. На уровне нижнего края дуги аорты от левого блуждающего нерва отходит левый возвратный гортанный нерв. Правый блуждающий нерв проходит спереди от правой подключичной артерии и отдает возвратный гортанный нерв, который огибает подключичную артерию снизу и сзади. На уровне нижнего края щитовидной железы от правого блуждающего нерва ответвляется верхняя сердечная ветвь. От правого возвратного гортанного нерва отходит нижняя сердечная ветвь, которая направляется вниз и медиально и располагается на правой переднебоковой поверхности трахеи.

Выводы. В течение плодного периода онтогенеза человека наблюдается возрастная и индивидуальная анатомическая изменчивость ветвей шейного и грудного отделов блуждающих нервов, которая характеризуется вариабельностью строения, асимметрией топографии возвратных гортанных нервов, бронхиальных, пищеводных и сердечных ветвей. От левого блуждающего нерва на уровне нижнего края дуги аорты отходит левый возвратный гортанный нерв. Правый возвратный гортанный нерв отходит от правого блуждающего нерва на уровне правой подключичной артерии. Пищеводные ветви блуждающих нервов образуют пищеводное нервное сплетение, из которого формируется преимущественно задний блуждающий ствол. Передний блуждающий ствол является непосредственным продолжением ветвей левого блуждающего нерва. В иннервации дуги аорты участвует общий сердечный ствол, который образован верхней сердечной ветвью и верхним сердечным нервом, а также имеет связи как с блуждающим, так и с возвратным гортанным нервами.

The vagus nerve is a main component of the parasympathetic part of the autonomic nervous system, which controls important functions of the body, including mood control, immune response, digestive process and heart rate [1–4].

The development of new methods of surgical interventions on the organs of the cervical and thoracic cavity, and also methods of analgesia and vagus stimulation is inextricably connected with the study of typical and variant anatomy of the branches of the cervical and thoracic divisions of vagus nerves. The vagus nerve can be located both dorsally and ventrally towards the common carotid artery.

Between 12 and 20 gestational weeks, the vagus nerve shifts to the ventrodorsal direction relatively to the common carotid artery [5–8].

The study of age and individual anatomical variability of the vagus nerves and their branches in different ages of human ontogenesis causes interest in both morphologists and doctors of different specialties [9,10]. Knowledge of the topography and possible branching of the recurrent laryngeal nerve allows to localize its branches during anterior cervical surgery, and also provides adequate resection of these branches in patients with spastic dysphonia [11,12].

An increased interest in further studying of structural organization of the anterior cervical area and mediastinum in health and pathology is determined by the growth in congenital and acquired diseases of these organs and structures [13,14]. Despite the high practical value, known scientific data on morphology of the larynx, thyroid and parathyroid glands, oesophagus, trachea, bronchi and adjacent structures in human fetuses of different age periods [15] do not solve all of the current problems of perinatal medicine and fetal surgery.

Therefore, we consider the research of correlative relationships of vagus nerves and their branches with adjacent organs and structures during the fetal period of human ontogenesis to be relevant.

Aim

To find out the topography of the cervical and thoracic divisions of the vagus nerves in human fetuses aged from 4th to 10th gestational months.

Materials and methods

The study of the topographic and anatomical features of the branches of the cervical and thoracic divisions of the right and left vagus nerves was conducted in 75 preparations of human fetuses ranging from 81.0 to 375.0 mm in parietal-coccygeal length (PCL) using the methods of macro- and microscopic dissection and morphometry. The study included only cases where the cause of death was not related to pathology of the organs and neurovascular formations of the cervical and thoracic cavity. The preparations of fetuses weighing more than 500.0 g were studied at Chernivtsi Regional Children Pathoanatomical Bureau under a Cooperation agreement. Preparations of fetuses from the M. H. Turkevych Museum of the Department of Human Anatomy of HSEE of Ukraine “Bukovinian State Medical University” were also used for studies.

The studies were performed in compliance with the general bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from April 4, 1997), the World Health Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Scientific Medical Research with Human Participation (1964–2013), order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 690 of September 23, 2009, and taking into account the methodological recommendations of the Ministry of Health Care of Ukraine “Procedure for the removal of biological objects from deceased persons whose bodies are subject to forensic examination and pathoanatomical research,

for scientific purposes" (2018). The Board on Biomedical Ethics of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University" found no violations of moral norms during scientific research.

Results and discussion

At the beginning of the fetal period of human ontogenesis (fetuses of 81.0–95.0 mm PCL), the right vagus nerve is located behind the brachiocephalic trunk. The left vagus nerve in the superior mediastinum is located anteriorly to the left subclavian artery, then on the lateral surface of the Botallo's arterial duct and the aortic arch. At the level of the inferior border of the aortic arch to the left from the vagus nerve, the left recurrent laryngeal nerve departs. Laterally to the left vagus nerve, on the anterior left surface of the aortic arch, the left diaphragmatic (phrenic) nerve and the pericardiophrenic vessels are placed. After departing the left recurrent laryngeal nerve, the left vagus nerve passes into the fissure between the aortic arch and the left pulmonary artery to the posterior surface of the left lung hilum. In the projection of the vertebral column, the superior border of the left lung hilum corresponds to the midline of the T3 vertebra and the inferior border to the T5 vertebra. At the level of the inferior border of the left lung hilum, the left vagus nerve moves to the anterior wall of the esophagus.

At the level of the right sternoclavicular joint, the 3.0 mm to the right of the trachea, there is a place of the brachiocephalic trunk bifurcation to the right common carotid and right subclavian arteries. The right vagus nerve extends anteriorly from the right subclavian artery and gives rise to the right recurrent laryngeal nerve, which loops under the right subclavian artery behind. Then the right vagus nerve runs behind the right brachiocephalic and superior vena cava, pass towards the posterior surface of the right lung hilum and at the level of the inferior border of the right main bronchus courses to the posterior surface of the esophagus and gives off branches to the esophageal plexus.

In the fetuses aged from 5th to 8th month (135.0–310.0 mm PCL), the right vagus nerve in the neck descends on the posterolateral surface of the right common carotid artery, with the internal jugular vein located in front and outside of the nerve. Having reached the level of the right subclavian artery, the right vagus nerve passes between it and the internal jugular vein. At the level of the inferior border of the thyroid gland, the superior cardiac branch originates from the right vagus nerve. The latter goes down and innervates the anterior surface of the right common carotid artery. At 2.8 ± 0.8 mm above the level of the right subclavian artery, the superior cardiac branch gives off 2–3 branches: the middle that intersects the anterior surface of the initial compartment of the right common carotid artery and passes to its posterior surface; and 1–2 lateral branches, downward and extending branches to the brachiocephalic trunk and posterior surface of the right subclavian artery. Then, the lateral branches pass on the external border of the brachiocephalic trunk and gradually enter its posterior surface reaching the level of the right pulmonary artery discharge.

At the beginning, the superior cardiac branch (depressor) runs downwards in isolation, and at the distance of 1.3 ± 0.25 mm the superior cardiac nerve joins it. The latter is represented by 1–3 columns. In rare cases (fetuses of

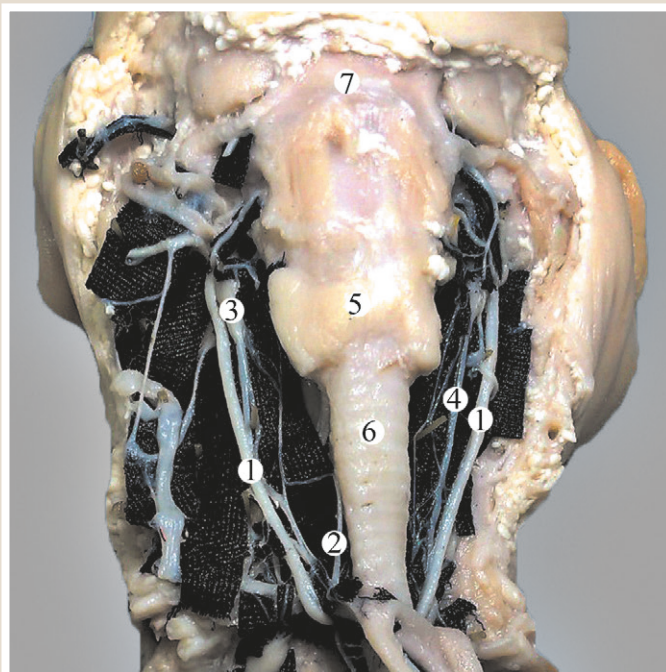


Fig. 1. Organs and structures of the neck of the fetus of 155.0 mm PCL. Gross specimen. Img. $\times 3.5$:

1: vagus nerves; 2: right recurrent laryngeal nerve; 3: superior cervical ganglia; 4: superior cervical cardiac nerves; 5: aortic arch; 6: branches from the common cardiac trunk to the aortic arch; 7: thyroid gland; 8: trachea; 9: hyoid bone.

155.0, 190.0, 275.0 and 310.0 mm PCL), the depressor is represented by a rather thin branch that goes to the superior cardiac nerve starting from the superior or middle cervical node. As a result, the common cardiac trunk is formed containing more sympathetic than parasympathetic fibers. The common cardiac trunk goes then caudally, anastomoses with the vagus and the recurrent laryngeal nerves, and in the area of the aortic arch, as a rule, gives off the anterior and posterior branches, leading to the corresponding wall of the aortic isthmus (Fig. 1). A part of the branches of the common cardiac trunk continues into the cardiac plexus. It should be noted that the stellate ganglion gives off 2–6 branches to the aorta arch. These branches surround the subclavian artery anastomosing with each other on its way, as well as to branches of the vagus and the recurrent laryngeal nerves. It is also worth noting that single branches from the 3rd–4th superior cervical ganglia also reach the aortic arch.

The right recurrent laryngeal nerve originates from the right vagus nerve at the level of its intersection with the right subclavian artery. Then the right recurrent laryngeal nerve deflects medially, loops under the right subclavian artery and travels upwards to the trachea and larynx. From the right recurrent laryngeal nerve, the inferior cardiac branch extends downwards and medially and is located on the right anterior surface of the trachea. The superior vena cava is located in front of the inferior cardiac branch, and medially – the brachiocephalic trunk and the ascending part of the aorta. The inferior cardiac branch is divided into the medial and lateral branches at the level of the branch of the right main bronchus arising from the trachea. The middle branch is continuation of the inferior cardiac

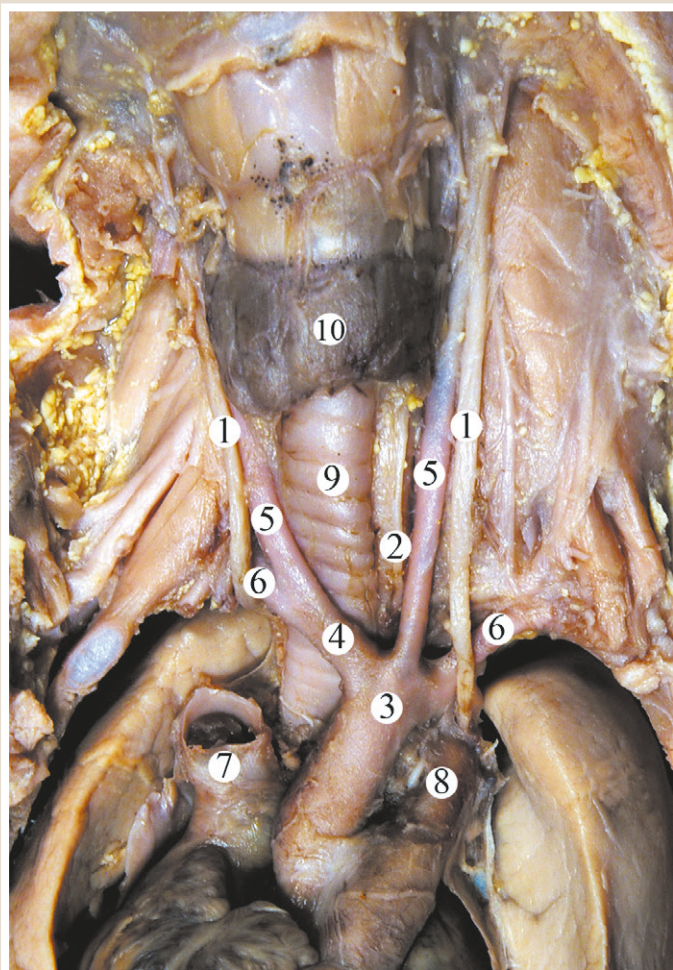


Fig. 2. Organs and structures of the neck and superior mediastinum of the fetus of 185.0 mm PCL. Gross specimen. Img. $\times 3.5$.

1: vagus nerves; 2: left recurrent laryngeal nerve; 3: aortic arch; 4: brachiocephalic trunk; 5: common carotid arteries; 6: subclavian arteries; 7: superior vena cava; 8: pulmonary trunk; 9: trachea; 10: thyroid gland.

branch, extending behind the aorta, reaching the places of the bifurcation of the pulmonary trunk to the right and left pulmonary arteries. At this level, the middle branch connects to the cardiac branches of the left vagus nerve. The lateral branch is located along the anterior surface of the right main bronchus, then passes between the bronchus and the right pulmonary artery, reaching the hilum of the right lung. The right vagus nerve runs behind the right lung hilum and is located in the cellular tissue between the right main bronchus and the azygos vein. The right vagus nerve, below the recurrent laryngeal nerve, gives off 2–3 branches to the right lung hilum that are behind the superior vena cava, then connect with each other and pass to the anterior surface of the right lung hilum. These branches reconnect at the level of the superior border of the right pulmonary artery and give off 2–3 middle branches to the heart, reaching the superior vena cava, and also follow the plexus at the posterior surface of the right atrium (between the superior and inferior vena cava). 3–5 bronchial branches depart from the right vagus nerve and run to the wall of the right pulmonary artery and vein, and partially, the right main bronchus, then

they anastomose with each other and, finally, with the right anterior pulmonary plexus. At the level of the inferior border of the right lung hilum, the right vagus nerve gives off, as a rule, 2 large branches – anterior and posterior, sometimes (fetuses of 178.0, 190.0, 290.0, and 310.0 mm PCL) – 3–4 branches. The smaller branches, which depart from the large ones, are located on the anterior and posterior surfaces of the esophagus. The esophageal branches are originated from the esophageal nervous plexus. The right vagus nerve, after branching of the esophageal branches, usually passes into the posterior vagal trunk.

In the superior mediastinum, the left vagus nerve extends over the anterior surface of the aortic arch. It should be noted that in the fetuses of 185.0 mm PCL, both the right and left vagus nerves cross the anterior surface of the corresponding subclavian artery when passing into the thoracic cavity. In the region of the neck, the superior cardiac branch departs from the vagus nerve and runs to the anterior surface of the left common carotid artery. In the inferior part of the left carotid artery, the superior cardiac branch gives off two branches: the middle one that reaches the walls of the aortic arch and the lateral which runs along the anterior surface of the left common carotid artery. At the location of adjacent to the left aortic arch, the left vagus nerve gives rise to the left recurrent laryngeal nerve, which loops the aortic arch from below, going upwards on the trachea lateral surface, and then passes into the tracheo-esophageal groove (Fig. 2).

In the superior mediastinum, the left vagus nerve is separated from the diaphragmatic nerve by the left superior intercostal vein, which flows into the left brachiocephalic vein. At the level of the aortic arch, from the left vagus nerve, mainly 3–4 branches go to the anterior surface of the left lung hilum branching and connecting to each other, forming the anterior pulmonary plexus. Separate branches reaching the hilum of the left lung pass to the mediastinal surface and branching in the subpleura. Middle and lateral branches were found in the left lung hilum area on the anterior surface of the left pulmonary artery among the branches of the left vagus nerve. The latter runs to the hilum of the left lung along the wall of the left pulmonary artery and, partially, the left superior pulmonary vein. Some branches descend to the anterior surface of the superior pulmonary vein, curve around it and run along its posterior wall to the heart. Two middle branches, as a rule, go on the anterior surface of the left pulmonary artery inferior border and penetrate the pericardium. One of the middle branches passes through the anterior surface of the left pulmonary artery, and then the pulmonary trunk and gives off branches to their walls. The second middle branch at the level of the left pulmonary artery gives off branches to the hilum of the left lung, after which it returns medially and goes to the left atrium wall at the level of the superior border of the left auricle. Among the left anterior pulmonary plexus branches, which go to the heart, single nerve branches which pass behind the left pulmonary artery to the anterior surface of the left atrium and connect with the branches of the right anterior pulmonary plexus are identified.

It should be noted that in 96 % of the studied preparations of human fetuses, the left vagus nerve is adjacent to the middle border of the superior left pulmonary artery, while the right vagus nerve is 5.7 ± 1.5 mm medially to the border of the right pulmonary veins.

In the fetuses, 210.0 mm PCL in the neck area, both the right and left vagus nerves descend within the cervical neurovascular bundle, it is placed between the internal jugular vein and the common carotid artery, with the left vagus nerve being slightly behind, at the back of these vessels (Fig. 3). Within the superior mediastinum, the right and left vagus nerves pass along the anterior surface of the corresponding subclavian artery, the esophagus is placed in the middle sagittal plane, while the trachea is shifted to the right. The length of the trachea within the superior mediastinum is 16.0 mm.

The superior vena cava flows 8.5 mm long into the posterior extended part of the right atrium. The superior vena cava is formed by the union of the left and right brachiocephalic veins behind the junction of the right 2nd costal cartilage with the sternum. The length of the right brachiocephalic vein is 7.0 mm and the length of the left vein is 14.5 mm. There are the aortic arch branches behind the left brachiocephalic vein. The brachiocephalic trunk is located in front of the trachea and adjacent to the tracheal rings VIII and VII. The superior vena cava is directed downwards, at level of the III right costal cartilage enters the pericardiac cavity, draining into the right atrium at the level of the IV right costal cartilage junction with the sternum. The terminal section of the superior vena cava is located intrapericardially. To the right of the superior vena cava, there is the mediastinal part of the parietal pleura and the right diaphragmatic nerve, to the left – the ascending part of the aorta, 12.5 mm long.

The left diaphragmatic nerve overlies the heart arcuately. The aorta is covered with serous pericardium until the ascending part becomes the aortic arch. The serous pericardium continues from the initial aortic arch to the pulmonary trunk. The serous membrane is seen at a distance of 4.0 mm on the anterior surface of the left pulmonary artery. The pericardium covers the initial section of the right pulmonary artery and its inferior and anterior surfaces in the area of the superior vena cava and the aortic arch. The pericardial fold extends through the superior vena cava from left and top, from right to left, resulting in that the superior vena cava is covered with pericardium on the right side less than the left one. The pulmonary veins are covered with serous pericardium at the front and both sides.

In the fetuses of 240.0 mm PCL, the right and left vagus nerves slightly adjoin the lateral surfaces of the esophagus below the hilum of the corresponding lung. Two branches located on the anterior surface of the esophagus are originating from the left vagus nerve. Two branches located on the anterior surface of the esophagus arise from the left vagus nerve. The superior thoracic section of the esophagus in the superior mediastinum is adjacent to the anterior surface of the T4 vertebrae. There are the trachea and its bifurcation in front of the esophagus. At the level of the inferior border of the T4 vertebral body, the esophagus is displaced to the left. The aortic arch, 9.0 mm long, with upwards convexity extends obliquely from front to back and left, bending at the initial left main bronchus. There is a bifurcation of the trachea (at the level of the inferior border of the T2 vertebral body) behind the aortic arch. The brachiocephalic trunk, left common carotid artery, and left subclavian artery arise from the convex semicircular aortic arch. The brachiocephalic trunk leaves up and to the right, the left brachiocephalic vein runs in front of it, and

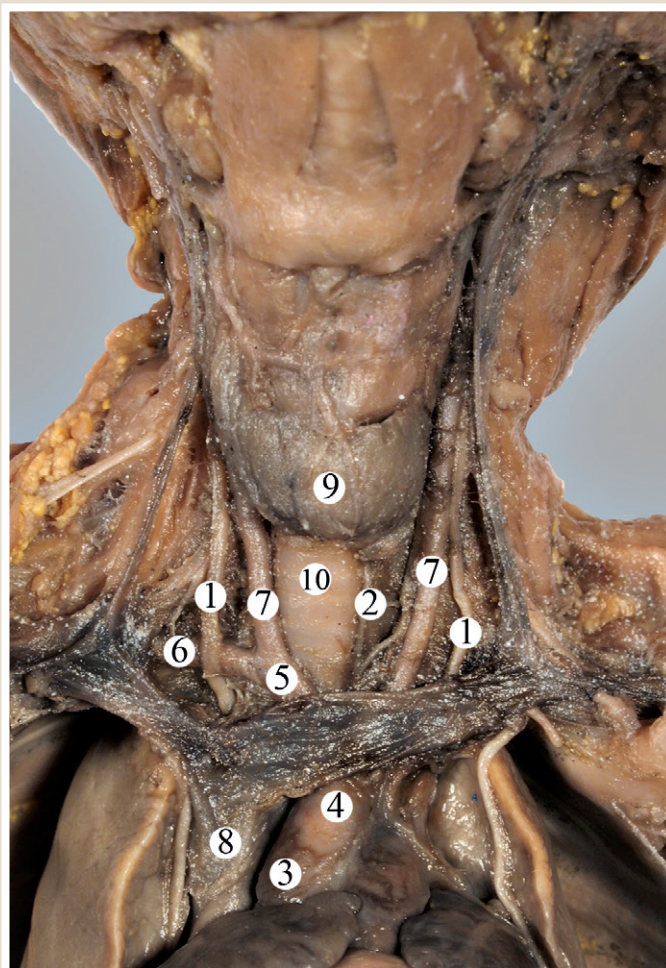


Fig. 3. Organs and structures of the neck and superior mediastinum of the fetus of 210.0 mm PCL. Gross specimen. Img. $\times 1.8$:

1: vagus nerves; **2:** left recurrent laryngeal nerve; **3:** the ascending part of the aorta; **4:** aortic arch; **5:** brachiocephalic trunk; **6:** right subclavian artery; **7:** common carotid arteries; **8:** superior vena cava; **9:** thyroid gland; **10:** trachea; **11:** internal jugular veins.

the trachea – behind. The right vagus nerve in the superior mediastinum is adjacent to the lateral surface of the trachea. Just above the bifurcation of the trachea (mid-body of the T2 vertebra), two thin branches extend from the right vagus nerve and reach the anterior surface of the trachea and right main bronchus, continuing to the hilum of the right lung. At the level of the lung hilums, two branches from the vagus nerve innervate the anterior and lateral surfaces of the esophagus. The left vagus nerve in the superior mediastinum is located anteriorly and medially to the left subclavian artery. At the location of adjacent to the left aortic arch, the left vagus nerve gives rise to the left recurrent laryngeal nerve that loops under the aortic arch running upwards on the lateral surface of the trachea (Fig. 4). Below the aortic arch, three branches extend from the vagus nerve to the hilum of the left lung. At the level of the inferior border of the left lung hilum, the vagus nerve innervates the lateral surface of the esophagus and gives off two branches.

In the fetuses of 290.0 mm PCL, the left vagus nerve at the level of the left lung hilum gives off five branches of almost the same thickness, which innervate the hilum of

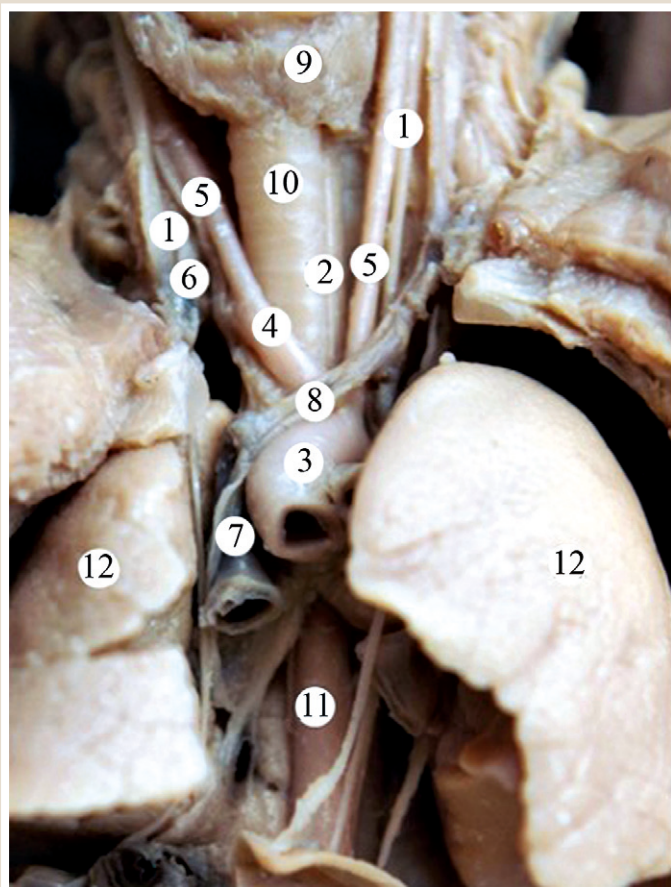


Fig. 4. Organs and structures of the neck and thoracic cavity of the fetus of 240.0 mm PCL. Gross specimen. Img. $\times 2.3$:

1: vagus nerves; 2: left recurrent laryngeal nerve; 3: aortic arch; 4: brachiocephalic trunk; 5: common carotid arteries; 6: right subclavian artery; 7: superior vena cava; 8: left brachiocephalic vein; 9: thyroid gland; 10: trachea; 11: esophagus; 12: lungs.

the left lung. The main trunk of the vagus nerve at the level of the left pulmonary vein is separated into anterior and posterior branches which run to the lateral surface of the esophagus. Thinner branches originate from the latter, located on both the anterior and posterior surfaces of the esophagus.

In the fetuses of 315.0–345.0 mm PCL, the left vagus nerve at the level of the inferior border of the inferior left pulmonary vein gives off two branches: the thicker is anterior one and the thinner is posterior. The anterior branch is directed along the anterior surface of the esophagus to the diaphragm, giving off two thin branches to its wall. The posterior branch is located on the posterior surface above the diaphragm portion of the esophagus anastomosing with the posterior branch of the right vagus nerve. The right vagus nerve at the level of the hilum of the right lung gives off three branches, and then at the level of the inferior border of the right lung hilum is separated into two branches: the thinner anterior one and the thicker posterior. The posterior branch anastomoses with the posterior branch of the left vagus nerve above the diaphragm, forming a posterior vagal trunk. The anterior branches of both the right and left vagus nerves are involved in the anterior vagal trunk formation.

In the fetuses of 360.0–375.0 mm PCL, the left vagus nerve giving off three branches to the left lung hilum, is adjacent to the anterior surface of the esophagus, where the nerve leaves four branches. The left vagus nerve, after leaving the esophagus branches enters the anterior vagal trunk. The right vagal trunk is formed by two long branches within the esophageal opening of the diaphragm. The right vagus nerve gives off three branches below the level of the right main bronchus: one short and two long. One of the long branches reaches the right lateral surface of the esophagus close to the diaphragm on the posterior surface of the organ. The second long branch is located on the anterior surface near the diaphragm adjacent to the lateral surface of the esophagus.

At the end of the fetal period of ontogenesis, the branches of the anterior right and left pulmonary plexuses give off single branches to the pleura, bronchi, pulmonary artery and pulmonary veins before entering the hilum of the corresponding lung. In the fetuses of 280.0, 307.0 and 310.0 mm in PCL, branches of diaphragmatic nerves extend to the anterior pulmonary plexus branches.

Our findings indicate that the formation of the topography of the cervical and thoracic division of the right and left vagus nerves is morphologically related to the formation of the larynx, esophagus, trachea, thyroid gland, heart and hilum components of the corresponding lung. During the fetal period of ontogenesis, intensive formation of the anterior pulmonary plexuses on the anterior surface of the hilum of the right and left lungs occurs and their anastomoses with the cardiac plexuses are formed. We have found the variability of the topography of the right and left recurrent laryngeal nerves, the superior and inferior cardiac, bronchial and esophageal branches of the vagus nerves, which is consistent with the previous data [9].

According to our study, the main trunk of the left vagus nerve at the level of the left inferior pulmonary vein gives off 2–3 branches that innervate the esophagus lateral surface. The smaller branches located on the anterior, lateral and posterior surfaces of the esophagus, are derived from the latter ones. After leaving the esophageal branches, the left vagus nerve, as a rule, passes into the anterior vagal trunk, which is consistent with the works of other authors [16].

Conclusions

1. During the fetal period of human ontogenesis, age-related and individual anatomical variations of the branches of the cervical and thoracic divisions of the vagus nerves are observed. It is manifested by the variability of the structure, asymmetry of the topography of the recurrent laryngeal nerves, bronchi, esophageal and cardiac branches.

2. In the human fetuses, the left vagus nerve passes across the anterior surface of the left subclavian artery and at the level of the inferior border of the aortic arch leaves the left recurrent laryngeal nerve which loops under the aortic arch and then runs upwards on the trachea lateral surface. The right vagus nerve is located behind the brachiocephalic trunk and at the level of the right sternoclavicular joint extends anteriorly to the right subclavian artery and gives the right recurrent laryngeal nerve, which reaches the neck looping around the subclavian artery behind.

3. The esophageal nervous plexus is formed by esophageal branches of the vagus nerves, which then forms mainly the posterior vagal trunk. The anterior vagal trunk is a direct continuation of one of the left vagus nerve branches located on the anterior surface of the esophagus.

4. The common cardiac trunk described in our work is involved in the innervation of the aortic arch in some fetuses, and this trunk is formed by the superior cardiac branch and the superior cardiac nerve and contains mainly sympathetic and parasympathetic fibers. The common cardiac trunk anastomoses with both the vagus and the recurrent laryngeal nerves.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.11.2019
Після доопрацювання / Revised: 13.01.2020
Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

Information about authors:

Lopushniak L. Ya., MD, Postgraduate Student of the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevych, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Khmara T.V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevych, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Palibroda N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Shostenko A. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Boichuk O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevych, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Palamar A. O., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Відомості про авторів:

Лопушняк Л. Я., аспірант каф. анатомії людини імені М. Г. Туркевича, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Хмара Т. В., д-р мед. наук, професор каф. анатомії людини імені М. Г. Туркевича, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Паліброда Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Шостенко А. А., канд. мед. наук, асистент каф. стоматології дитячого віку, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Бойчук О. М., канд. мед. наук, асистент каф. анатомії людини імені М. Г. Туркевича, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Паламар А. О., канд. фарм наук, асистент каф. фармації, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Сведения об авторах:

Лопушняк Л. Я., аспирант каф. анатомии человека имени Н. Г. Туркевича, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Хмара Т. В., д-р мед. наук, профессор каф. анатомии человека имени Н. Г. Туркевича, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Паліброда Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці.

Шостенко А. А., канд. мед. наук, асистент каф. стоматології дитячого віку, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці.

Бойчук О. М., канд. мед. наук, асистент каф. анатомії людини імені Н. Г. Туркевича, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці.

Паламар А. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармації, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці.

References

- [1] Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, Article 44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
- [2] Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*, 28(2), 203-209.
- [3] Hammer, N., Glätzner, J., Feja, C., Kühne, C., Meixensberger, J., Planitzer, U., Schleifenbaum, S., Tillmann, B. N., & Winkler, D. (2015). Human vagus nerve branching in the cervical region. *PLOS ONE*, 10(2), Article e0118006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118006>
- [4] Seki, A., Green, H. R., Lee, T. D., Hong, L., Tan, J., Vinters, H. V., Chen, P. S., & Fishbein, M. C. (2014). Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves. *Heart rhythm*, 11(8), 1411-1417. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.032>
- [5] Inamura, A., Nomura, S., Sadahiro, H., Imoto, H., Ishihara, H., & Suzuki, M. (2017). Topographical features of the vagal nerve at the cervical level in an aging population evaluated by ultrasound. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 9, 64-67. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2017.03.006>
- [6] Miyake, N., Hayashi, S., Kawase, T., Cho, B. H., Murakami, G., Fujimiyama, M., & Kitano, H. (2010). Fetal Anatomy of the Human Carotid Sheath and Structures In and Around It. *The Anatomical Record*, 293(3), 438-445. <https://doi.org/10.1002/ar.21089>
- [7] Kamani, D., Potenza, A. S., Cernea, C. R., Kamani, Y. V., & Randolph, G. W. (2015). The nonrecurrent laryngeal nerve: anatomic and electrophysiologic algorithm for reliable identification. *Laryngoscope*, 125(2), 503-508. <https://doi.org/10.1002/lary.24823>
- [8] Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2016). Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. *Headache*, 56(1), 71-78. <https://doi.org/10.1111/head.12647>
- [9] Halychanska, O. M., & Khmara, T. V. (2013). Correlative interrelations of the vagus nerves in human fetuses and newborns. *VISNYK VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*, 13(4), 107-111.
- [10] Gürleyik, E. (2015). Non-recurrent nerve from the vagus arterio-medially located in the carotid sheath. *Ulusal cerrahi dergisi*, 31(3), 182-184. <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.2854>
- [11] Donatini, G., Carnaille, B., & Dionigi, G. (2013). Increased detection of non-recurrent inferior laryngeal nerve (NRLN) during thyroid surgery using systematic intraoperative neuromonitoring (IONM). *World journal of surgery*, 37(1), 91-93. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1782-y>
- [12] Scheid, S. C., Nadeau, D. P., Friedman, O., & Sataloff, R. T. (2004). Anatomy of the thyroarytenoid branch of the recurrent laryngeal nerve. *Journal of voice*, 18(3), 279-284. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.08.003>
- [13] Ellwanger, J. H., da Costa Rosa, J. P., dos Santos, I. P., da Rosa, H. T., Jotz, G. P., Xavier, L. L., & de Campos, D. (2013). Morphologic evaluation of the fetal recurrent laryngeal nerve and motor units in the thyroarytenoid muscle. *Journal of voice*, 27(6), 668-673. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.07.004>
- [14] Lee, J. H., Cheng, K. L., Choi, Y. J., & Baek, J. H. (2017). High-resolution Imaging of Neural Anatomy and Pathology of the Neck. *Korean journal of radiology*, 18(1), 180-193. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.180>
- [15] Nerurkar, N. K., & Dighe, S. N. (2019). Anatomical Course of the Thyroarytenoid Branch of the Recurrent Laryngeal Nerve. *Laryngoscope*, 129(3), 704-708. <https://doi.org/10.1002/lary.27491>
- [16] Marchuk, O. F. (2008). Topografiya stravokhodu v 4-5-misiachnykh plodiv [Topography of the esophagus 4-5-month old fetuses]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia*, 7(1), 34-38. [in Ukrainian].

Фізикальна діагностика травм артерій у хворих різного віку

В. Ф. Петров *

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Ключові слова:травми артерій,
симптоми травм
артерій, діти,
дорослі.Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 502-508*E-mail:
vty.12@gmail.com**Мета роботи** – оцінити можливості фізикальних методів діагностики травм артерій (ТА) у хворих різного віку.**Матеріали та методи.** Проаналізували дані стаціонарних карт 222 пацієнтів різного віку із ТА, які перебували на лікуванні у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні у 1992–2019 рр. За віком пацієнтів поділили на 7 вікових груп: немовлята (≤ 2 роки, 4,05 %), раннє дитинство (3–6 років, 0,9 %), дитинство (7–12 років, 4,05 %), підлітки (13–18 років, 11,3 %), молодь (19–40 років, 48,6 %), зрілий вік (41–65 років, 24,8 %), похилий вік (≥ 66 років, 6,3 %). Ушкодження артерії діагностували на підставі абсолютних (кровотеча, що пульсує, відсутність пульсації дистальніше місця травми, гематома, яка збільшується, тремтіння чи шум над місцем травми, ознаки ішемії) або відносних (догоспітальна крововтрата, послаблена пульсація з боку травми, локальна гематома, що не пульсує, перелом кісток або наявність рани в проекції судини, неврологічні порушення) симптомів. Результати фізикального обстеження порівнювали з даними інтраопераційної картини (n = 202, 91 %) або комплексного інструментального обстеження.**Результати.** У 44,6–68,8 % (95 % ДІ) хворих різного віку із ТА визначили поєднання абсолютних і відносних симптомів, у 10,3–45,0 % (95 % ДІ) – відносні симптоми, у 5,4–23,5 % (95 % ДІ) – абсолютні симптоми ТА. За моделлю множинної регресії, на вид симптомів ТА впливав механізм отриманої травми, а не вік хворого, етіологія, топографія чи тип патоморфологічних змін у судинах. Фізикальних методів обстеження достатньо для встановлення клінічного діагнозу ТА і обрання методу лікування у 20,0–48,3 % (95 % ДІ) хворих різного віку. Згідно з моделлю множинної регресії, на спосіб діагностики ТА (фізикальна чи фізикальна в поєднанні з інструментальною) впливав вік хворого, рік госпіталізації та механізм травми.**Висновки.** Фізикальні методи діагностики ТА (абсолютні й відносні симптоми) мають високу діагностичну цінність для діагностики хворих різного віку.**Key words:**arterial injuries,
symptom vessel
injuries, children,
adults.Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (4), 502-508

Physical diagnostics of arterial trauma in patients of various ages

V. F. Petrov

Aim. To evaluate the effectiveness of physical methods for diagnosing arterial trauma (AT) in patients of various ages.**Materials and methods.** The hospital medical records data of 222 patients with AT of various ages who were on treatment in the Vascular Surgery Department of Lviv Regional Clinical Hospital in 1992–2019 were analyzed. The patients were divided into seven groups: infants (≤ 2 years, 4.05 %), early childhood (3–6 years, 0.9 %), childhood (7–12 years, 4.05 %), adolescents (13–18 years, 11.3 %), young adults (19–40 years, 48.6 %), adults (41–65 years, 24.8 %), elderly (≥ 66 years, 6.3 %). AT was determined from the hard (pulsatile bleeding, absent pulsations distal to the trauma site, expanding hematoma, thrill or bruit over the trauma site, signs of ischemia) or soft (bleeding history, weakened pulsation on an injured side, nonpulsatile hematoma, bone fracture or wound in the projection of a vessel, neurological disorders) symptoms. Physical examination results were compared with intraoperative findings (n = 202, 91 %) or comprehensive instrumental examination.**Results.** Patients of all ages with AT had a combination of hard and soft symptoms in 44.6–68.8 % (95 % CI) of cases, 10.3–45.0 % (95 % CI) had soft symptoms, and 5.4–23.5 % (95 % CI) had hard symptoms of AT. According to the multiple regression model, the type of AT symptoms was influenced by the mechanism of injury, rather patient's age, etiology, topography, or type of pathomorphological changes in the vessels. Physical examination methods were sufficient to establish a clinical diagnosis of AT and to choose a treatment modality in 20.0–48.3 % (95 % CI) of patients of all ages. The method for diagnosing AT (physical or combination of physical with instrumental) was influenced by patient's age, year of hospitalization and mechanism of injury.**Conclusions.** Physical methods for diagnosing AT (hard and soft symptoms) have high diagnostic value in examining patients of all ages.**Ключевые слова:**травмы артерий,
симптомы травм
артерий, дети,
взрослые.Запорожский
медический журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 502-508

Фізикальна діагностика травм артерій у больних різного віку

В. Ф. Петров

Цель работы – оценить возможности физикальных методов диагностики травм артерий (ТА) у больнх різного віку.**Материалы и методы.** Проанализированы данные стационарных карт 222 пациентов різного віку с ТА, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии Львовской областной клинической больницы в 1992–2019 г. В зависимости от возраста пациентов поделили на 7 групп: младенцы (≤ 2 года, 4,05 %), раннее детство (3–6 лет, 0,9 %), детство (7–12 лет, 4,05 %), подростки (13–18 лет, 11,3 %), молодежь (19–40 лет, 48,6 %), зрелый возраст (41–65 лет, 24,8 %), пожилой возраст (≥ 66 лет, 6,3 %). Повреждение артерии диагностировали на основании абсолютных (пульсирующее кровотечение, отсутствие пульсации дистальнее места травмы, растущая гематома, дрожание или шум над местом травмы, признаки

ишемии) или относительных (догоспитальная кровопотеря, ослабленная пульсация на стороне травмы, локальная непальсирующая гематома, перелом костей или наличие раны в проекции сосуда, неврологические нарушения) симптомов. Согласно модели множественной регрессии, на способ диагностики ТА (физикальная или физикальная в сочетании с инструментальной) влиял возраст больного, год госпитализации и механизм травмы.

Результаты. У 44,6–68,8 % (95 % ДИ) больных разного возраста с ТА было сочетание абсолютных и относительных симптомов, у 10,3–45,0 % (95 % ДИ) – относительные симптомы, у 5,4–23,5 % (95 % ДИ) – абсолютные симптомы ТА. Согласно регрессионной модели, на вид симптомов ТА влиял механизм полученной травмы, а не возраст больного, этиология, топография или тип патоморфологических изменений в сосудах. Физикальные методы обследования достаточно для установления клинического диагноза ТА и избрания метода лечения у 20,0–48,3 % (95 % ДИ) больных разного возраста. Инструментальные методы дообследования применяли чаще у детей, у больных после тупой травмы, а также в последние десятилетия.

Выводы. Физикальные методы диагностики ТА (абсолютные и относительные симптомы) обладают высокой диагностической ценностью для диагностики больных разного возраста.

Своєчасна та правильна діагностика травм артерій (ТА) – абсолютна умова порятунку хворого з артеріальною кровотечею. Фізикальні методи обстеження завдяки простоті й доступності залишаються першим, а деколи єдиним засобом діагностики ТА. Нерідко результатів фізикального обстеження достатньо для виявлення ТА, що зменшує потребу в додаткових діагностичних утручаннях і дає змогу надати допомогу швидше [1–3].

Сучасний підхід до фізикального обстеження хворого з припущенням про наявність ТА включає пошук абсолютних і відносних симптомів ТА. Вважають, що наявність принаймні одного абсолютного або двох відносних симптомів свідчить про наявність ТА [1–3].

Вікові особливості діагностики ТА вивчені недостатньо. Під час обстеження дітей і дорослих різного віку з припущенням про наявність ТА клініцист має труднощі, що зумовлені віковими анатомо-фізіологічними особливостями, різноманіттям клінічної картини та обмеженими доказовими даними для застосування додаткових методів діагностики [1,4]. Отже, лікарю-практику важливо знати вірогідність фізикальних методів обстеження для хворих різного віку з припущенням про наявність ТА.

Мета роботи

Оцінити можливості фізикальних методів діагностики травм артерій у хворих різного віку.

Матеріали і методи дослідження

Опрацювали 222 карти стаціонарних хворих, які перебували на лікуванні у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні з 1992 до 2019 р. Критерій залучення в дослідження – встановлений діагноз ТА. Критерії виключення: ТА внаслідок ін'єкційної наркоманії, травми грудного відділу аорти. Медіана віку становила 32,0 роки, min – 8 днів, max – 84 роки, 25 центиль – 21,0 року, 75 центиль – 71,0 року. Дослідження схвалене етичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 17 жовтня 2019 р.)

Зі стаціонарних карт отримали та проаналізували такі клінічні дані хворих: вік, стать, рік госпіталізації, етіологія травми (побут, ятрогенія, виробництво, кримінальні, дорожньо-транспортні пригоди, спорт), механізм травми (гострі, тупі), топографія ушкодження (голова, шия, рука, грудна клітка, живіт, нога), симптоми ТА (абсолютні, відносні, інші), вид діагностики ТА (тільки

фізикальна діагностика, ультразвукове дослідження (УЗД), катетеризаційна ангіографія (КА), некатетеризаційна ангіографія (НКА)), вид ушкодження судини (без порушення цілісності, з частковим порушенням цілісності, повний переріз або розрив судини). Як КА класифікували пункційну ангіографію, як НКА – КТ із контрастним підсиленням або МРТ у режимі ангіографії. Діагноз травми та вид ушкодження судин верифікували під час інтраопераційного огляду стану артерій (n = 202, 91 %), в решті випадків вид ушкодження судин встановили на підставі візуалізаційних методів обстеження (УЗД, КА та НКА).

Хворих поділили на вікові групи за рекомендаціями ВОЗ і класифікацією V. Quinn (1994) [5,6]: дитячий вік – до 18 років включно, дорослий вік – понад 19 років. Дітей додатково поділили на чотири (I–IV) вікові групи, дорослих хворих – на три (V–VII). Поділ хворих на вікові групи: група I – період немовляти (≤2 роки, n = 9, 4,05 %), група II – раннє дитинство (3–6 років, n = 2, 0,9 %), група III – дитинство (7–12 років, n = 9, 4,05 %), група IV – підлітковий вік (13–18 років, n = 25, 11,3 %), група V – молодий вік (19–40 років, n = 108, 48,6 %), група VI – зрілий вік (41–65 років, n = 55, 24,8 %), група VII – похилий вік (≥66 років, n = 14; 6,3 %).

Розрізняли абсолютні та відносні симптоми ТА. Абсолютні симптоми: кровотеча, що пульсує, відсутність пульсації дистальніше місця травми, гематома, яка збільшується, тремтіння (пальпаторно) чи шум (аускультативно) над місцем травми або ознаки ішемії (парестезія, параліч, біль, блідість, зниження температури). Відносні симптоми: догоспітальна крововтрата, послаблена пульсация з боку травми без ознак ішемії, локальна гематома, що не пульсує, перелом кісток або наявність рани в проекції судини, неврологічні порушення з боку травми [1,7,8]. В окремих випадках симптоми ТА були іншими, це відзначили додатково.

Вид патоморфологічних змін у травмованих артеріях класифікували за Chen et al. (2012) [4]. За цією класифікацією ушкодження поділили на 3 види: без надризу стінки судини, з частковим надризом або надризом, із повним розривом або перерізом судини.

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи програму Statistica 13.3 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Нормальність розподілу перевірили методом Shapiro–Wilk, вибірки не відповідали закону нормального розподілу. Опис вибірок виконали, використовуючи медіану, мінімальне (min) і максимальне (max) значення, 25 і 75 центилі. Розподіл частот перевірили методом

χ^2 . Вплив незалежних факторів на залежний фактор виявляли методом регресійного аналізу. Статистична значущість – на рівні $p < 0,05$, вірогідність довірчого інтервалу (ДІ) – 95 %.

Результати

3-поміж хворих – 83,3 % ($n = 185$) чоловіків. У всіх групах, крім групи I, переважали хворі чоловічої статі ($\chi^2 = 16,3$; $p < 0,05$).

Етіологія травм: побутові травми ($n = 101$; 45,5 %), міжособистісні та кримінальні конфлікти ($n = 45$; 20,2 %), ятрогенні ушкодження ($n = 35$, 15,8 %), дорожньо-транспортні пригоди ($n = 9$, 4,1 %), нещасні випадки на виробництві ($n = 7$; 3,1 %), інші (спортивні травми, самоушкодження, казуїстичні випадки, $n = 25$; 11,3 %). Статистичний аналіз розподілу етіологічних факторів між I–VII віковими групами свідчить, що обставини виникнення травм відрізнялися у хворих різних вікових груп ($\chi^2 = 81,4$; $p < 0,01$). У групі I частка ятрогенних ушкоджень була значущо більшою, ніж у

середньому в загальній вибірці (100 % проти 15,8 %, $\chi^2 = 42,1$; $p < 0,01$), а в V групі частка ятрогенної істотно нижча (5,5 % проти 15,8 %, $\chi^2 = 6,7$; $p < 0,01$). У I групі не було травм, що сталися в побутових умовах (0 % проти 45,5 % у середньому в загальній вибірці, $\chi^2 = 4,1$; $p < 0,01$). У V групі питома вага травм, що виникли внаслідок міжособистісних конфліктів, була більшою, ніж у середньому в загальній вибірці (27,8 % проти 20,2 %, $\chi^2 = 2,6$, $p < 0,05$).

Механізми, які призводили до ТА: гострі травми ($n = 154$, 69,4 %), тупі травми ($n = 53$; 23,9 %), у 6,7 % ($n = 15$) випадків механізм ушкодження невідомий. Питома вага гострих травм переважала над тупими в усіх вікових групах ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,55$).

Топографія ТА: нога ($n = 99$; 44,6 %), рука ($n = 78$; 35,1 %), шия ($n = 16$; 7,2 %), голова ($n = 12$; 5,4 %), живіт ($n = 10$; 5,4 %), грудна клітка ($n = 8$; 3,6 %). Групи хворих не відрізнялися за анатомічними ділянками ушкоджених артерій ($\chi^2 = 31,1$; $p = 0,41$).

Види патоморфологічних змін у травмованих судинах: ТА без надривів або надрізів ($n = 24$; 10,8 %), із частковими надривами або надрізами ($n = 116$; 52,3 %), з повним розривом або перерізom ($n = 58$; 26,1 %), у решти випадків від ТА не встановили ($n = 24$; 10,8 %). Групи хворих не відрізнялися за видами ТА ($\chi^2 = 16,5$; $p = 0,55$).

Розподіл різних видів патоморфологічних змін у судинах відрізнявся залежно від механізму травми ($\chi^2 = 41$; $p < 0,001$) унаслідок того, що на гостру травму припала більшість ушкоджень із частковим і повним перерізom артерій (75,4 % проти 56,5 % в середньому за цією ознакою, $\chi^2 = 27$; $p < 0,001$), на тупу – менша кількість ушкоджень із частковим і повним перерізom артерій (21,6 % проти 32,7 % у середньому за цією ознакою, $\chi^2 = 11,8$; $p < 0,001$).

Фізикальні методи обстеження застосували у 222 (100 %) осіб, УЗД – у 144 (64,9 %), КА – у 14 (6,3 %), НКА – у 9 (4,05 %) пацієнтів.

Поділ хворих за віковими групами, видами діагностики наведений у таблиці 1.

За відомостями, що наведені в таблиці 1, у 20,0–48,3 % (95 % ДІ) хворих діагностика полягала тільки у фізикальному обстеженні, у 35,7–67,0 % (95 % ДІ), крім фізикальної діагностики, застосували УЗД, у 0,8–28,1 % (95 % ДІ) випадків клінічний діагноз ТА встановили на підставі фізикального обстеження, УЗД і КА/НКА. Хворих IV групи найменше обстежували тільки фізикальними методами порівняно із середнім загальним показником (12,0 % проти 39,6 %), а хворих V групи найчастіше обстежували тільки фізикальними методами порівняно з середнім загальним показником (49,1 % проти 39,6 %).

У моделі множинної регресії як залежний фактор встановили вид діагностики, як незалежні фактори (предикторами) – категорію віку, рік госпіталізації, механізм травми, обставини виникнення травми, топографію ушкодження, стан артерії. За результатами регресійного аналізу, вік хворого ($p < 0,05$), рік госпіталізації ($p < 0,01$), механізм травми ($p < 0,01$) впливали на вибір методу діагностики. Стандартизований коефіцієнт регресії для категорії віку мав від’ємне значення ($\beta^* = -0,16$), а року госпіталізації ($\beta^* = 0,34$) і механізму травми ($\beta^* = 0,18$) –

Таблиця 1. Поділ хворих за віковими групами та видами діагностики*

Групи хворих	Види діагностики					
	Лише фізикальна діагностика		Фізикальна діагностика + УЗД		Фізикальна діагностика + УЗД + КА/НКА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	2	22,2	3	33,3	4	44,4
II	1	50	1	50	0	0
III	4	44,4	3	33,3	2	22,2
IV	3 ^a	12	19	76	3	12
V	53 ^b	49,1	48	44,4	7	6,5
VI	22	40	28	50,9	5	9,1
VII	3	21,43	10	71,43	1	7,14

*: у відсотках наведена частка від вікової групи, до якої належав пацієнт; **тест для загальної групи:** $\chi^2 = 29,4$; $p < 0,01$; **тест для групи а:** $\chi^2 = 4,8$; $p < 0,01$; **тест для групи б:** $\chi^2 = 2,4$; $p < 0,01$.

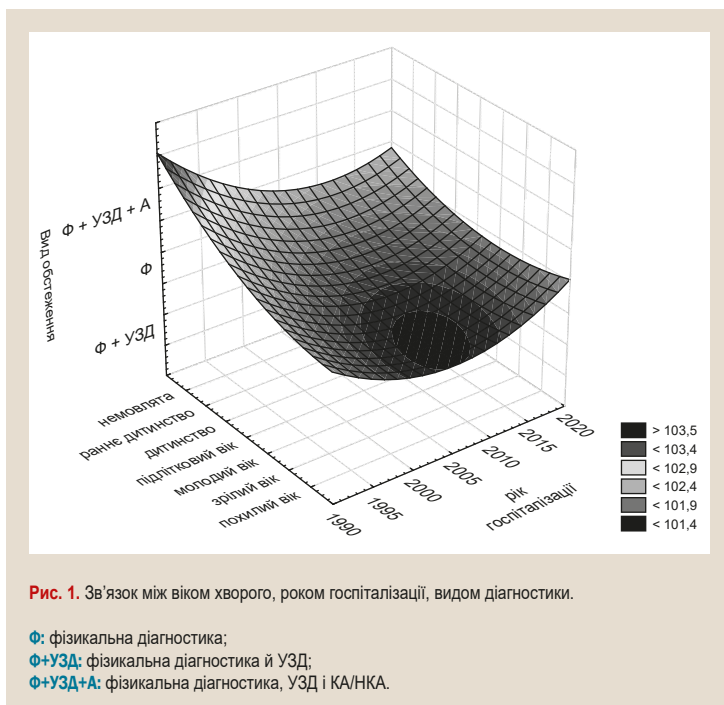


Рис. 1. Зв'язок між віком хворого, роком госпіталізації, видом діагностики.

Ф: фізикальна діагностика;
 Ф+УЗД: фізикальна діагностика й УЗД;
 Ф+УЗД+А: фізикальна діагностика, УЗД і КА/НКА.

позитивне, що свідчить про різноспрямований вплив цих предикторів на вибір методу діагностики.

Зв'язок між віком хворого, роком госпіталізації та видом діагностики наведений на *рис. 1*.

На *рис. 1* наведений складний зв'язок між віком хворого, роком госпіталізації та видом діагностики. Проаналізувавши вісь року госпіталізації, визначили загальну тенденцію до більшого залучення інструментальних методів обстеження для діагностики ТА в останні десятиліття. Вивчивши вісь вікової групи, відзначили, що для дітей I–III груп частота застосування інструментальних методів дослідження постійно висока; для дітей IV групи та дорослих V–VII груп інструментальні методи дослідження набули поширеності після 2000 року.

Зв'язок між віком хворого, механізмом ушкодження та видом діагностики наведено на *рис. 2*.

За даними, що наведені на *рис. 2*, встановили нелінійний зв'язок між віком хворого, механізмом настання травми та видом діагностики. Проаналізувавши вісь механізму настання травми, визначили загальну тенденцію до застосування тільки фізикальних методів, якщо травма гостра, та поєднання фізикальних методів з інструментальними дослідженнями, якщо травма тупа або механізм травми достеменно невідомий. Вивчивши вісь вікової групи, встановили, що для дітей I–III груп частота застосування інструментальних методів дослідження постійно незалежно від виду ушкодження; для дітей IV групи і дорослих V–VII груп інструментальні методи дослідження поширеніші у разі тупої, а не гострої травми.

Поділ симптомів ТА за віковими групами хворих наведений у *таблиці 2*.

За даними, що наведені в *таблиці 2*, поєднання абсолютних і відносних симптомів траплялось найчастіше – у 44,6–68,8 % (95 % ДІ), тільки відносні симптоми спостерігали у 10,3–45,0 % (95 % ДІ), лише абсолютні симптоми – у 5,4–23,5 % (95 % ДІ), інші симптоми – у 0,1–4,4 % (95 % ДІ).

У хворих виявили різні поєднання симптомів ТА: 1 або 2 абсолютні симптоми, 1–3 відносні симптоми травм артерій, різні поєднання симптомів. У *таблиці 3* показана поширеність різних симптомів ТА в дітей (I–IV групи) та дорослих (V–VII групи).

За даними, що наведені в *таблиці 3*, в дослідженні відносно небагато хворих тільки з абсолютними (18,18 % у дитячій групі і 10,18 % у дорослій групі) або тільки з відносними (20,45 % в дитячій групі та 22,6 % в дорослій групі) симптомами. Натомість у більшості хворих (59,1 % в дитячій групі і 64,4 % в дорослій групі) одночасно наявні відносні й абсолютні симптоми. Треба відзначити, що абсолютні симптоми спостерігали найчастіше (77,28 % у дитячій групі і 74,58 % в дорослій групі).

Досліджуючи поділ симптомів ТА залежно від виду патоморфологічних змін у судинах, виявили: їхня частка неоднакова ($\chi^2 = 31$, $p < 0,001$) внаслідок того, що у хворих із повним переривом цілісності судин частіше виявляли поєднання абсолютних і відносних симптомів (82,8 % проти 60,3 % у середньому за цією ознакою, $\chi^2 = 13$; $p < 0,01$), рідше – тільки відносні симптоми (6,9 % проти 20,5 % у середньому за цією ознакою, $\chi^2 = 10,5$; $p < 0,01$).

Таблиця 2. Поділ симптомів ТА за віковими групами*

Групи хворих	Види симптомів							
	Абсолютні		Відносні		Абсолютні + відносні		Інші	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	1	11,1	5	55,6	3	33,3	0	0
II	0	0	1	50	1	50	0	0
III	2	22,2	1	11,1	6	66,7	0	0
IV	7	28	2	8	16	64	1	4
V	12	11,1	28	25,9	67	62,1	1	0,9
VI	4	7,3	8	14,5	39	70,9	4	7,3
VII	3	21,4	4	28,6	7	50	0	0

*: у відсотках наведена частка від вікової групи, до якої належав пацієнт; тест для загальної групи: $\chi^2 = 26,7$; $p = 0,08$.

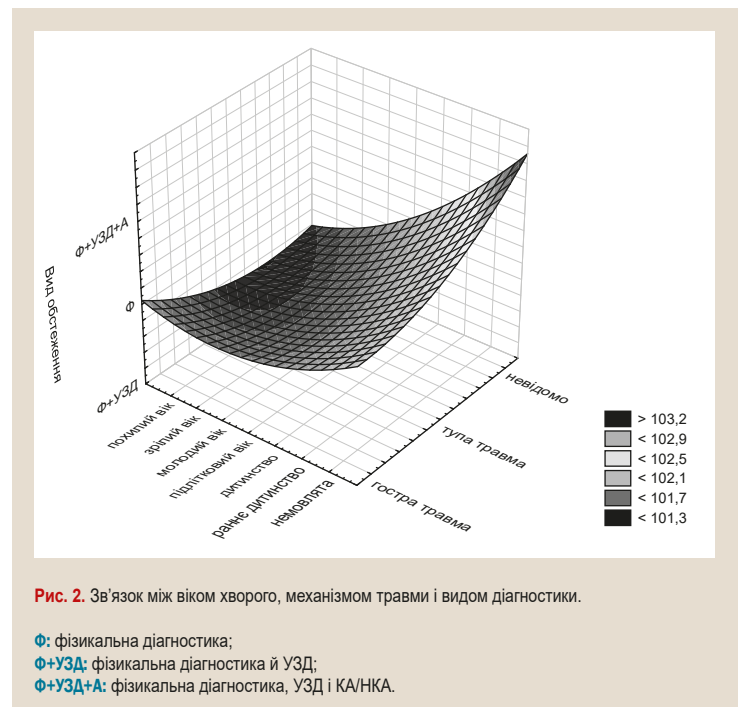


Рис. 2. Зв'язок між віком хворого, механізмом травми та видом діагностики.

Ф: фізикальна діагностика;
Ф+УЗД: фізикальна діагностика й УЗД;
Ф+УЗД+А: фізикальна діагностика, УЗД і КАНКА.

Для з'ясування того, чому у хворих виникали різні симптоми, застосували модель множинної регресії. В регресійній моделі залежним фактором встановили вид симптомів, а незалежними факторами (предикторами) – категорію віку, механізм травми, обставини виникнення травми, топографію ушкодження, стан артерії. За даними регресійного аналізу, механізм отримання травми ($p < 0,01$; $\beta^* = -0,29$) визначав вид симптомів хворого.

Поширеність симптомів ТА в різних вікових групах і вплив механізму травми на симптоматику наведені на *рис. 3*.

Вивчивши вісь механізмів травми (*рис. 3*), визначили: у випадку гострої травми у хворих частіше були поєднання абсолютних і відносних симптомів ТА, а при тупій – тільки абсолютні чи відносні. Проаналізувавши вісь вікової категорії, з'ясували: в дітей I–III груп частіше були тільки абсолютні або тільки відносні симптоми ТА. Цей результат збігається із даними, що наведені в *таблиці 3*, про те, що в дітей порівняно з дорослими дещо частіше діагностували тільки абсолютні симптоми ТА.

Таблиця 3. Кількість хворих із різними симптомами ТА

Вид симптомів і їх кількість у одного хворого		Діти	Дорослі
Абсолютні	1	7 (15,56 %)	11 (6,22 %)
	2	2 (4,44 %)	7 (3,96 %)
	≥ 3	0	0
Відносні	1	0	1 (0,57 %)
	2	8 (17,8 %)	25 (14,12 %)
	3	1 (2,2 %)	14 (7,91 %)
	≥ 4	0	0
Абсолютний + відносні	1 абсолютний + ≥ 1 відносний	17 (37,8 %)	77 (43,5 %)
	2 абсолютних + ≥ 1 відносний	9 (20 %)	37 (20,9 %)
Інші симптоми		1 (2,2 %)	5 (2,82 %)

*: у відсотках наведена частка від вікової групи, до якої належав пацієнт; тест для загальної групи: $\chi^2 = 6,6$; $p = 0,6$.

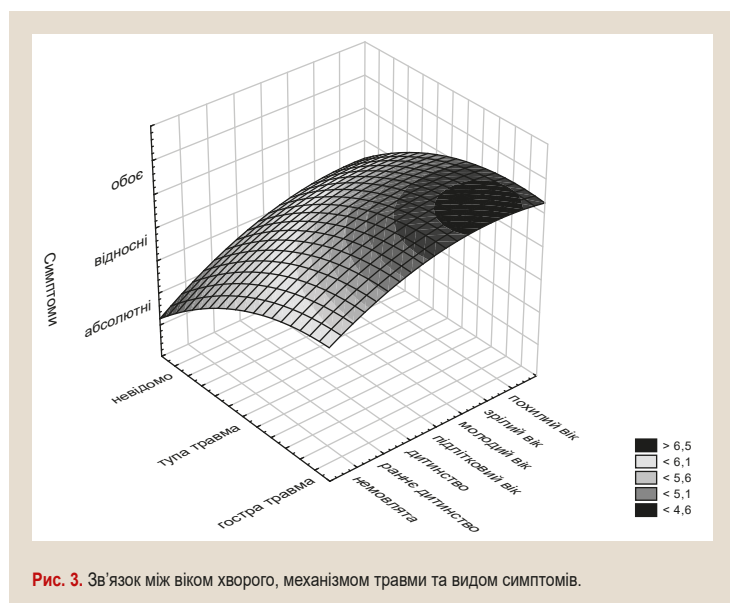


Рис. 3. Зв'язок між віком хворого, механізмом травми та видом симптомів.

Обговорення

Через високий ризик для життя та здоров'я хворого дослідники приділили чималу увагу питанню вчасного впізнання ТА методами фізикальної діагностики. Автори дійшли висновку, що під час огляду пацієнта з травмою лікар повинен мати високий ступінь настороженості щодо ймовірної ТА, врахувати причину травми, відтворити її механізм, оцінити локалізацію травми щодо близького розташування судин, а також здійснити спрямований пошук відповідних симптомів. Розрізняють абсолютні й відносні симптоми ТА [1,3,9].

Доцільність класифікації симптомів ТА на абсолютні й відносні доведена чималою кількістю досліджень [1,7,9–12]. Автори з'ясували:

– наявність абсолютного симптому майже завжди свідчить, що відбулося ушкодження судини. У разі виявлення відносних симптомів ушкодження діагностують не так часто, як у випадку абсолютних: якщо у хворого є один із відносних симптомів, то ймовірність ушкодження становить 3 %, а за наявності двох і більше ознак ризик ТА зростає щонайменше вдесятеро [7,9–11];

– абсолютні симптоми високочутливі до ТА, тому за наявності принаймні одного із них додаткові обстеження не обов'язкові, необхідне невідкладне хірургічне втручання [9–12];

– фізикальні знахідки в аспекті абсолютних і відносних симптомів ТА дуже близькі до результатів ангіографії. Якщо хворому з абсолютними симптомами виконали ангіографію, то діагноз ушкодження судини підтверджувався. За наявності одного відносного симптому ТА знахідки ангіографії не значущі [9,11];

– якщо відносний симптом ТА не прогресує протягом наступних 24 год, то в пацієнта мінімальна імовірність ТА, і його можна виписати з судинного стаціонара [1,7,9].

Зауважимо, що ці результати отримані в дослідженнях, в які залучали здебільшого осіб дорослого молодого віку. Надалі хірурги узагальнили висновки та перенесли досвід пропедевтики ТА на хворих різного віку [1,9]. Водночас у доступній науковій літературі не знайшли відомості, які підтвердили б можливість використання цих висновків для дітей і дорослих різного віку, а тому проаналізували досвід діагностики ТА в одному центрі судинної хірургії з увагою на вік хворого.

Наявні різні класифікації вікового розвитку людини, як-от стадії розвитку особистості за Е. Еріксоном (1950), класифікація, ухвалена на міжнародному симпозиумі з вікової періодизації (1965), теорія вікової активності за Д. Бромлієм (1966), класифікація старіння за Дж. Бірпеном (1980), класифікації В. Квінна (1994) та Г. Крейга (1996, 2000) [5,6]. Дослідники не дійшли спільної думки, яку з вікових класифікацій доцільно застосовувати в медичних дослідженнях. Названі класифікації відрізняються за визначенням періодів життя та їхньої тривалості, проте загалом вони однаково вказують на тенденцію, що в різні вікові періоди в організмі людини відбувається низка специфічних змін. Під час дослідження обрали класифікацію В. Квінна (1994), оскільки вона сучасна, нескладна, наочна, враховує підходи попередників. У класифікації віку за В. Квінна (1994) дитячий вік поділено на 4 періоди, які відтворюють анатомо-фізіологічні та соціальні аспекти росту та дозрівання організму; дорослий вік – на 3 періоди, що вказують на ступінь анатомо-фізіологічної та соціальної активності індивіда [5,6].

Поділ хворих на 7 вікових медико-соціальних категорій, на нашу думку, дав змогу диференційовано та специфічно оцінити вікові відмінності етіології та патогенезу, а також відстежити інші аспекти захворювання, які можуть визначити особливості діагностики. Виявили, що у вікових групах були відмінності за етіологією ТА, але механізм травм, топографія ушкоджень і вид травматичних змін у судинах вірогідно не відрізнялися. У хворих усіх вікових груп найчастіше діагностували поєднання абсолютних і відносних симптомів ТА, і, за результатами регресійної моделі, з-поміж цих факторів тільки механізм травм впливав на вид клінічних симптомів. Іншими словами, у хворих різного віку, які мали ТА, відповідні симптоми виникали внаслідок подібних патогенетичних механізмів, і принципи фізикальної діагностики для них спільні.

Попередні дослідники вивчали вікові аспекти травм судин менш диференційовано. Автори здебільшого обмежувалися загальностатистичними показниками або обирали пацієнтів тільки дитячого або дорослого віку [11,13–18].

Наприклад, публікація Mattox et al. (1989) – одна з найбільших про цивільні травми органів серцево-судинної системи. У цьому дослідженні автори опрацювали

дані 4459 хворих, яких поділили за декадами життя, тобто визначили 8 вікових груп (0–10, 10–20, 20–30 років тощо). Такий підхід дав авторам можливість оцінити відносну частоту травм судин за віковими періодами, однак усі інші показники згрупували [18].

Ammar et al. (2016) доповіли про загальні результати діагностики травм судин у 36 дітей віком <13 років, а Sciarretta et al. (2014) – у 18 дітей віком 6–17 років [14, 15]. Jaha et al. (2012) усереднили дані про фізикальну діагностику ТА у 120 дорослих хворих (середній вік – 31,2 року), Varan et al. (2015) – у 47 пацієнтів (середній вік – 24,8 року), а Protack et al. (2018) – у 46 осіб (середній вік – 41 рік) [11, 16, 17].

Звертаючись до виду симптомів ТА, автори доповіли про загальну поширеність окремих симптомів, не завжди аналізуючи етіологію, патогенез чи патоморфологічні зміни в судинах [14–16]. За даними Ammar et al. (2016), у дітей із ТА абсолютні симптоми виявляли частіше, ніж відносні (83,3 % проти 16,7 %) [14]. У статті Sciarretta et al. (2014) про травми дітей показано, що у 17 (94,4 %) із 18 дітей із ТА симптоми були абсолютними [15]. Досліджуючи ТА дорослих, Varan et al. (2015) доповіли про симптоми ішемії у 83 %, патологічні шуми у 2,1 % пацієнтів [16]. Деякі автори визначили, що у клінічній практиці лікарі діагностують частіше не один, а поєднання кількох симптомів. Sciarretta et al. (2014) у статті про травми дітей показали, що понад 50 % хворих мали не один, а кілька симптомів ТА [15]. Inaba et al. (2011) у статті про травми дорослих з'ясували, що майже третина хворих мали не один, а кілька відносних симптомів ТА [12].

Результати нашої роботи узгоджуються з попередніми публікаціями про поширеність і співвідношення симптомів ТА. Виявили, що абсолютні симптоми ТА визначають частіше, ніж відносні. Встановили також, що абсолютні симптоми реєстрували частіше в поєднанні з відносними симптомами ТА. У 44,6–68,8 % (95 % ДІ) хворих із ТА визначали поєднання абсолютних і відносних симптомів, поєднання кількох відносних симптомів спостерігали у 10,3–45,0 % (95 % ДІ), абсолютні симптоми без поєднання з іншими були у 5,4–23,5 % (95 % ДІ) хворих різного віку. Пацієнтів із великою кількістю (>3) абсолютних і відносних симптомів було значно менше – 2,20–7,91 %, майже не було хворих з одним відносним симптомом. Пояснення цього результату може полягати у природі захворювання: якщо у хворого наявна ТА, то uszkodження переважно багатокomпонентне, ймовірніше, матиме виражену клінічну картину.

Викликає інтерес результат регресійної моделі, в якій виявлено, що вік хворого, а також рік госпіталізації та механізм травми впливали на спосіб діагностики ТА. Лікарі менше поклалися на результати фізикального обстеження під час огляду дітей, що можна пояснити бажанням об'єктивізувати результати огляду. Хворих із тупими травмами частіше дообстежували інструментальними методами. Імовірно, це свідчить про сумніви щодо вираженості клінічної картини захворювання. Водночас встановлена тенденція до частішого застосування додаткових методів обстеження в останні десятиліття є універсальною для клінічних галузей [1, 10, 11].

Цікавим є результат регресійної моделі про те, що вид патоморфологічних змін в артеріях не впливав

на симптоми ТА. Цей показник можна пов'язати з особливостями патогенезу травм судин: навіть часткові порушення цілісності артерій можуть призвести до яскравої клінічної картини та потреби в госпіталізації та хірургічному втручанні.

Порівняння розподілу різних симптомів ТА серед хворих із повним і частковим переривом судин показало відмінності: у випадку повного перериву цілісності судин частіше виявляли поєднання абсолютних і відносних симптомів, рідше – лише відносні симптоми. Це спостереження збігається із висновком Jaha et al. (2012), які порівнювали цивільні травми судин із великою кількістю вогнепальних поранень. Відомо, що вогнепальні uszkodження призводять до особливо виражених травм судин. Отже, Jaha et al. (2012) зауважили: гострі та вогнепальні травми порівняно з тупими частіше призводили до абсолютних симптомів ТА і кровотеч [17].

Розбіжності результатів регресійної моделі й частотного порівняння різних видів симптомів у хворих із частковим і повним переривом судин може свідчити про складність і багатокomпонентність травматичної патології та різноспрямований вплив на її перебіг, зокрема внаслідок факторів, що могли бути не враховані в моделі через ретроспективний дизайн дослідження. Крім того, у створену регресійну модель включили вікову категорію та інші предиктори (етіологія, механізм травми, топографія, вид патоморфологічних змін), що ширше оцінюють перебіг захворювання.

Привертає увагу, що у 20,0–48,3 % (95 % ДІ) хворих фізикальних методів обстеження було достатньо для встановлення клінічного діагнозу ТА й обрання методу лікування. Отже, незважаючи на постійне збільшення кількості та якості інструментальних засобів обстеження, фізикальні методи діагностики залишаються основним способом встановлення діагнозу ТА й ухвалення рішення про хірургічне втручання.

Висновки

1. Згідно з регресійною моделлю, на вид симптомів ТА впливає механізм травми, а не вік хворого, етіологія, топографія чи тип патоморфологічних змін у судинах. За результатами частотного аналізу, при повному перериванні цілісності судин частіше виявляли поєднання абсолютних і відносних симптомів, рідше – тільки відносні симптоми.

2. Поєднання кількох абсолютних і відносних симптомів визначили у 59,1 % дітей і 64,4 % дорослих, поєднання кількох відносних симптомів – у 20,45 % дітей і 22,6 % дорослих. У пацієнтів і дитячого, й дорослого віку майже не реєстрували випадки захворювання з одним відносним симптомом ТА.

3. Фізикальних методів обстеження достатньо для встановлення клінічного діагнозу ТА й обрання методу лікування у 20,0–48,3 % (95 % ДІ). Діагноз ТА встановлювали тільки на підставі фізикальних даних найчастіше хворим молодого дорослого віку (у 49,1 %), а найрідше – підліткам (у 12,0 %).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.01.2020
Після доопрацювання / Revised: 24.01.2020
Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2020

Відомості про автора:

Петров В. Ф., аспірант каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2205-5403](https://orcid.org/0000-0002-2205-5403)

Information about author:

Petrov V. F., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Петров В. Ф., аспирант каф. хирургии № 2, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- Rich's vascular trauma / eds. T. E. Rasmussen, N. R. M. Tai, N. M. Rich. 3rd ed. Elsevier. 2016. 368 p.
- Evans C., Chaplin T., Zelt D. Management of Major Vascular Injuries. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2018. Vol. 36. Issue 1. P. 181-202. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.08.013>
- Питання діагностики вогнепальних пошкоджень магістральних судин / Ю. В. Наралюк та ін. *Серце і судини*. 2015. № 1. С. 101-109.
- A proposed new system of coding and injury classification for arteries in the trunk and extremities / W. Chen et al. *Injury*. 2012. Vol. 43. Issue 9. P. 1539-1546. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.09.005>
- Quinn V. N. *Applying Psychology*. 3rd ed. McGraw-Hill Humanities: Singapore, New York. 1997. 546 p.
- Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях / В. Е. Милуков, Т. С. Жарикова. *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93. № 11. С. 5-11.
- Evaluation and Management of Peripheral Vascular Injury. Part 1. Western Trauma Association/Critical Decisions in Trauma / D. V. Feliciano et al. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2011. Vol. 70. Issue 6. P. 1551-1556. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31821b5bdd>
- Diagnostik und Management peripherer Gefäßverletzungen / D. Gumbel et al. *Der Unfallchirurg*. 2014. Vol. 117. Issue 5. P. 445-460. <https://doi.org/10.1007/s00113-014-2560-0>
- Modrall J. G., Weaver F. A., Yellin A. E. Diagnosis of vascular trauma. *Annals of vascular surgery*. 1995. Vol. 9. Issue 4. P. 415-421. <https://doi.org/10.1007/BF02139416>
- Accuracy of Physical Examination, Ankle-Brachial Index, and Ultrasonography in the Diagnosis of Arterial Injury in Patients With Penetrating Extremity Trauma: A Systematic Review and Meta-analysis / I. S. deSouza et al. *Academic Emergency Medicine*. 2017. Vol. 24. Issue 8. P. 994-1017. <https://doi.org/10.1111/acem.13227>
- Overutilization of Cross-Sectional Imaging in the Lower Extremity Trauma Setting / C. Protack et al. *International Journal of Angiology*. 2017. Vol. 27. Issue 1. P. 23-28. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612622>
- Prospective Evaluation of Multidetector Computed Tomography for Extremity Vascular Trauma / K. Inaba et al. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2011. Vol. 70. Issue 4. P. 808-815. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182118384>
- Pediatric Vascular Surgical Practice Patterns / P. C. Bonasso, M. S. Dassinger, M. R. Smeds, M. M. Moursi. *Annals of Vascular Surgery*. 2019. Vol. 54. P. 103-109.e8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.05.033>
- Ammar A. A. Peripheral Arterial Injuries in Pediatric Age Group. *Journal of Trauma and Injury*. 2016. Vol. 29. Issue 2. P. 37-42. <https://doi.org/10.20408/jti.2016.29.2.37>
- Management of lower extremity vascular injuries in pediatric trauma patients / J. D. Sciarretta et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014. Vol. 76. Issue 6. P. 1386-1389. <https://doi.org/10.1097/ta.000000000000225>
- Vascular Trauma Registry Analysis in Sulaimani Province of Southern Kurdistan / A. Baram, F. H. Kakamad, W. F. Shali, R. Sayed-Nouri. *Surgical Science*. 2015. Vol. 6. Issue 8. P. 369-375. <https://doi.org/10.4236/ss.2015.68054>
- A decade of civilian vascular trauma in Kosovo / L. Jaha et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2012. Vol. 7. Issue 1. P. 24. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-24>
- Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients. Epidemiologic evolution 1958 to 1987 / K. L. Mattox et al. *Annals of surgery*. 1989. Vol. 209. Issue 6. P. 698-707. <https://doi.org/10.1097/0000658-198906000-00007>
- Rasmussen, T. E., Tai, N. R. M., & Rich, N. M. (Eds.). (2016). *Rich's vascular trauma*. (3rd ed.). Elsevier.
- Evans, C., Chaplin, T., & Zelt, D. (2018). Management of Major Vascular Injuries. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 36(1), 181-202. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.08.013>
- Nahalyuk, Yu. V., Koval, B. M., Litvinova, N. Yu., Rogovsky, V. M., Tsema, Ye. V., & Mishalov, V. G. (2015). Pytannia diahnozyky vohnepalnykh poshkodzhenn mahistralnykh sudyn [The diagnosis of gunshot injuries of major vessels]. *Sertse i sudyny*, (1), 101-109. [in Ukrainian].
- Chen, W., Su, Y., Zhang, Q., Zhang, Y., Smith, W. R., Ma, L., Guo, M., Zheng, Z., Qin, D., & Liu, J. (2012). A proposed new system of coding and injury classification for arteries in the trunk and extremities. *Injury*, 43(9), 1539-1546. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.09.005>
- Quinn, V. N. (1997). *Applying Psychology*. (3rd ed.). McGraw-Hill Humanities.
- Milyukov, V. E., & Zharikova, T. S. (2015). Kriterii formirovaniya vozrastnykh grupp patsientov v meditsynskikh issledovaniyakh [Criteria for the formation of patients' age groups for medical research]. *Klinicheskaya meditsina*, 93(11), 5-11. [in Russian].
- Feliciano, D. V., Moore, F. A., Moore, E. E., West, M. A., Davis, J. W., Cocanour, C. S., Kozar, R. A., & McIntyre, R. C. (2011). Evaluation and Management of Peripheral Vascular Injury. Part 1. Western Trauma Association/Critical Decisions in Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70(6), 1551-1556. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31821b5bdd>
- Gumbel, D., Naundorf, M., Napp, M., Ekkernkamp, A., & Seifert, J. (2014). Diagnostik und Management peripherer Gefäßverletzungen. *Der Unfallchirurg*, 117(5), 445-460. <https://doi.org/10.1007/s00113-014-2560-0>
- Modrall, J. G., Weaver, F. A., & Yellin, A. E. (1995). Diagnosis of vascular trauma. *Annals of vascular surgery*, 9(4), 415-421. <https://doi.org/10.1007/BF02139416>
- deSouza, I. S., Benabbas, R., McKee, S., Zangbar, B., Jain, A., Paladino, L., Boudourakis, L., & Sinert, R. (2017). Accuracy of Physical Examination, Ankle-Brachial Index, and Ultrasonography in the Diagnosis of Arterial Injury in Patients With Penetrating Extremity Trauma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, 24(8), 994-1017. <https://doi.org/10.1111/acem.13227>
- Protack, C., Wengert, B., Jean, R., Liu, S., Mojibian, H., Sumpio, B., Dardik, A., Maung, A., & Erben, Y. (2017). Overutilization of Cross-Sectional Imaging in the Lower Extremity Trauma Setting. *International Journal of Angiology*, 27(1), 23-28. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612622>
- Inaba, K., Branco, B. C., Reddy, S., Park, J. J., Green, D., Plurad, D., Talving, P., Lam, L., & Demetriades, D. (2011). Prospective Evaluation of Multidetector Computed Tomography for Extremity Vascular Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70(4), 808-815. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182118384>
- Bonasso, P. C., Dassinger, M. S., Smeds, M. R., & Moursi, M. M. (2019). Pediatric Vascular Surgical Practice Patterns. *Annals of Vascular Surgery*, 54, 103-109.e8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.05.033>
- Ammar, A. A. (2016). Peripheral Arterial Injuries in Pediatric Age Group. *Journal of Trauma and Injury*, 29(2), 37-42. <https://doi.org/10.20408/jti.2016.29.2.37>
- Sciarretta, J. D., Macedo, F. I. B., Chung, E. L., Otero, C. A., Pizano, L. R., & Namias, N. (2014). Management of lower extremity vascular injuries in pediatric trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(6), 1386-1389. <https://doi.org/10.1097/ta.000000000000225>
- Baram, A., Kakamad, F. H., Shali, W. F., & Sayed-Nouri, R. (2015). Vascular Trauma Registry Analysis in Sulaimani Province of Southern Kurdistan. *Surgical Science*, 6(8), 369-375. <https://doi.org/10.4236/ss.2015.68054>
- Jaha, L., Andreevska, T., Rudari, H., Ademi, B., & Ismaili-Jaha, V. (2012). A decade of civilian vascular trauma in Kosovo. *World Journal of Emergency Surgery*, 7(1), Article 24. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-24>
- Mattox, K. L., Feliciano, D. V., Burch, J., Beall, A. C., Jr, Jordan, G. L., Jr, & De Bakey, M. E. (1989). Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients. Epidemiologic evolution 1958 to 1987. *Annals of surgery*, 209(6), 698-707. <https://doi.org/10.1097/0000658-198906000-00007>

References

Травматологічна допомога та спеціалізоване лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки в системі медичного забезпечення операції Об'єднаних сил

І. П. Хоменко ^{1,A}, І. А. Лурін ^{2,E}, С. О. Король ^{*2,B,D}, А. М. Галушка ^{1,C},
К. О. Гребенніков ^{3,F}

¹Головне військово-медичне управління, м. Київ, Україна, ²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна, ³Київська міська клінічна лікарня № 12, Україна

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

Вогнепальні переломи плечової кістки становлять 20,3–22,3 % серед усіх переломів кісток. Проблема вибору тактики лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки зумовлена зростанням їхньої тяжкості, збільшенням частоти ускладнень, що потребують тривалих реконструктивно-відновних операцій.

Мета роботи – покращити результати лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки шляхом застосування сучасних реконструктивно-відновних методик оперативних втручань на рівнях медичного забезпечення.

Матеріали та методи. Масив дослідження становили 110 поранених із вогнепальними переломами плечової кістки. За допомогою статистичного аналізу визначили клінічну ефективність упродовження реконструктивно-відновних оперативних втручань.

Результати. Травматологічну допомогу пораненим надавали за принципом контролю ушкоджень: зупинка зовнішньої кровотечі (33,6 %), знеболення, антибіотикотерапія, стабілізація перелому апаратом зовнішньої фіксації, протишокові заходи. Хірургічні обробки проводили після стабілізації стану поранених.

Спеціалізоване лікування полягало в диференційованому проведенні заміщення дефектів м'яких тканин, конверсії методу фіксації, заміщення дефектів кісток, відновлення нервів та функції сегмента. Досягнуто зниження розвитку контрактур плечового та ліктьового суглобів на 28,0 %, повільної консолідації – на 11,9 %, неврологічних розладів – на 14,9 % ($p_a < 0,05$). Зменшена кількість поранених, які були звільнені з лав Збройних Сил України за станом здоров'я, – на 10,3 %.

Висновки. Мінімізація термінів до початку реконструктивно-відновних втручань унаслідок скорочення рівнів медичного забезпечення є найважливішим аспектом у лікуванні поранених із вогнепальними переломами плечової кістки. При цьому відбувається покращення функціональних результатів, як-от: збільшення питомої ваги добрих – на 20,2 %, зменшення відносної кількості незадовільних – на 16,3 % ($p_a < 0,05$).

Ключові слова:

бойова травма кінцівок, вогнепальна рана, плечової кістки переломи, реконструктивно-відновні оперативні втручання, рівні медичного забезпечення.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 509-514

*E-mail: sergej.korol72@gmail.com

Trauma care and specialized treatment of injured patients with gunshot fractures of the humerus in the medical support system for Joint Forces Operation

I. P. Khomenko, I. A. Lurin, S. O. Korol, A. M. Halushka, K. O. Hrebennikov

Gunshot fractures of the humerus account for 20.3–22.3 % of all bone fractures. The problem of choosing the treatment tactics for the patients with gunshot fractures of the humerus is due to an the increase in their severity and increase in the frequency of complications requiring a lengthy reconstructive surgery.

The aim of the work is to improve the treatment results of wounded patients with gunshot fractures of the humerus through the use of modern reconstructive and surgical procedures at the levels of medical support.

Materials and methods. The study cohort consisted of 110 wounded patients with gunshot fractures of the humerus. Using statistical analysis, the clinical effectiveness of reconstructive surgery implementation was determined.

Results. Trauma care was provided to the patients according to the principle of damage control: stopping external bleeding (33.6 %), anesthesia, antibiotic therapy, stabilizing the fracture with an external fixation device, and performing anti-shock measures. Debridement was performed after stabilization of the patients.

Specialized treatment consisted of the differentiated soft-tissue defects replacement, the conversion of the fixation method, bone defects replacement, restoration of nerves and segment function. The incidence of shoulder and elbow contractures was reduced by 28.0 %, delayed consolidation – by 11.9 %, neurological disorders – by 14.9 % ($P_a < 0.05$). The number of wounded patients who were dismissed from the Ukrainian Armed Forces for health reasons was reduced by 10.3 %.

Conclusions. Minimizing the time until start of reconstructive surgeries by reducing the levels of medical support is an important aspect in the treatment of wounded patients with gunshot fractures of the humerus with an improvement in the functional results, namely: an increase in the frequency of good ones by 20.2 %, a decrease in the relative number of unsatisfactory ones by 16.3 % ($P_a < 0.05$).

Key words:

limb combat injury, gunshot wounds, humeral fractures, reconstructive surgery, medical support levels.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 509-514

Ключевые слова:

боевая травма конечностей, огнестрельная рана, плечевой кости переломы, реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства, уровни медицинского обеспечения.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 509-514

Травматологическая помощь и специализированное лечение раненых с огнестрельными переломами плечевой кости в системе медицинского обеспечения операции Объединенных сил

И. П. Хоменко, И. А. Лурин, С. А. Король, А. Н. Галушка, К. А. Гребенников

Огнестрельные переломы плечевой кости составляют 20,3–22,3 % среди всех переломов костей. Проблема выбора тактики лечения раненых с огнестрельными переломами плечевой кости обусловлена ростом их тяжести, увеличением частоты осложнений, требующих длительных реконструктивно-восстановительных операций.

Цель работы – улучшить результаты лечения раненых с огнестрельными переломами плечевой кости за счет применения современных реконструктивно-восстановительных методик оперативных вмешательств на уровнях медицинского обеспечения.

Материалы и методы. Массив исследования составили 110 раненых с огнестрельными переломами плечевой кости. С помощью статистического анализа проведено определение клинической эффективности внедрения реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств.

Результаты. Травматологическую помощь раненым оказывали по принципу контроля повреждений: остановка наружного кровотечения (33,6 %), обезболивание, антибиотикотерапия, стабилизация перелома аппаратом внешней фиксации, противошоковые мероприятия. Хирургические обработки проводили после стабилизации состояния раненых.

Специализированное лечение заключалось в дифференцированном проведении замещения дефектов мягких тканей, конверсии метода фиксации, замещения дефектов костей, восстановления нервов и функции сегмента. Частота развития контрактур плечевого и локтевого суставов снижена на 28,0 %, замедленной консолидации – на 11,9 %, неврологических расстройств – на 14,9 % ($p_a < 0,05$). Уменьшено количество раненых, которые были уволены из рядов Вооруженных Сил Украины по состоянию здоровья, – на 10,3 %.

Выводы. Минимизация сроков начала реконструктивно-восстановительных вмешательств за счет сокращения уровней медицинского обеспечения является важнейшим аспектом в лечении раненых с огнестрельными переломами плечевой кости. При этом происходит улучшение функциональных результатов, а именно: увеличение частоты хороших – на 20,2 %, уменьшение относительного количества неудовлетворительных – на 16,3 % ($p_a < 0,05$).

Актуальність теми зумовлена продовженням бойових дій на Сході України. Згідно з даними антитерористичної операції/операції Об'єднаних сил (АТО/ООС), у структурі бойової травми кінцівок поранення плеча становлять 16,9 %, із них переломи плечової кістки – в 9,5 % випадків, відриві кінцівок на рівні плеча – в 0,5 % [1,2]. Вогнепальні переломи плечової кістки становлять 20,3–22,3 % серед усіх переломів кісток. Ізольовані переломи плечової кістки були у 37,2 % випадків, множинні – у 28,2 %, поєднані – у 34,6 %. Вогнепальні переломи плечової кістки супроводжувалися травматичним шоком у 2,5 % поранених [3–5]. Проблема вибору тактики лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки зумовлена тенденцією, що склалася внаслідок сучасних бойових травм, пов'язаною зі зростанням частоти та тяжкості ускладнень, що потребують тривалих реконструктивно-відновних операцій.

Незважаючи на комплексне лікування вогнепальних переломів плечової кістки, гнійні ускладнення виникають у 38,4–60,1 % поранених, із дальшим розвитком остеомієліту – в 33,1–38,2 % [6–8]. Поранення плечової артерії виявили в 11,1 %. Відновлення прохідності судини або її перев'язка призводять до ампутації кінцівки у 54,5–72,5 % [9,10]. Така категорія поранених належить до групи підвищеного ризику несприятливого наслідку у зв'язку з високою частотою незадовільних анатомо-функціональних результатів лікування.

Мета роботи

Покращити результати лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки шляхом застосування сучасних реконструктивно-відновних методик

оперативних утручань на рівнях медичного забезпечення при проведенні операції Об'єднаних сил.

Матеріали і методи дослідження

Масив дослідження становили 110 поранених із вогнепальними переломами плечової кістки, які отримали ушкодження у 2014–2018 рр. при проведенні АТО/ООС. Середній вік поранених – $32,43 \pm 3,22$ року. Поранених поділили на 2 групи порівняння. Групу 1 становили 57 (51,8 %) поранених із переломами плечової кістки, яким провели диференційоване хірургічне лікування із застосуванням сучасних реконструктивно-відновних методик оперативних утручань на рівнях медичного забезпечення; групу 2 – 53 (48,2 %) поранених, в яких апарат зовнішньої фіксації був остаточною методом лікування, використовували прості реконструктивно-відновні методики.

Під час лікування вогнепальних переломів плечової кістки урахували тип перелому за класифікацією R. B. Gustillo, J. T. Anderson (1984) [11]. Переломи I ступеня були у 26 поранених (23,6 %), II – у 52 (47,3 %) і III ступеня – у 32 (29,1 %). Складність перелому визначали за класифікацією АО: прості переломи типу А спостерігали в 19 поранених (17,3 %), уламкові типу В – у 36 (32,7 %), багатоуламкові та сегментарні переломи типу С – у 55 (50,0 %).

Переважає більшість переломів плечової кістки знаходилась на рівні середньої третини (49,1 %). Друге рангове число належало локалізації у верхній третині (38,2 %), третє – в нижній (12,7 %).

Згідно з класифікацією, що розроблена колективом Української військово-медичної академії [1], ізольовані

переломи плечової кістки спостерігали у 41 (37,3 %) пораненого, множинні – у 31 (28,2 %), поєднані – у 38 (34,5 %).

Групи порівняння не відрізнялись за віком, статтю, травмогенезом, клінічно-нозологічною структурою, тяжкістю та характером вогнепальних переломів плечової кістки ($p_a > 0,05$), масив дослідження був репрезентативним.

Для визначення можливості виконання конверсії остеосинтезу переломів плечової кістки визначали загальні маркери запалення:

- абсолютну кількість лейкоцитів (норма – $4-9 \times 10^9$ /л);
- відносну кількість паличкоядерних нейтрофілів (норма – 1–6 %);
- швидкість осідання еритроцитів (норма – до 10 мм/год);
- С-реактивний білок (норма – <5 мг/л);
- церулоплазмін (норма – 300–580 мг/л);
- альбумін-глобуліновий коефіцієнт (норма – 1,5–2,3).

Ультразвукова доплерографія судин верхньої кінцівки з застосуванням лінійного датчика з частотою 3,5–7,5 МГц виконана в поранених із вогнепальними переломами плечової кістки для своєчасного виявлення пошкодження та тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді на апараті «Logiq 500» фірми «General Electric», глибину сканування, посилення ехо-сигналу підбирали індивідуально та зберігали незмінними протягом усього дослідження.

Проаналізували ускладнення, характер зрощення перелому плечової кістки, частоту розвитку контрактур, функціональні результати. Статистичний аналіз інформації, що отримали під час дослідження, провели, використавши пакет прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати

Системний підхід до відновлення та отримання анатомо-функціонального результату базувався на принципі покрокової травматологічної допомоги – від простого до складнішого.

На першому рівні медичного забезпечення всім пораненим здійснили внутрішньом'язове введення ненаркотичних і наркотичних анальгетиків, транспортну іммобілізацію підручними засобами та табельними шинами, накладання асептичної пов'язки, інфузійну та антибіотикотерапію. Тимчасову зупинку кровотечі за допомогою джгута виконали у 33,6 % випадків.

На другому рівні медичного забезпечення виконали первинну хірургічну обробку з подальшою стабілізацією переломів апаратом зовнішньої фіксації. Фасціотомія проведена в 42 (73,7 %) поранених у групі 1 та у 29 (54,7 %) – у групі 2. Аутовенозного протезування плечової артерії потребували 6 (5,5 %) поранених.

На третьому рівні медичного забезпечення повторну хірургічну обробку виконали в 44 поранених (77,2 %) у групі 1 та у 32 (60,4 %) – у групі 2. Для очищення та зменшення площі рани використовували вакуум-терапію при постійному режимі аспірації з величиною негативного тиску в порожнині рани (-125 мм рт. ст.). Під час

вакуум-терапії оцінювали об'єм ранового виділення по дренажах та інтенсивність його надходження, клінічний перебіг загоєння, лабораторні показники. Перевагою застосування вакуум-терапії у групі 1 за період стаціонарного лікування було зменшення частоти повторних хірургічних обробок під загальним знеболенням – від 3 до 5 (в середньому – $4,1 \pm 0,1$ перев'язки). У групі 2 хірургічні обробки проводили вчетверо частіше – від 11 до 25 під загальним знеболенням (у середньому – $16,7 \pm 0,9$ перев'язки).

На четвертому рівні медичного забезпечення поранені з вогнепальними переломами плечової кістки потребували реконструктивно-відновного лікування, що включало розв'язання проблемних питань: заміщення дефектів м'яких тканин, конверсії методу остеосинтезу або додаткової стабілізації апаратом зовнішньої фіксації (АЗФ), заміщення дефектів кісток, відновлення нервів і функції кінцівки.

У групі 1 вибір виду реконструктивно-відновного операційного втручання проводили за принципом «реконструктивної драбини» – від простого до складнішого, залежно від розміру та локалізації дефекту. На етапі повторних хірургічних обробок у низці випадків виникала можливість накладання первинно відтермінованих або вторинних швів на рану. Інколи попередньо застосували вакуум-терапію, що поліпшувало репаративні процеси в рані та пришвидшувало терміни накладання швів. У разі неможливості закриття рани зазначеним методом у групі 1 застосовували різні види пластик:

- пластику розщепленим, повношаровим шкірним клаптом виконано у 13 (24,5 %) поранених;
- пластику ротаційним шкірно-фасціальним клаптом на перфорантних судинах – у 18 (31,6 %) випадках;
- вільну пластику та невільну (транспозицію) васкуляризованим шкірно-м'язовим або м'язовим клаптом на ніжці;
- пластику комплексом тканин із васкуляризованою кісткою на судинній ніжці – в 1 (1,8 %) хворого.

На четвертому рівні медичного забезпечення у групі 1 розв'язання питання щодо конверсії методу остеосинтезу залежало від тяжкості поліструктурних пошкоджень. Показаннями для конверсії остеосинтезу були переломи плечової кістки з дефектами кісткової тканини при умові загоєння рани та за відсутності місцевих і загальних ознак запалення для раннього відновлення функції кінцівки. Протипоказання: тяжкий загальний стан пораненого, супутні пошкодження судинно-нервових пучків, поширені дефекти м'яких тканин, гнійні ускладнення в ділянці рани та наявність загальних ознак запалення.

Показниками стабілізації стану поранених, коли їхньому життю нічого не загрожувало та спостерігалась компенсація функції життєво важливих органів, були ударний індекс серця – понад 50 мл/м², серцевий індекс – понад 5 л/хв/м², частота скорочень серця – менше ніж 90/хв, систолічний артеріальний тиск – понад 100 мм рт. ст. Показники можливості проведення конверсії остеосинтезу: нормальні значення маркерів загального запалення або статистично незначуще підвищення величини половини із них ($p_a > 0,05$). При значенні С-реактивного білка від 10 до 20 мг/л, або при помірному підвищенні всіх маркерів використовували стрижні з антибактеріальним покриттям.

Таблиця 1. Характеристика ускладнень у групах порівняння

Характеристика ускладнень	Питома вага, %		Достовірність, P_c
	Група 1 (n = 51)	Група 2 (n = 45)	
Контрактури	9,8	37,8	<0,01
Нагноєння післяопераційної рани	7,8	11,1	>0,05
Остеомієліт	7,8	6,7	>0,05
Повільна консолидація та хибний суглоб	5,9	17,8	<0,05
Неврологічні розлади	11,8	26,7	<0,05
Повторні переломи	3,9	11,1	<0,05

За наявності ознак запалення в місцях уведення стрижнів апарат зовнішньої фіксації демонтували та накладали гіпсову пов'язку до загоєння ран.

У групі 1 у 10 (17,5 %) поранених як фіксатори для конверсії використали пластини з кутовою стабільністю. Показаннями для конверсії остеосинтезу на пластину були незадовільне з'єднання уламків і функція кінцівки, кутове зміщення основних уламків за суглобовою поверхнею, під час внутрішньосуглобових переломів наявність первинного дефекту кісткової тканини, уповільнена консолидація та формування хибного суглоба, необхідність ревізії пошкодженого променевого нерва.

Перевагу віддавали малоінвазивному остеосинтезу з двох малих розтинів без оголення зони перелому, збереженню кровообігу в окісті, стабільній фіксації уламків. Під час виконання операції формували канал під шкірно-м'язовим клаптом без використання додаткового інструментарію, попередньо фіксували пластину по центру кістки перед введенням гвинтів, виконували інтрафрагментарну компресію, відновлювали функцію кінцівки.

Конверсію остеосинтезу на блокований стрижень виконали у 4 (7,0 %) поранених. Операцію виконували під контролем якості проведення закритої репозиції уламків за допомогою електронного оптичного перетворювача. Стрижень та блокувальні гвинти вводили із крапкових розтинів. Рання остаточна фіксація перелому сприяла повному відновленню функції кінцівки.

Конверсію остеосинтезу на спонгіозні гвинти виконано на четвертому рівні медичного забезпечення у 2 (3,5 %) поранених при переломах зовнішнього виростка плечової кістки.

Під час виконання конверсії апарата на пластину за наявності дефектів кісткової тканини використовували сучасні регенераторні технології: плазму, що збагачена тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP), фібриновий герметик (fibrin sealant), фібрин, збагачений тромбоцитами (platelet rich fibrin – PRF), концентрований аспірат кісткового мозку.

На основі вивчення та аналізу клінічних матеріалів встановили, що дефекти кісткової тканини спостерігали у 15 (26,3 %) поранених із вогнепальними переломами плечової кістки.

Залежно від розміру кісткового дефекту у групі 1 хірургічна тактика була такою:

– при дефекті до 1 см – пластика аутоспонгіозною кістковою тканиною – у 9 (15,8 %) поранених;

– від 1,5 до 6 см – варіанти: вільним кортикально-губчастим або губчастим аутотрансплантатами, кісткова пластика двома зустрічними (за Капланом) або одним ковзним трансплантатами; у випадках із великими дефектами судин і нервів доцільний варіант

остеосинтезу з укороченням сегмента верхньої кінцівки – у 5 поранених (8,8 %);

– при дефекті понад 6 см варіанти: васкуляризованим кістковим аутотрансплантатом, моно- та білокальний компресійно-дистракційний позавогнещевий остеосинтез за допомогою апаратів Ілізарова та Костюка, цементний спейсер (за показаннями) з подальшим ендопротезуванням або аутокістковою пластикою.

У разі, коли пошкоджений нерв знаходився в зоні проведення повторних хірургічних обробок, остеосинтезу чи заміщення дефектів м'яких тканин, дотримувались такої тактики: проводили його ревізію та шов або аутопластику одночасно з відновленням інших травмованих структур, остеосинтезом плечової кістки та усуненням дефектів тканин. У разі дефекту м'яких тканин перевага надавалася ротаційним шкірно-фасціальним клаптям на перфорантних судинах, вільним і невільним васкуляризованим шкірно-м'язовим або м'язовим клаптям на ніжці, що створюють сприятливі умови для відновлення пошкодженого нерва. Якщо при хірургічній обробці нерв у рані не візуалізувався, то з дальшою тактикою визначались за результатами клінічного, неврологічного обстеження та електроміографії в термін до 3–4 місяців.

Рівень ускладнень та функціональні результати проаналізували в 96 поранених із вогнепальними переломами плечової кістки (табл. 1).

Питома вага контрактур плечового та ліктьового суглобів переважала у групі 2 на 28,0 % ($p_a < 0,01$) у зв'язку з тривалішою іммобілізацією в гіпсовій пов'язці, з накладанням апарата зовнішньої фіксації з замиканням суглоба, з своєчасно нерозпізнаним компартмент-синдромом. Частота розвитку гнійних ускладнень у групах порівняння вірогідно не відрізнялась ($p_a > 0,05$), це свідчить про необґрунтовану обережність, що пов'язана з ризиком розвитку нагноєнь після конверсії стрижневого апарата зовнішньої фіксації на внутрішній остеосинтез. У зв'язку з невикористанням сучасних методик стимуляції остеогенезу у групі 2 був вищим рівень повільної консолидації з дальшим розвитком хибних суглобів на 11,9 % ($p_a < 0,05$). Пізня діагностика та відновлення нервів призводили до збільшення рівня неврологічних розладів у групі 2 на 14,9 % ($p_a < 0,05$). Частота повторних переломів у групі 2 була більшою на 7,2 % внаслідок демонтажу апарата зовнішньої фіксації при неконсолідованому переломі плечової кістки ($p_a < 0,05$).

Функціональні результати спеціалізованого лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки дослідили в 96 поранених бійців за методикою Матиса–Любошица–Шварцберга (1980–1985 рр.) у модифікації Шевцова (1995 р.). У групі 1 добрі функціональні результати спостерігали у 33 (64,7 %) поранених, задовільні – у 15 (29,4 %), незадовільні – у 3 (5,9 %). У групі 2 добрі функціональні результати визначені у 20 (44,5 %) поранених, задовільні – в 15 (33,3 %), незадовільні – в 10 (22,2 %).

Отже, встановили: застосування сучасних реконструктивно-відновних методик оперативних утручань на рівнях медичного забезпечення в поранених із вогнепальними переломами плечової кістки призводить до збільшення добрих функціональних результатів з 44,5 % до 64,7 % та зменшує відносну кількість незадовільних із 22,2 % до 5,9 % випадків ($p_a < 0,05$).

Обговорення

Дослідження підтвердили результати науковців [9, 10], які вважають, що відновлення пошкоджень плечової артерії необхідно виконувати на другому рівні медичного забезпечення. Методом вибору є накладання судинного шва або аутовенозного протезування якомога раніше після поранення, до розвитку декомпенсованої ішемії кінцівки, одразу після стабілізації перелому плечової кістки в апараті зовнішньої фіксації. Відновлення кровоплини по плечовій артерії методом тимчасового шунтування на другому рівні з подальшою корекцією на четвертому рівні у спеціалізованому стаціонарі, як вважають автори [8], підвищує ризик розвитку артеріального тромбозу та рецидиву кровотечі.

За нашими даними, профілактична фасціотомія є невіддільною частиною первинних та повторних хірургічних обробок, її об'єм має бути розширеним при пошкодженнях судин і при багатоуламкових переломах плечової кістки, особливо при внутрішньосуглобовому їх характері, що підтвердило висновки робіт [7, 12].

Дослідження, що здійснили, підтвердили результати науковців [13], які вважають, що конверсія методу остеосинтезу переломів плечової кістки не призводить до збільшення гнійних ускладнень і сприяє відновленню повної функції верхньої кінцівки в більшості поранених. На відміну від попередніх результатів досліджень [12], конверсію остеосинтезу проводили диференційовано з урахуванням тяжкості стану поранених, загальних і місцевих маркерів запалення, що призводило до збільшення добрих функціональних результатів на 20,2 % та зменшення відносної кількості незадовільних на 16,3 %. Водночас результати дослідження не відповідають даним дослідників [14], на думку яких конверсію методу необхідно проводити тільки в деяких випадках або взагалі не проводити у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку гнійних ускладнень у поранених із вогнепальними переломами довгих кісток.

Наші дослідження підтвердили результати [5, 9] про необхідність раннього відновлення пошкоджень нервів методом шва або аутопластики під час повторних хірургічних обробок, остеосинтезу чи заміщення дефектів м'яких тканин. У разі дефекту м'яких тканин перевага надавалася ротаційним шкірно-фасціальним клаптям на перфорантних судинах, вільним та невільним васкуляризованим шкірно-м'язовим або м'язовим клаптям на ніжці, що створюють сприятливі умови для відновлення пошкодженого нерва.

Наші дослідження стали основою для удосконалення системи надання травматологічної допомоги пораненим на рівнях медичного забезпечення, що дало можливість зменшити рівень місцевих ускладнень з 63,7 % до 39,2 % ($p_a < 0,05$).

Висновки

1. Обґрунтована концепція тактики хірургічного лікування поранених із вогнепальними переломами плечової кістки, основою якої є можливість одночасної реалізації декількох проблемних питань: заміщення дефектів м'яких тканин, заміни методу фіксації перелому або додаткової стабілізації апаратом зовнішньої

фіксації, заміщення дефектів кісток, відновлення нервів і функції сегмента.

2. Ключовим моментом у лікуванні поранених із вогнепальними багатоуламковими переломами плечової кістки є адекватне заміщення м'якотканинних дефектів, що відкриває можливість для дальших реконструкцій. Заміщення кісткових дефектів потребує диференційованої тактики залежно від їхніх розмірів і супутніх дефектів м'яких тканин; можливий спектр від аутоспонгіозної кісткової пластики до вільної мікрохірургічної пересадки малоомілкового шкірно-кісткового трансплантату на судинній ніжці.

3. Мінімізація термінів до початку реконструктивно-відновних утручань шляхом скорочення рівнів медичного забезпечення – найважливіший аспект у лікуванні поранених із вогнепальними переломами плечової кістки. При цьому відбувається поліпшення функціональних результатів: збільшення питомої ваги добрих із 44,5 % до 64,7 %, зменшення відносної кількості незадовільних з 22,2 % до 5,9 % та кількості поранених, які звільнені з лав Збройних Сил України за станом здоров'я, – з 22,7 % до 12,4 % ($p_a < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні диференційованої тактики надання травматологічної допомоги пораненим із вогнепальними ушкодженнями кінцівок на підставі оцінювання тяжкості травми та прогнозування розвитку місцевих і загальних ускладнень травматичної хвороби.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 17.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.01.2020

Відомості про авторів:

Хоменко І. П., член-кореспондент НАМН України, генерал-майор медичної служби, д-р мед. наук, професор, начальник, Головне військово-медичне управління Міністерства оборони України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8199-5083](https://orcid.org/0000-0002-8199-5083)

Лурін І. А., член-кореспондент НАМН України, генерал-майор медичної служби, д-р мед. наук, професор каф. військової хірургії, Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6280-1725](https://orcid.org/0000-0001-6280-1725)

Король С. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. військової хірургії, полковник медичної служби, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1036-0355](https://orcid.org/0000-0002-1036-0355)

Галушка А. М., д-р мед. наук, професор, полковник медичної служби, перший заступник начальника, Головне військово-медичне управління Міністерства оборони України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3530-0946](https://orcid.org/0000-0003-3530-0946)

Гребенніков К. О., ординатор, Київський міський ортопедичний центр, Київська міська клінічна лікарня № 12, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2595-8218](https://orcid.org/0000-0003-2595-8218)

Information about authors:

Khomenko I. P., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Major-General of the Medical Service, Chief, Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv.

Lurin I. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Major-General of the Medical Service, Kyiv.

Korol S. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Military Surgery, Colonel of Medical Service, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Halushka A. M., MD, PhD, DSc, Professor, Colonel of Medical Service, First Deputy Chief, Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv.

Hrebennikov K. O., MD, Resident, Kyiv City Orthopedic Center, Kyiv City Clinical Hospital No. 12, Ukraine.

Сведения об авторах:

Хоменко И. П., член-корреспондент НАМН Украины, генерал-майор медицинской службы, д-р мед. наук, профессор, начальник, Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Украины, г. Киев.

Лурин И. А., член-корреспондент НАМН Украины, генерал-майор медицинской службы, д-р мед. наук, профессор каф. военной хирургии, Украинская военно-медицинская академия Министерства обороны Украины, г. Киев.

Король С. О., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. военной хирургии, полковник медицинской службы, Украинская военно-медицинская академия Министерства обороны Украины, г. Киев.

Галушка А. М., д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, первый заместитель начальника, Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Украины, г. Киев.

Гребеников К. О., ординатор, Киевский городской ортопедический центр, Киевская городская клиническая больница № 12, Украина.

Список літератури

- [1] Военно-польова хірургія / за ред. Я. Л. Заруцького, В. Я. Білого. Київ : Фенікс, 2018. 552 с.
- [2] Настанова з медичного забезпечення Збройних Сил України на особливий період / за ред. І. П. Хоменка. Київ : «Видавництво Людмила», 2019. 192 с.
- [3] Gunshot Wounds to the Upper Extremity / R. Omid, M. A. Stone, C. G. Zalavras, G. S. Marecek. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019. Vol. 27. Issue 7. P. e301-e310. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00676>
- [4] Update zu Schussverletzungen der Extremitäten / F. von Lübken et al. *Der Unfallchirurg*. 2018. Vol. 121. Issue 1. P. 59-72. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0449-4>
- [5] Predictors of Nerve Injury After Gunshot Wounds to the Upper Extremity / W. C. Pannell et al. *Hand (New York, N.Y.)*. 2017. Vol. 12. Issue 5. P. 501-506. <https://doi.org/10.1177/1558944716675294>
- [6] Resurfacing shoulder hemi arthroplasty in ballistic injuries. A case report / K. Amri et al. *International journal of surgery case reports*. 2019. Vol. 65. P. 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.10.027>
- [7] The Correlation Between the OTA/AO Classification System and Compartment Syndrome in Both Bone Forearm Fractures / T. S. Auld et al. *Journal of orthopaedic trauma*. 2017. Vol. 31. Issue 11. P. 606-609. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001020>
- [8] Malunion of Long-Bone Fractures in a Conflict Zone in the Democratic Republic of Congo / G. Bauhahn et al. *World journal of surgery*. 2017. Vol. 41. Issue 9. P. 2200-2206. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4008-5>
- [9] Rates of neurovascular injury, compartment syndrome, and early infection in operatively treated civilian ballistic forearm fractures / S. K. Mehta et al. *Injury*. 2018. Vol. 49. Issue 12. P. 2244-2247. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.10.009>
- [10] Epidemiology of Upper Extremity Vascular Injury in Contemporary Combat / M. Vuoncino et al. *Annals of vascular surgery*. 2020. Vol. 62. P. 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.04.014>
- [11] Gustilo R. B., Mendoza R. M., Williams D. N. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *The Journal of trauma*. 1984. Vol. 24. Issue 8. P. 742-746. <https://doi.org/10.1097/00005373-198408000-00009>
- [12] Kholeif A., Elnahal W., Gobba M. The orthopaedic experience of Kasr Al Ainy Hospitals in the Egyptian revolution. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2016. Vol. 42. Issue 1. P. 97-100. <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0501-4>






[13] Treating fractures in upper limb gunshot injuries: The Cape Town experience / E. Engelmann et al. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research*. 2019. Vol. 105. Issue 3. P. 517-522. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.11.002>

[14] Variation in treatment of low energy gunshot injuries – A survey of OTA members / M. P. Nguyen et al. *Injury*. 2018. Vol. 49. Issue 3. P. 570-574. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.027>

References

- [1] Zarutskyi, Ya. L., & Bilyi, V. Ya. (Eds.). (2018). *Voienno-poliova khirurgiia [Military field surgery]*. Feniks. [in Ukrainian].
- [2] Khomenko, I. P. (Ed.). (2019). *Nastanova z medychnoho zabezpechennia Zbroinykh Syl Ukrainy na osoblyvyi period [Guidelines for medical support of the Armed Forces of Ukraine for a special period]*. Vydavnytstvo Liudmyla. [in Ukrainian].
- [3] Omid, R., Stone, M. A., Zalavras, C. G., & Marecek, G. S. (2019). Gunshot Wounds to the Upper Extremity. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 27(7), e301-e310. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00676>
- [4] von Lübken, F., Achatz, G., Friemert, B., Mauser, M., Franke, A., Kollig, E., Bieler, D., & AG Einsatz-, Katastrophen- und Taktische Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (2018). Update zu Schussverletzungen der Extremitäten. *Der Unfallchirurg*, 121(1), 59-72. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0449-4>
- [5] Pannell, W. C., Heckmann, N., Alluri, R. K., Sivasundaram, L., Stevanovic, M., & Ghiassi, A. (2017). Predictors of Nerve Injury After Gunshot Wounds to the Upper Extremity. *Hand (New York, N. Y.)*, 12(5), 501-506. <https://doi.org/10.1177/1558944716675294>
- [6] Amri, K., Chefi, M. A., Znaoui, T., Rafrafi, A., Saadi, S., & Nouisri, L. (2019). Resurfacing shoulder hemi arthroplasty in ballistic injuries. A case report. *International journal of surgery case reports*, 65, 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.10.027>
- [7] Auld, T. S., Hwang, J. S., Stekas, N., Gibson, P. D., Sirkin, M. S., Reilly, M. C., & Adams, M. R. (2017). The Correlation Between the OTA/AO Classification System and Compartment Syndrome in Both Bone Forearm Fractures. *Journal of orthopaedic trauma*, 31(11), 606-609. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001020>
- [8] Bauhahn, G., Veen, H., Hoencamp, R., Olim, N., & Tan, E. (2017). Malunion of Long-Bone Fractures in a Conflict Zone in the Democratic Republic of Congo. *World journal of surgery*, 41(9), 2200-2206. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4008-5>
- [9] Mehta, S. K., Dale, W. W., Dedwylder, M. D., Bergin, P. F., & Spittler, C. A. (2018). Rates of neurovascular injury, compartment syndrome, and early infection in operatively treated civilian ballistic forearm fractures. *Injury*, 49(12), 2244-2247. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.10.009>
- [10] Vuoncino, M., Soo Hoo, A. J., Patel, J. A., White, P. W., Rasmussen, T. E., & White, J. M. (2020). Epidemiology of Upper Extremity Vascular Injury in Contemporary Combat. *Annals of vascular surgery*, 62, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.04.014>
- [11] Gustilo, R. B., Mendoza, R. M., & Williams, D. N. (1984). Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *The Journal of trauma*, 24(8), 742-746. <https://doi.org/10.1097/00005373-198408000-00009>
- [12] Kholeif, A., Elnahal, W., & Gobba, M. (2016). The orthopaedic experience of Kasr Al Ainy Hospitals in the Egyptian revolution. *European journal of trauma and emergency surgery*, 42(1), 97-100. <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0501-4>
- [13] Engelmann, E., Roche, S., Maqungo, S., Naude, D., & Held, M. (2019). Treating fractures in upper limb gunshot injuries: The Cape Town experience. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research*, 105(3), 517-522. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.11.002>
- [14] Nguyen, M. P., Como, J. J., Golob, J. F., Jr, Reich, M. S., & Vallier, H. A. (2018). Variation in treatment of low energy gunshot injuries – A survey of OTA members. *Injury*, 49(3), 570-574. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.027>

Цитокиновий статус у хворих на сепсис

С. Д. Шаповал ^{*A,F}, І. Л. Савон ^{C,E}, О. В. Трибушний ^B, О. О. Максимова ^D,
М. М. Софілканич ^B

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

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

Цитокіни – це подібні до гормонів специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Поява та вивільнення цитокинів відбувається короткочасно та чітко регулюється. Загалом їхню діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами й системами, регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів. Розвиток імунодепресії властивий хворим на сепсис, коли недостатність імунітету може прогресувати в імунопараліч. Цитокіни викликають ефекти, що подібні до проявів гострих і хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають властивість викликати запалення (прозапальні) та запобігати розвитку запального процесу (протизапальні).

Мета роботи – з'ясувати динаміку змін найважливіших цитокинів у хворих на сепсис, причиною якого є синдром діабетичної стопи.

Матеріали та методи. Обстежили в динаміці 146 хворих на сепсис, які перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя у період 2006–2019 рр. За формами захворювання пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 104 (71,2 %) хворі на сепсис, 2 група – 42 (28,8 %) пацієнти з септичним шоком (СШ). Середній вік пацієнтів – $62,8 \pm 3,4$ року, а тривалість цукрового діабету (2 типу) – $12,3 \pm 3,4$ року. Групи репрезентативні за статеву та віковою ознаками, супутньою патологією. Дослідження проводили в динаміці: під час госпіталізації в стаціонар, на 7–8, 12–16 добу післяопераційного періоду.

Результати. Причиною захворювання на сепсис, як правило, були «вологі» гангрені нижніх кінцівок. Їх спостерігали у 84,6 % випадків (88 пацієнтів). В інших 15,4 % (16 хворих) пусковим моментом розвитку ускладнень були флегмони та поширений остеомієліт стопи. Причиною сепсису у хворих із СШ у 100 % випадків були «вологі» гангрені кінцівок. Післяопераційна летальність у хворих на сепсис становила 18,3 %, а в пацієнтів із СШ – 70,8 %.

Встановили, що динаміка змін вмісту цитокинів у сироватці крові свідчить про дисбаланс цих показників, який залежить від тяжкості запального процесу. Співвідношення між ними – важливий момент у регуляції та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг хвороби та її наслідки.

Висновки. Визначення цитокинового статусу має важливе прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокинів, їхнє співвідношення у хворих на сепсис і СШ показує інтенсивність альтеративно-деструктивних і регенеративно-відновлювальних процесів, динаміку та прогресування захворювання.

Ключові слова:

сепсис, септичний шок, летальність, цитокіни.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 515-519

*E-mail:
shapoval.s.d@gmail.com

Cytokine status in patients with sepsis

S. D. Shapoval, I. L. Savon, O. V. Trybushnyi, O. O. Maksymova, M. M. Sofilkanych

Cytokines are specific proteins that are produced by lymphocytes. Cytokine production and release occurs rapidly and is rigorously controlled. Their activity is characterized by ensuring the interaction between cells and systems, regulation of inflammatory reactions and responsible for the development of autoimmune processes. Patients with sepsis develop immunosuppression, when immune deficiency can progress to immunoparalysis. Cytokines cause effects similar to manifestations of acute and chronic infectious diseases having an ability to cause inflammation (pro-inflammatory) or inhibit the inflammatory process development (anti-inflammatory).

The aim of the work is to find out the dynamics of changes in the most important cytokines in patients with sepsis caused by diabetic foot syndrome.

Materials and methods. A total of 146 patients with sepsis who received treatment in the Zaporizhzhia Purulent-Septic Center with diabetic foot beds between 2006 and 2019 were examined and followed up. Patients were distributed according to the forms of the disease: group 1 – 104 (71.2 %) patients with sepsis, group 2 – 42 (28.8 %) patients with septic shock. The average age of the patients was 62.8 ± 3.4 years, and the duration of type 2 diabetes mellitus was 12.3 ± 3.4 years. The groups were representative in terms of sex, age and concomitant pathology. The studies were conducted in dynamics: upon admission, on the 7–8th and 12–16th days of the postoperative period.

Results. The disease in sepsis patients was caused by wet gangrene of the lower extremities which occurred in 84.6 % of cases (88 patients). In 16 patients (15.4 %), the complications were caused by foot phlegmon and extended osteomyelitis. The cause of sepsis in patients with septic shock was wet gangrene of the extremities in 100 % of cases. Postoperative mortality in sepsis patients was 18.3%, and in patients with septic shock – 70.8 %.

The dynamics of changes in serum cytokines has been found to be indicative of these indicators imbalance which depends on the inflammatory process severity. The balance between cytokines is an important point in the regulation of inflammatory process onset and development. The course of the disease and its outcomes depend on this balance.

Key words:

sepsis, septic shock, mortality, cytokine.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 515-519

Conclusions. Determining the cytokine status is of great prognostic value because the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, their ratio in patients with sepsis and septic shock reflects the intensity of alterative-destructive and regenerative-restorative processes as well as the dynamics and progression of the disease.

Ключевые слова:

сепсис, септический шок, летальность, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 515-519

Цитокиновый статус у больных сепсисом

С. Д. Шаповал, И. А. Савон, О. В. Трибушной, О. О. Максимова, М. М. Софилканич

Цитокины – это подобные гормонам специфические белки, основная масса которых продуцируется лимфоцитами. Образование и выделение цитокинов происходит кратковременно и четко регулируется. В целом их деятельность можно охарактеризовать как обеспечение взаимодействия между клетками и системами, регуляцию воспалительных реакций и участие в развитии аутоиммунных процессов. Развитие иммунодепрессии характерно для больных сепсисом, когда недостаточность иммунитета может прогрессировать в иммунопаралич. Цитокины вызывают эффекты, подобные проявлениям острых и хронических инфекционных заболеваний, а по своей сущности имеют способность вызывать воспаление (провоспалительные) и препятствовать развитию воспалительного процесса (противовоспалительные).

Цель работы – выяснить динамику изменений наиболее важных цитокинов у больных сепсисом, причиной которого является синдром диабетической стопы.

Материалы и методы. Обследованы в динамике 146 больных сепсисом, которые находились на лечении в городском гнойно-септическом центре с койками диабетической стопы г. Запорожья за период 2006–2019 гг. По формам заболевания больные поделены на 2 группы: 1 группа – 104 (71,2 %) пациента с сепсисом, 2 группа – 42 (28,8 %) больных с септическим шоком (СШ). Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 3,4$ года, а продолжительность сахарного диабета (2 типа) была $12,3 \pm 3,4$ года. По полу и возрасту, сопутствующей патологии группы были репрезентативными. Исследования проводились в динамике: при поступлении, на 7–8 и 12–16 сутки послеоперационного периода.

Результаты. Причиной заболевания у больных сепсисом, как правило, были «влажные» гангрены нижних конечностей. Они наблюдались в 84,6 % случаев (88 пациентов). У 16 (15,4 %) больных пусковым моментом развития осложнений были флегмоны и распространенный остеомиелит стопы. Причиной сепсиса у больных СШ в 100 % случаев были «влажные» гангрены конечностей. Послеоперационная летальность у больных сепсисом составила 18,3 %, а у пациентов с СШ – 70,8 %.

Установлено, что динамика изменений содержания цитокинов в сыворотке крови свидетельствует о дисбалансе этих показателей от тяжести воспалительного процесса. Соотношение между ними – важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависит течение заболевания и его исход.

Выводы. Определение цитокинового статуса имеет важное прогностическое значение, поскольку содержание про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение у больных сепсисом и СШ отражает интенсивность альтеративно-деструктивных и регенеративно-восстановительных процессов, динамику и прогрессирование заболевания.

Розвиток медичної науки, удосконалення інвазивних і неінвазивних методів обстеження, хірургічного лікування хворих на сепсис дають можливість сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам. Однак багато питань методологічного підходу до лікування та тлумачення деяких аспектів потребують вивчення та з'ясування [1,3,4,6].

Розвиток імунітету властивий хворим із гнійно-запальними процесами стопи діабетика, але за певних умов, особливо при розвитку сепсису, недостатність імунітету може перетворитись на імунітету [11,12].

Цитокини – це подібні до гормонів специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Утворення та виділення цитокинів відбувається короткочасно й чітко регулюється. Загалом їхню діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами та системами, регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів [5,13,14].

Цитокини викликають ефекти, що подібні до проявів гострих і хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають властивості викликати запалення (прозапальні) та перешкоджати розвитку запального процесу (антизапальні) [2,9].

Відомо, що найважливішими цитокінами є інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин – альфа (TNF- α) та, певною мірою, інтерлейкін-2 (IL-2) та інтерлейкін-6 (IL-6). Під час інвазії інфекції в організм продукція та виділення цитокинів починається на місці проникнення

мікроорганізмів. Крім цього, вони мають системну дію: активують імунну, ендокринну, нервову системи та систему гомеостазу. Контроль за дією прозапальних цитокинів здійснюється протизапальними цитокінами передусім інтерлейкіном-10 (IL-10). Співвідношення між ними – важливий момент у регуляції виникнення та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг захворювання та його наслідки [7,8,10].

Отже, для розробки індивідуальних підходів до лікування хворих на сепсис на рівні з визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокинового статусу.

Мета роботи

З'ясувати динаміку змін найважливіших цитокинів у хворих на сепсис, причиною якого є ускладнений синдром діабетичної стопи.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 146 хворих на сепсис. Усі пацієнти перебували на лікуванні в міському гнойно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя в період 2006–2019 рр.

Середній вік пацієнтів – $62,8 \pm 3,4$ року. Середня тривалість цукрового діабету (2 типу) становила $12,3 \pm 3,4$ року.

Таблиця 1. Динаміка вмісту цитокінів у хворих на сепсис і септичний шок (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Контр. n = 17	Строки дослідження					
		Сепсис			Септичний шок Δ		
		При госп., n = 36	7–8 доба, n = 31	12–16 доба, n = 19	При госп., n = 12	7–8 доба, n = 11	12–16 доба, n = 9
IL-1β, пкг/мл	2,3 ± 0,02	7,36 ± 0,7*	6,2 ± 0,04*	3,8 ± 0,04*	9,2 ± 1,06**	7,23 ± 0,04**	4,2 ± 0,02**
IL-2, пкг/мл	4,3 ± 0,03	3,2 ± 0,02*	3,1 ± 0,04*	3,4 ± 0,02*	3,0 ± 0,03*	3,0 ± 0,06*	3,2 ± 0,04*
TNF-α, пкг/мл	3,6 ± 0,03	11,3 ± 0,7*	12,1 ± 0,6*	5,4 ± 0,07*	14,5 ± 0,09**	13,9 ± 0,08**	7,56 ± 0,04**
IL-6, пкг/мл	9,4 ± 0,06	13,9 ± 1,3*	16,7 ± 1,4*	10,8 ± 0,8*	17,7 ± 1,2**	23,6 ± 2,1**	16,4 ± 1,3**
IL-10, пкг/мл	4,1 ± 0,04	16,2 ± 2,2*	17,1 ± 1,3*	15,4 ± 1,6*	48,3 ± 2,7**	21,4 ± 1,6**	20,9 ± 1,4**

*: p < 0,05 щодо контрольних величин; **: p < 0,05 щодо групи хворих на сепсис, які одужали; Δ: пацієнти з септичним шоком, які одужали.

Хворих, яких обстежили, поділили на дві групи: 1 – хворі на сепсис – 104 (71,2 %), 2 група – хворі на сепсис із СШ – 42 (28,8 %). Серед супутньої патології найчастіше виявляли ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та ожиріння. У 134 (91,8 %) пацієнтів зазначена патологія була симультантною.

Лікувальна тактика ґрунтувалася на комплексному підході, включала хірургічне та медикаментозне лікування. Групи репрезентативні за статеву та вікову ознакою, супутньою патологією, але кінцеві результати лікування були різними.

Усі пацієнти першої групи оперовані під загальним знеболенням. Їм виконали різноманітні оперативні втручання: розтин абсцесів і флегмон, ампутації пальців і ділянки стопи, ампутації на рівні гомілки та стегна. Післяопераційна летальність становила 18,3 % (19 хворих).

Причиною сепсису у хворих на сепсис, як правило, були «вологі» гангрені кінцівок. Їх спостерігали у 84,6 % випадків (88 пацієнтів). У інших 15,4 % (16 хворих) пусковим моментом розвитку ускладнення були флегмони та поширеній остеомиєліт стопи. Причиною сепсису у хворих із СШ у 100 % випадків були «вологі» гангрені кінцівок.

У першій групі (хворі на сепсис) померли 19 (18,3 %) пацієнтів. У другій групі (хворі на сепсис і СШ) померли 39 (92,8 %) пацієнтів. Із них 30 (71,4 %) пацієнтів прооперовані, а 9 (21,4 %) хворих не оперовано. Їхній стан на момент госпіталізації в стаціонар визнаний «not operable». Усі вони померли в перші години чи добу після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Комплекс лікувальних заходів у хворих обох груп включав корекцію гомеостазу, компенсацію вуглеводного обміну, антибактеріальну терапію, нестероїдні протизапальні засоби, препарати, що поліпшують метаболізм нервової тканини, дезагреганти, низькомолекулярні гепарини, дезінтоксикаційну терапію, корекцію супутньої патології, хірургічне втручання.

Визначення цитокінів у сироватці крові здійснювали за допомогою тест-систем для ІФА-діагностики виробництва «Вектор-Бест» (Україна) на кафедрі лабораторної діагностики та загальної патології ДЗ «Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Дослідження проводили в динаміці: під час госпіталізації, на 7–8 і 12–16 добу післяопераційного періоду. Контрольні величини цитокінів отримали у 17 хворих на цукровий діабет 2 типу без сепсису та проявів інфекції.

Статистичне опрацювання даних здійснили з урахуванням принципів доказової медицини, розрахунки виконували з використанням програмного пакета для статистичного аналізу даних StatSoft Statistica 6.1, № AXXR712D833214FAN5.

Результати

Вміст прозапальних цитокінів у хворих обох груп мав деякі спільні риси (табл. 1). Під час госпіталізації в пацієнтів 1 групи рівень цитокіну IL-1β перевищував контрольні величини у 3,2 раза з певним зниженням у динаміці дослідження. Проте й на 12–16 добу післяопераційного періоду він на 47 % був вищий (p < 0,05) за контрольні величини, але в 2,18 раза нижчий (p < 0,05), ніж при надходженні до стаціонара. Більш виразливі зміни IL-1β спостерігали у хворих із СШ. Вміст IL-1β більше ніж учетверо перевищував контрольні величини при госпіталізації та у 1,2 раза був вищий, ніж у хворих на сепсис (p < 0,05). На 7–8 добу у хворих із СШ вміст цитокіну залишався високим (p < 0,05) і тільки на 12–16 добу в пацієнтів, які видужали, рівень IL-1β достовірно (p < 0,05) зменшувався, але суттєво (p < 0,05) перевищував контрольні величини.

Рівень системного цитокіну TNF-α у хворих на сепсис у 2,8 раза перевищував контрольні величини (p < 0,05). Після оперативного втручання та при неускладненому перебігу післяопераційного періоду на 7–8 та 12–16 добу спостерігали достовірно (p < 0,05) його зменшення, але його вміст на момент клінічного видужання залишався на 53 % вищим (p < 0,05) від норми. У хворих із СШ динаміка змін цитокіну була подібною до цитокіну IL-1β: більш ніж утричі вищий при госпіталізації, зростання (p > 0,05) на 7–8 добу та перевищення в 2,1 раза (p < 0,05) на 12–16 добу.

Вміст IL-6 у хворих на сепсис протягом усього часу дослідження залишався високим – в 1,5–1,8 раза (p < 0,05) перевищував контрольні величини. У хворих із СШ ці зміни були подібними, але вірогідно виразливішими (p < 0,05).

Найвиразливіші зміни у хворих обох груп визначили при вивченні рівня IL-10. Так, у хворих на сепсис рівень IL-10 як при госпіталізації, так і на 12–16 добу в 4,1–3,8 раза перевищував контрольні величини, а у хворих із СШ при госпіталізації був в 11,8 раза більшим, ніж контрольні величини, та у 2,9 раза більшим (P < 0,05), ніж у хворих на сепсис. У динаміці дослідження в пацієнтів 2 групи рівень IL-10 був у 1,3–1,4 раза більшим (p < 0,05), ніж у хворих на сепсис.

Рівень антизапального цитокіну IL-2 у хворих на сепсис залишався протягом усього часу дослідження на 20–26 % (p < 0,05) нижчим, ніж контрольні величини, але вірогідної різниці з показниками у хворих із СШ не відзначили (p > 0,05).

У пацієнтів, які померли в перші години чи добу після госпіталізації в стаціонар, та які не були оперовані, говорити про зміни цитокінового статусу неможливо,

оскільки в ряді випадків він взагалі не визначався або його зміни мали «дегенеративний» характер.

Обговорення

Зазначені зміни свідчать, що запальний процес, який розвивається у хворих на сепсис, взаємопов'язаний із цитокиновими імунологічними процесами. Надлишковий синтез IL-1 β може спричинити інтенсивний ріст пуло-проліферативних клітин, їхні диспластичні зміни, що прямо пропорційні важкості захворювання. IL-1 β має провідну роль у розвитку й регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету. У хворих на сепсис він стимулює та регулює запальні та імунологічні процеси, підвищує фагоцитоз, має цитотоксичну та бактерицидну активність, бере участь у температурній реакції організму. Цим можна пояснити, що у хворих із СШ спостерігали гіпотермію та артеріальну гіпотензію, а у низці випадків температурна реакція була відсутня.

Зміни прозапальних цитокинів свідчать про важливу роль цитокинових медіаторів у підтримці гомеостазу. TNF- α є одним із цитокинів, що формує реакцію гострої фази запалення. Його підвищення на ранніх стадіях септичного процесу корелює з його прогресуванням, що підтверджують наші дослідження. Високу концентрацію TNF- α можна розглядати, з одного боку, як механізм самозахисту, з іншого – його гіперпродукція викликає в організмі розвиток тяжких патологічних реакцій. Найнебезпечніша з них – синдром шоку, який відзначили в пацієнтів 2 групи.

IL-6 корелює зі ступенем активності запалення, він індукує синтез імуноглобулінів, зокрема автоантитіл і білків гострої фази, але сам не може їх інтегрувати. IL-6 – фактор гіпертермії, при його активації, що спостерігали у хворих обох груп, тканини ендотелію експресують різноманітні молекули адгезії, що сприяють хемотаксису лейкоцитів у вогнище запалення та ініціюють місцеву імунну відповідь.

Зміни вмісту IL-10 у сироватці крові можуть бути використані певною мірою для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та вибору тактики лікування. IL-10 інгібує імунну відповідь, його біологічні аспекти різноманітні – від імуносупресивних до певних імуномодулювальних властивостей.

IL-2 стимулює елімінацію різноманітних патогенних мікроорганізмів та інфікованих тканин, що забезпечує імунний захист. Він посідає центральне місце в системі інтерлейкінової регуляції імунітету, посилюючи процеси як клітинного, так і гуморального імунітету. Як надалі показали наші дослідження, саме у хворих на сепсис і СШ спостерігали виразну імуносупресію обох ланок імунітету.

Висновки

1. Порушення цитокинової регуляції у хворих на сепсис і СШ призводить до розвитку важких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії.
2. Динаміка змін вмісту цитокинів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від важкості запального процесу.
3. Визначення цитокинового статусу має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та ан-

тизапальних цитокинів, їхнє співвідношення показує інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенаторно-відновлювальних процесів, динаміку та прогресування захворювання.

4. Нині не можна говорити про безпосередню діагностичну цінність визначення цитокинового статусу у хворих на сепсис і СШ, беручи до уваги його непатогномонічні відхилення, що, однак, не виключає його опосередковане значення.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно продовжити розробку індивідуальних підходів до лікування хворих на сепсис із визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також цитокинового статусу. Вважаємо, що це допоможе знизити рівень летальності при розвитку септичного шоку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Шаповал С. Д., д-р мед. наук, професор, перший проректор, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0001-8516-9494](https://orcid.org/0000-0001-8516-9494)

Савон І. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0001-8038-3731](https://orcid.org/0000-0001-8038-3731)

Трибушний О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. травматології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-9298-2624](https://orcid.org/0000-0002-9298-2624)

Максимова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-1152-1528](https://orcid.org/0000-0002-1152-1528)

Софіляканич М. М., канд. мед. наук, асистент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-8936-2619](https://orcid.org/0000-0002-8936-2619)

Information about authors:

Shapoval S. D., MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Savon I. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Trybushnyi O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Maksymova O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Sofilykanych M. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Outpatient Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Сведения об авторах:

Шаповал С. Д., д-р мед. наук, профессор, первый проректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Савон И. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. амбулаторной гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Трибушной О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. травматологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Максимова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Софилканич М. М., канд. мед. наук, ассистент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Список літератури

- [1] Park D. W., Zmijewski J. W. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis. *Infection & Chemotherapy*. 2017. Vol. 49. Issue 1. P. 10-21. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.10>
- [2] Changes in Neutrophil Function in Septic Liver Injury and Its Effect on Prognosis: A Prospective Observational Study / F. Gao et al. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019. Vol. 31. Issue 11. P. 1324-1329. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.003>
- [3] Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis / L. Haas et al. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2020. Vol. 64. Issue 4. P. 508-516. <https://doi.org/10.1111/aas.13536>
- [4] Byrne L., Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Annals of intensive care*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0231-8>
- [5] Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments / O. Liesenfeld, L. Lehman, K. P. Hunfeld, G. Kost. *European journal of microbiology & immunology*. 2014. Vol. 4. Issue 1. P. 1-25. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.1>
- [6] The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis / N. Mancini et al. *Clinical microbiology reviews*. 2010. Vol. 23. Issue 1. P. 235-251. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-09>
- [7] Time to Recognition of Sepsis in the Emergency Department Using Electronic Health Record Data: A Comparative Analysis of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment, and Quick Sequential Organ Failure Assessment / P. A. Prasad et al. *Critical care medicine*. 2020. Vol. 48. Issue 2. P. 200-209. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004132>
- [8] Early Prediction of Sepsis From Clinical Data: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019 / M. A. Reyna et al. *Critical care medicine*. 2020. Vol. 48. Issue 2. P. 210-217. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004145>
- [9] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes et al. *Intensive care medicine*. 2017. Vol. 43. Issue 3. P. 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- [10] Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- [11] Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 775-787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- [12] Деякі показники імунного статусу у хворих при синдромі діабетичної стопи та сепсисі / С. Д. Шаповал та ін. *Клінічна хірургія*. 2016. № 7. С. 30-32.
- [13] The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315. Issue 8. P. 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [14] Song, J., Park, D. W., Moon, S., Cho, H. J., Park, J. H., Seok, H., & Choi, W. S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*. Vol. 19. Issue 1. P. 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>

References

- [1] Park, D. W., & Zmijewski, J. W. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis. *Infection & Chemotherapy*, 49(1), 10-21. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.10>

- [2] Gao, F., Hui, J., Yang, L., Zhang, J., Yu, X., & Lu, S. (2019). Changes in Neutrophil Function in Septic Liver Injury and Its Effect on Prognosis: A Prospective Observational Study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 31(11), 1324-1329. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.003> [in Chinese].
- [3] Haas, L., Termorshuizen, F., de Lange, D. W., van Dijk, D., & de Keizer, N. F. (2020). Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 64(4), 508-516. <https://doi.org/10.1111/aas.13536>
- [4] Byrne, L., & Van Haren, F. (2017). Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Annals of intensive care*, 7(1), Article 4. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0231-8>
- [5] Liesenfeld, O., Lehman, L., Hunfeld, K. P., & Kost, G. (2014). Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *European journal of microbiology & immunology*, 4(1), 1-25. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.1>
- [6] Mancini, N., Carletti, S., Ghidoli, N., Cichero, P., Burioni, R., & Clementi, M. (2010). The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 235-251. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-09>
- [7] Prasad, P. A., Fang, M. C., Abe-Jones, Y., Calfee, C. S., Matthay, M. A., & Kangelaris, K. N. (2020). Time to Recognition of Sepsis in the Emergency Department Using Electronic Health Record Data: A Comparative Analysis of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment, and Quick Sequential Organ Failure Assessment. *Critical care medicine*, 48(2), 200-209. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004132>
- [8] Reyna, M. A., Josef, C. S., Jeter, R., Shashikumar, S. P., Westover, M. B., Nemati, S., Clifford, G. D., & Sharma, A. (2020). Early Prediction of Sepsis From Clinical Data: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019. *Critical care medicine*, 48(2), 210-217. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004145>
- [9] Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerf, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinghan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- [10] Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- [11] Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 775-787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- [12] Шаповал, С. Д., Vorontsova, L. L., Tribushniy, O. V., Savon, I. L., & Slobodchenko, L. Yu. (2016). Деякі показники імунного статусу у хворих при синдромі діабетичної стопи та сепсисі [Some parameters of the immune state of patients with diabetic foot syndrome and sepsis]. *Клінічна хірургія*, (7), 30-32. [in Ukrainian].
- [13] Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [14] Song, J., Park, D. W., Moon, S., Cho, H. J., Park, J. H., Seok, H., & Choi, W. S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*, 19(1), Article 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>

Psychocorrection of psychic and psychopathological disorders in rheumatologic pathology

V. M. Kozidubova^{*A,C,E,F}, S. M. Doluda^{A-E}, V. Ye. Honcharov^{B-D}, E. M. Barycheva^{B,C,D},
O. V. Hurnyckyi^{B-D}, V. O. Shcherban^{A-F}

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine

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

Key words:
rheumatologic pathology, psychological features, mental disorders, psychocorrection.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 520-526

*E-mail:
psychiatry@med.edu.ua

Rheumatic pathology is one of the most actual and disabling problems of modern medicine that adversely affects physical function and significantly reduces the patients' quality of life.

Aim. To develop a psychocorrection complex for disorders, based on system analysis of clinical, psychic and psychopathological features of patients with rheumatologic pathology.

Materials and methods. A total of 124 persons were examined, the average age was 39.5 years; 99 patients with rheumatologic pathology were included in the main group in randomization period. The first group included 48 patients with acute/chronic rheumatic fever (R), and the second group included 51 patients with rheumatoid arthritis (RA). 25 patients with rheumatologic pathology had no mental disorders, so they were not randomized. Clinical and pathopsychological methods were used to identify different levels of psychopathology according to the International Classification of Diseases, 10th revision. Psychodiagnostic methods were used to study patients' psychopathological characteristics: the M. Luscher test – to study and evaluate the patients' individual and emotional state (Sobchik L., 2002); color test of relationships – to study the emotional components of patient's attitude towards significant others and oneself, based on the test of color selection of M. Luscher (Bazhin E. F., Etkind A. M., 1985); the Cattell questionnaire – to identify the individual characteristics (16 PF, form A), the self-esteem scale of T. Dembo and S. J. Rubinstein (Bleyher V. M., Crook I. V., 1986) – for the assessment of critical thinking skills. Individual psychocorrection complexes included the Jacobson's muscle relaxation methods and autogenic training, self-regulation techniques, emotional relaxation, attention switching.

Results. The features of psychopathological symptoms were revealed depending on the patients' age and duration of pathological process. The psychopathological states were studied according to the following headings of the ICD-10: organic asthenic disorder, agoraphobia, mild cognitive disorder, organic personality disorder, mixed anxiety-depression disorder, adjustment disorder, other responses to severe stress, somatoform disorder, neurasthenia, chronic pain syndrome associated with significant psychosocial dysfunction. Psychopathological components of such disorders as emotional-affective including patient's emotional attitude towards significant others and the somatic disease, as well as a personality structure and self-esteem were examined. Based on the clinical, psychic and psychopathological features obtained, the diagnostic and psychocorrection system for the defined psychological and psychic disorders was developed so as to normalize the emotional-affective and cognitive states as well as behavioral problems and personality traits in patients with rheumatologic pathology.

Conclusions. In all the patients with rheumatologic pathology, the features of psychic and psychopathological changes associated with the nosology have been revealed. Performing the psychocorrection training sessions with the adaptive skills development has helped to reduce the existing psychological problems severity in the majority of patients (68.0 % of cases). The significant influence of psychocorrection on the psychic and somatic condition has been observed both in improving the patients' health and lowering the mental disorders severity. The effectiveness of follow-up correction has been confirmed in 76.0 % of patients, a significant improvement – in 28.0 % and a moderate improvement – in 48.0 % of patients.

Ключові слова:

ревматична патологія, психологічні особливості, психічні розлади, психокорекція.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 520-526

Психокорекція психічних і психопатологічних порушень при ревматичній патології

В. М. Козідубова, С. М. Долуда, В. Є. Гончаров, Е. М. Баричева, О. В. Гурницький, В. О. Щербань

Ревматична патологія – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з впливом захворювань цієї групи на якість життя пацієнтів, оскільки призводить до інвалідизації.

Мета роботи – розробити комплекс психокорекції порушень на підставі системного аналізу клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей пацієнтів із ревматичною патологією.

Матеріали та методи. Обстежили 124 особи, середній вік – 39,5 року; 99 пацієнтів із ревматичною патологією включили в основну групу в період рандомізації. Перша група включала 48 пацієнтів із гострою/хронічною ревматичною лихоманкою (R), друга – 51 пацієнт із ревматоїдним артритом (RA). У 25 пацієнтів із ревматичною патологією не виявили психічні розлади, тому вони не були рандомізовані. Клініко-психопатологічний метод використовували для виявлення різних рівнів психопатології відповідно до МКХ-10. Психодіагностичні методи застосовували для вивчення патопсихологічних характеристик пацієнтів: тест Люшера – для вивчення та оцінювання індивідуального й емоційного стану пацієнтів (Собчик Л., 2002); колірний тест відносин (КТВ) – для виявлення емоційних компонентів ставлення пацієнта до значущого оточення та самого себе (Бажин Е. Ф., Еткінд А. М., 1985); тест Кеттелла – для виявлення характеристик особистості (16 PF, форма А), шкала самооцінки Т. Дембо і С. Дж. Рубінштейна (Bleyher В. М., Крук І. В., 1986) – для оцінювання критичних навичок. Індивідуальні психокорекційні комплекси включали методи м'язової релаксації Якобсона та аутогенного тренування, техніки саморегуляції, навички емоційної релаксації, перемикання уваги.

Результати. Виявлені особливості клініко-психопатологічних проявів залежно від тривалості хворобливого процесу та віку хворих, виділені патологічні стани згідно з рубриками МКХ-10: органічний астенічний розлад, агорафобія, легкий когнітивний органічний розлад, органічний розлад особистості, змішаний тривожний і депресивний розлад, розлад адаптації, інші реакції на тяжкий стрес, соматоформні розлади, неврастенія, хронічний больовий особистісний синдром. Дослідили патопсихологічні складові цих розладів: емоційно-афективні порушення, зокрема емоційні компоненти ставлення хворих до значущого для них оточення, соматичного захворювання, особистісна структура, самооцінка. На підставі отриманих клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей розроблена система психокорекції виявлених порушень у хворих із ревматичною патологією, що спрямована на нормалізацію емоційно-афективного стану, когнітивних порушень, поведінкових, особистісних відхилень.

Висновки. У пацієнтів із ревматичною патологією встановлені психічні та патопсихологічні зміни, що мають відмінності, пов'язані з нозологією. Використання тренінгів з психокорекції зі створенням адаптивних навичок дало можливість у більшості пацієнтів зменшити прояви психічних порушень, подолати наявні психологічні проблеми, полегшити соматичний стан, поліпшити якість життя.

Психокоррекция психических и психопатологических нарушений при ревматической патологии

В. М. Козидубова, С. М. Долуда, В. Е. Гончаров, Э. Н. Барычева, А. В. Гурницкий, В. О. Щербань

Ревматическая патология является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с влиянием заболеваний данной группы на качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации.

Цель работы – разработать комплекс психокоррекции нарушений на основе системного анализа клинико-психопатологических и патопсихологических особенностей пациентов с ревматической патологией.

Материалы и методы. Обследовали 124 пациента, средний возраст – 39,5 года; 99 пациентов с ревматической патологией были включены в основную группу в период рандомизации. Первая группа включала 48 пациентов с острой/хронической ревматической лихорадкой (R), вторая – 51 пациент с ревматоидным артритом (RA). У 25 пациентов с ревматической патологией не диагностировали психические расстройства, поэтому они не были рандомизированы. Клинико-психопатологический метод использовался для выявления разных уровней психопатологии согласно МКБ-10. Психодиагностические методы, применяемые для изучения патопсихологических характеристик пациентов: тест Люшера – для изучения и оценки индивидуального, эмоционального состояния пациентов (Собчик Л., 2002); цветовой тест отношений (ЦТО) – для выявления эмоциональных компонентов отношений пациента со значимыми людьми и самим собой (Бажин Е. Ф., Эткинд А. М., 1985); тест Кеттелла – для выявления характеристик личности (16 PF, форма А), шкала самооценки Т. Дембо и С. Дж. Рубинштейна (Bleyher В. М., Крук И. В., 1986) – для оценки критических навыков. Индивидуальные психокоррекционные комплексы включали методы мышечной релаксации Якобсона и аутогенные тренировки, техники саморегуляции, навыки эмоциональной релаксации, переключения внимания.

Результаты. Установлены особенности клинико-психопатологических проявлений в зависимости от продолжительности болезненного процесса и возраста больных, выделены патологические состояния согласно следующим рубрикам МКБ-10: органическое астеническое расстройство, агорафобия, легкое когнитивное органическое расстройство, органическое расстройство личности, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, расстройство адаптации, другие реакции на тяжелый стресс, соматоформное расстройство, неврастенія, хронический болевой личностный синдром. Исследованы патопсихологические составляющие указанных расстройств: эмоционально-аффективные нарушения, в том числе эмоциональные компоненты отношения больных к значимому для них окружению, соматическому заболеванию, личностная структура, самооценка. На основе полученных клинико-психопатологических и патопсихологических особенностей разработана система психокоррекции выявленных нарушений у больных с ревматической патологией, которая была направлена на нормализацию эмоционально-аффективного состояния, когнитивных нарушений, поведенческих, личностных отклонений.

Выводы. У пациентов с ревматической патологией установлены психические и патопсихологические изменения, имеющие различия, связанные с нозологией. Использование тренингов по психокоррекции с созданием адаптивных навыков дало возможность большинству пациентов уменьшить выраженность психических нарушений, преодолеть существующие психологические проблемы, облегчить соматическое состояние, улучшить качество жизни.

Ключевые слова:

ревматическая патология, психологические особенности, психические расстройства, психокоррекция.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 520-526

Rheumatic pathology is one of the most actual and disabling problems of modern medicine that adversely affects physical function and significantly reduces the patients' quality of life [1,2]. A lot of scientific works discuss its somatic manifestations [3–6]. But up till now there are many complex issues related to the identification and correction of comorbid psychiatric disorders that complicate the underlying disease course [7–10]. This applies particularly to such diseases as acute/chronic rheumatic fever and rheumatoid arthritis. Late diagnosis of psychiatric disorders complicates the possibility of providing a qualified medical assistance for patients, adversely affecting the further rehabilitation, and impairs social consequences of rheumatic diseases [11–14]. The psy-

chopathological study assessing this pathology is of great importance since mental disorders affect the psychological state of patients [15,16,21–24]. The reported data suggest the need for further study of mental activity characteristics at psychopathological level. The objectification of clinical and pathopsychological examination using the results of psychodiagnostic testing is essential for detecting mental disorders. It significantly specifies the picture of psychological functions and accurately defines the nature of problem that occurred clarifying its character.

The data of psychological tests in mental disorders including the state of emotional and affective spheres, emotional component of relationships, self-esteem and

personality characteristics should be considered when programming the psychocorrection care [17,18].

However, until quite recently, the results of psychodiagnostic procedures for mental disorders in patients with rheumatologic diseases were not sufficiently covered in the literature available, so these issues need special appropriate attention for clarification, identifying reasonable approaches to correction of the disorders and rehabilitation in patients with this disease.

Aim

To develop a psychocorrection complex for disorders, based on system analysis of clinical, psychic and psychopathological features of patients with rheumatologic pathology; to study the mental disorders in patients with acute/chronic rheumatic fever and rheumatoid arthritis; to trace the origin of the emotional disorders; to assess the nature of interpersonal communication emotional components in patients; to detect and examine the typological features of the personality structure; to identify the characteristics of self-esteem in patients with various forms of rheumatic disease; to develop a care system for patients with rheumatic diseases using psycho-techniques to optimize the treatment process.

Materials and methods

The study was conducted in compliance with the common principles of bioethics on the basis of patients' informed consent at the Rheumatologic Department. A total of 124 persons were examined, the average age was 39.5 years; 99 patients with rheumatologic pathology were included in the main group in randomization period. The first group included 48 patients with acute/chronic rheumatic fever (R), and the second group included 51 patients with rheumatoid arthritis (RA). 25 patients with rheumatologic pathology had no mental disorders, so they were not randomized. A comparison group consisted of 20 healthy individuals who had no psychiatric or other disorders. A 6-month follow-up study was conducted to assess the effectiveness of functioning in patients. The contingent of persons examined was homogeneous in all baseline indicators that allowed considering the study results as representative of the general population.

Social and demographic methods were used to study such characteristics as age, social standing, marital status, and so on. Anamnestic method was used to study a personal and family history, presence of stressful factors and probability of developing neuropsychiatric diseases. Clinical and pathopsychological methods were used to identify different levels of psychopathology according to the International Classification of Diseases, 10th revision. Psychodiagnostic methods were used to study patients' psychopathological characteristics: M. Luscher test – to study and evaluate the patients' individual and emotional state (Sobchik L., 2002); color test of relationships – to study the emotional components of patient's attitude towards significant others and oneself, based on the test of color selection of M. Luscher (Bazhin E.F, Etkind A.M, 1985); the Cattell questionnaire – to identify the individual characteristics (16 PF, form A), the self-esteem scale of T. Dembo and S. J. Rubinstein (Bleyher V.M, Crook I.V, 1986) – for the assessment of critical thinking skills. Individual psychocorrection complexes

included the Jacobson's muscle relaxation methods and autogenic training, self-regulation techniques, emotional relaxation, attention switching.

Mathematical statistics methods included the Student's t-test, the Fisher's exact test, the Pearson's correlation coefficient, the Spearman's rank correlation coefficient, the linear regression equation, the analysis of variance, and the multivariate analysis [19,20].

Results

Analysis of the main socio-demographic characteristics of the patients with R showed that the average age of the disease onset was 19.5 ± 1.71 years; 19.6 % of patients were married. Almost all the patients had a disability status: 37 people (72.6 %) – third degree disability, 9 patients (17.7 %) – second degree and 4 of examined patients (7.9 %) – first degree disability. 1 person had no a disability status (1.9 %).

It was found that 45.8 % of patients were married; the average age of the disease onset was 32.5 ± 1.50 years in RA group. As in the case of R group, almost all the patients also had a disability status: 13 people (27.1 %) – third degree disability, 20 patients (41.7 %) – second degree, and 13 patients (27.1 %) – first degree disability. Two of them (4.2 %) were not assigned any disability category. Significant differences in terms of the age of the disease onset were revealed. So R (group 1) manifested much earlier than RA (group 2), 19.5 ± 1.7 years and 32.5 ± 1.5 years, $P < 0.001$, respectively.

The presence of a number of psychopathological states (according to the ICD-10) was detected by certain disorders based on the identified symptoms. Mixed anxiety-depression disorders (21.6 %), generalized anxiety disorder (17.6 %), somatoform (13.7 %), and adjustment disorders (11.8 %) were more common in patients with R. The states of residual-organic origin in the form of mild cognitive impairment and personality traits (9.8 %) as well as organic asthenic disorders (7.8 %) were also found fairly frequently. Organic mental disorders, personality traits, and neurotic disorders were diagnosed in RA patients. Asthenic disorders (8.3 %) dominated in the structure of residual-organic mental disorders; mild organic cognitive impairment (4.2 %) and the organic personality disorder (2.1 %) were also observed. Neurasthenia (14.6 %), generalized anxiety disorders, mixed anxiety-depression disorders (8.3 %), adjustment disorders (6.3 %) and other responses to severe stress (14.6 %) as well as somatoform disorders (6.3 %) were observed in the spectrum of neurotic disorders. Personality traits were associated with chronic pain syndrome (25.0 %).

This study also estimated the influence of age at the disease onset and its duration on clinical and psychopathological manifestations. Early-onset R seriously affected the emotional state of patients ($P < 0.05$): a longer duration of the disease was significantly associated with clinical manifestations of the psychogenic situations ($r = 0.322$), anxious personality disorders ($r = 0.314$), and dysphoria proneness ($r = 0.293$), more pronounced pathological denial of illness ($r = 0.308$). Memory impairment ($r = 0.306$), learning difficulties ($r = 0.278$), exhaustion syndrome ($r = 0.291$, $P < 0.05$) worsened with the disease progression. The autonomic symptoms were more severe in

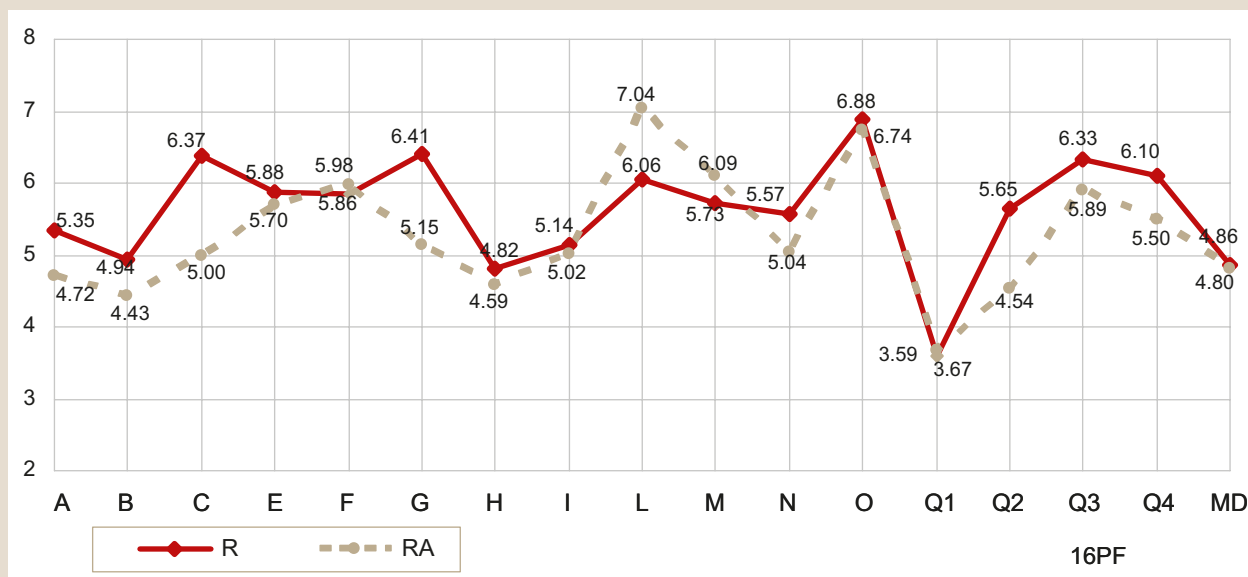


Fig. 1. Profiles of personality traits, obtained using the Cattell 16 PF Questionnaire.

the early stages of RA ($r = -0.446, P < 0.01$) and significantly decreased with the disease duration along with increasing susceptibility to intense self-analysis ($r = 0.432, P < 0.01$), exactingness to the others ($r = 0.411$), help-seeking behavior ($r = 0.377, P < 0.05$).

The Cattell questionnaire results allowed determining the profiles of personality traits in both groups of patients (Fig. 1) that were similar, suggesting that R and RA result in abnormal changes of a personality structure. These were more commonly related to low intelligence and creative performance (factor B), suspicion (L) and anxiety (O) proneness, and excessive conservatism (Q1). However, significant differences caused by the nosology were found when comparing the groups by selected average 16PF scores. Thus, patients with RA were significantly less stable emotionally compared to the patients with R (factor C, $P < 0.01$). The same pattern was observed by the factor G (the indicator "rule-consciousness" was significantly lower in the second group, $P < 0.01$), and the factor L (the second group patients were more suspicious). At the same time, the conformism was more characteristic for the second group patients (factor Q2, $P < 0.05$).

Thus, the Cattell test confirmed certain personality and affective response changes with nosology-specific differences in patients with rheumatologic diseases.

The association between patients' psychological features and age based on birthdate, age at onset of the disease and its duration was found when comparing the results of clinical data using a correlation analysis. It was found that older examined patients with RA were more likely to have low scores on factor Q1 (in the direction of "rigidity") ($r = -0.369$), and factor Q2 ($r = -0.370$) (in the direction of "dependency"). That matched the clinical manifestations of group dependency in these patients. The patients exhibited a commitment to narratives, standards, principles and traditions coupled with doubts as to new ideas and denial of a need for changes. The characteristics associated with the age at the disease onset were defined in RA patients. It

Table 1. General trends in color choice preference among patients with rheumatologic diseases

Group I	Group II
The first choice	The first choice
2 3 0 4 5 6 1 7	4 6 3 5 2 1 0 7
A = 3; C = 1,2; W = 0,282	A = 3; C = 2; W = 0,05
The second choice	The second choice
2 3 5 4 0 6 1 7	3 4 6 0 5 1 2 7
A = 2; C = 1,2; W = 0,316	A = 4; C = 3; W = 0,104

was found that the older age at the disease onset, the higher factor L ($r = 0.560; P < 0.001$) and the lower scores on factor Q1 ($r = -0.435; P < 0.05$) indicating that the patients were rigid and highly suspicious. They became more jealous, avoidant, increasingly pensive and querulous with the disease progression. Moreover, the patients demonstrated an overt arrogance, centeredness and self-confidence. An increase in factor E ($r = 0.372; P < 0.05$) was indicative of a sense of superiority, high handedness, grandiosity and diminished empathic capacities in the patients. All of these abnormalities were detected in the majority of examined patients with increasing disease duration. At the same time, factor N was decreased meaning a lack of self-awareness and inability to judge others' social behaviors.

Longer disease duration appeared to significantly aggravate such symptoms as apathy, uncaring, laziness, social amotivation as well as a lower level of life satisfaction (factor Q4) ($r = -0.316$) in patients with R ($P < 0.01$).

The M. Luscher color test helped to objectify the emotional and affective state of the patients. Based on the test results, rating and ranking of certain colors differed significantly between the patients of both groups (Table 1).

So, patients with R as their own "existential state" chose the color pair 04 that was interpreted as an inner tension, significant stress, and a tendency to develop pessimism. The analysis of color choice preferences in RA patients revealed the color pair 46 in the first table that was a projective sign of emotional exhaustion, imperative bodily

need of being welcomed in a favorable environment and problem avoidance behavior. The patients of both groups consistently (in the first and second tables) choose blue color at the end of a choice as indicator anxiety, stress, and dissatisfaction. An anxiety index and Shiposh coefficient of autonomic balance (C) were calculated for the groups based on the colored squares selections. Anxiety index and negative compensation in the first choice was equally high in both groups, $A = 3$. The C also increased towards tension cognitive state, and this trend was particularly pronounced in RA patients. The emotional state of the examined patients was characterized by great variety, mood swings and paradoxical features were not uncommon as demonstrated by W.

Other psychological characteristics of the patients were identified using the color test of relations (CTR). Analyzing an emotional valences hierarchy between groups of patients with R and RA for similarities and differences showed the rank correlation coefficient $r_s = 0.767$, so the structure of emotional valences was similar.

The results of self-esteem study by means of the Dembo-Rubinstein method showed significant intergroup differences in its structure since the rank correlation coefficient $r_s = 0.187$; $P > 0.05$. These data represented entirely different trends of self-esteem for patients with R and RA. All the patients suffering from rheumatologic pathology presented with abnormalities, common and distinguishing, nosology-specific, characteristics.

According to the literature database [1,4,5], it might be in range of doing something about psychological care and psychocorrection based on identified psychopathological and clinical disorders in order to improve psychosocial correction and adaptation of patients in a holistic manner. Each patient underwent psychocorrection complex, which consisted of several parts: psychodiagnostical – to assess a psychological status, signs and factors which needed to be corrected; psychocorrection – to improve the psychological and mental health aimed at relieving anxiety and hypochondria, fostering a desire to cooperate in the treatment process, and promoting confidence in treatment success; part of psychotherapy included specific training on how to use techniques of muscle relaxation, self-control, combating pain; evaluation of psychocorrection efficacy based on an assessment of positive behavioral manifestations, changes in self-esteem, overcoming intrinsic patients' difficulties given the sufficient prolongation of the psychological modalities, a 6-month dynamic disease monitoring and follow-up to assess the correction of behavioral disorders, self-esteem, and adequacy of response to reinitiating therapy.

Discussion

The psychocorrectional measures used have helped to improve the regulatory psychic functions, emotional self-control and self-regulation, and develop abilities to adequately respond to changes that happen in life and, if necessary, to be adaptable to various conditions in the environment with enhanced social and micro-social adjustment. We used legislative and non-legislative forms of remedial actions. The work organized in such a manner contributed to the psychological wellbeing normalization and regulation of emotional stress, as well as mental hygiene and proper

implementation of entire therapeutic complexes. Individual psychological correction was based on the insight into personal characteristics, experience, attitudes, relationships and interactions with the surrounding world, and a patient's emotional state. Goals, objectives, methods and stages of psychocorrection for each person were formulated taking into account features of rational attitude of patients to their illness. Using the appropriate correction techniques resulted in changed illness cognitions and improved empathy in the therapeutic process. The psychocorrection program for all the patients included the Jacobson's muscle relaxation methods, muscle tension-relieving exercises, mind-body therapies and affirmation, attention switching. Using various forms of mindset training helped most patients to develop adaptive skills (68.0 % of cases).

Based on medical evidence [4,8,10], an assessment of patient personality traits enabled an individual approach to right decision making on models and techniques of correction, and capability to predict the effectiveness of such assistance. It has been found that the effectiveness of psychocorrection was higher in patients who had pedantic, pragmatic, ambitious and diligence types of accentuations owing to thorough implementation of the recommendations and also self-education, autogenous training, self-hypnosis and relaxation easily learning skills as well as optimal exercises and physical therapy ($P < 0.05$). Training methods of self-regulation helped to control pain easier and improve the motor performance within 2.5–3 months (12–15 sessions) allowing for more structural psychological defense mechanisms over a long period of time. Furthermore, upon the treatment, patients reported normalized psychoemotional state, decreased anxiety, and improved sleep. In general, the mental and somatic status of patients benefited significantly from the psychological correction as evidenced by patients' health improvements, reduction in mental and psychological disorders. Psychocorrection efficiency was positive in 76.0 % of patients, significantly improved – in 28.0 % and moderately improved – in 48.0 % of patients over the 6-month follow-up period. Thus, significant positive effects of different methods of psychocorrection make it an integral part of a comprehensive rehabilitation of patients with rheumatologic pathology.

So, depression, depressed mood, fears, apprehensiveness, pessimistic mood, sleep disturbances, emotional incontinence, anxiety, anhedonia, inability to relax, lack of interests, perceived inability to cope with a situation, loss of appetite, hypochondriacal beliefs in the spectrum of emotional and affective disorders dominated in patients with R. The following manifestations of emotional and affective disorders prevailed in RA patients: fears, anticipation of anxiety, depression, depressed mood, pessimism, emotional incontinence, worrying, perceived inability to cope with a situation, inability to relax, anger attacks, aggression. It was revealed that early onset of R significantly affected the emotional state of patients since there was an association between clinical and psychopathological manifestations and disease duration: the disease course was longer, the clinical manifestations of the disease and psychogenic symptoms were interlinked more closely, anxiety was more pronounced along with irascibility proneness and pathological denial of illness. Memory loss and learning difficulties worsened with the disease progression.

The autonomic symptoms were more severe in the early stages and significantly decreased with the disease duration in RA along with increasing susceptibility to intense self-analysis, exactingness to the others and help-seeking behavior. The structure of personality traits in patients with RA and R changed similarly and was characterized by low intelligence and creative performance (factor B), increased suspicion (L) and anxiety (O) and the tendency to excessive conservatism (Q1). But comparison between groups revealed differences caused by the nosology. The characteristics associated with age and underlying disease manifestations were determined in RA patients: the older age at the disease onset, the higher factor L by the Cattell questionnaire combined with the lower scores on factor Q1 indicating that the patients were rigid and highly suspicious. The longer duration of R was accompanied by a commitment to narratives, standards, principles and traditions coupled with doubts as to new ideas and denial of a need for changes (Q1), apathy, uncaring, laziness, social amotivation as well as a lower level of life satisfaction (Q4). The emotional sphere analysis shown that patients with R often experienced an inner tension, significant stress and tended to be pessimistic while there were signs of emotional exhaustion, imperative bodily need of being welcomed and problem avoidance behavior in RA patients. The symptoms of anxiety, stress, and dissatisfaction were defined in patients with rheumatologic pathology; the index of anxiety and negative compensation was high and amounted to $A = 3$; psychoemotional overtension, increased C, especially in RA patients, due to excessive stress and anxiety was found; the CTR score was indicative of disregard to "disease" concept carrying a negative connotation. Profiles of self-esteem demonstrated significantly different structure in the compared groups: RA patients tended to overstate the parameter "clever" to a greater extent than R patients; they considered themselves as more communicative and active, significantly better assessed own mood than R patients. But there were significant differences in self-esteem parameter "independent" confirming the problem of social dependence and a lack of self-sufficiency in RA patients.

Conclusions

1. In all the patients with rheumatologic pathology, the features of psychic and psychopathological changes associated with the nosology have been revealed.

2. Performing the psychocorrection training sessions with the adaptive skills development has helped to reduce the existing psychological problems severity in the majority of patients (68.0 % of cases).

3. The significant influence of psychocorrection on the psychic and somatic condition has been observed both in improving the patients' health and lowering the mental disorders severity.

4. The effectiveness of follow-up correction has been confirmed in 76.0 % of patients, a significant improvement – in 28.0 % and a moderate improvement – in 48.0 % of patients.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Information about authors:

Kozidubova V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Doluda S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Honcharov V. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Barycheva E. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Hurnytskyi O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Shcherban V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Відомості про авторів:

Козідубова В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Долуда С. М., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Гончаров В. Є., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Баричева Е. М., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Гурницький О. В., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Щербань В. О., канд. мед. наук, асистент каф. психіатрії,

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Сведения об авторах:

Козидубова В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Долуда С. М., д-р мед. наук, профессор каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Гончаров В. Е., д-р мед. наук, профессор каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Баричева Э. Н., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Гурницкий А. В., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Щербань В. О., канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

References

- [1] Mazurov, V. I., Belyaeva, I. B., Trofimov, E. A., Samigullina, R. R., Oktyabrskaya, I. V., Petrova, M. S., Inamova, O. V., & Bashkinov R. A. (2019). Sravnitel'naya otsenka vliyaniya sinteticheskikh bazisnykh protivovospalitel'nykh i genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov na klinicheskoe techenie, skorost' razvitiya destruktivnykh izmeneniy i kachestvo zhizni bol'nykh revmatoidnym artritom [Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*, 13(3), 22-29. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-22-29> [in Russian].
- [2] Nikitina, N. M., Afanasyev, I. A., Romanova, T. A., & Rebrov, A. P. (2015). Osobennosti komorbidnosti u bol'nykh revmatoidnym artritom v raznye gody nablyudeniya [Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years]. *Sovremennaya revmatologiya*, (1), 39-43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-39-41> [in Russian].

- [3] Voloshyna, L. O., & Smiyan, S. I. (2016). Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, hendemi, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryvichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Osteoarthritis, poly- and comorbidity: age, gender, prognostic and therapeutic and preventive aspects: according to the 3-year prospective study]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (4), 51-57. [in Ukrainian].
- [4] Kovalenko, V. M., & Protsenko, G. O. (2018). Suchasni pidkhody v revmatolohii – vid dokazovoi medytsyny do personifikovanoho likuvannia ta reabilitatsii [Modern approaches in rheumatology – from evidence-based medicine to personalized treatment and rehabilitation]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (4), 3-15. [in Ukrainian].
- [5] Statsenko, T. I. (2017). Personifikovani metody likuvannia v revmatolohii [Personalized treatment methods in rheumatology]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (2), 3-5. [in Ukrainian].
- [6] Gordeev, A. V., Galushko, E. A., Savushkina, N. M., Demidova, N. V., & Semashko, A. S. (2019). Otsenka mul'timorbidnogo profilya (CIRS) pri revmatoidnom artrite. Pervye rezul'taty [Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results]. *Sovremennaya revmatologiya*, 13(3), 10-16. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-10-16> [in Russian].
- [7] Stanislavchuk, M. A., & Shapoval, I. I. (2018). Depresiya, tryvoha ta aleksytyymia u patsientiv iz fibromialhieiu: mozhyvosti farmakolohichnoi korektsii [Depression, anxiety and alexithymia in patients with fibromyalgia: possibility of pharmacological correction]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (2), 58-64. [in Ukrainian].
- [8] Amirdzhanova, V. N., Pogozheva, E. Yu., Karateev, A. E., Samigullina, R. R., Nesmeyanova, O. B., Kulikov, A. I., Antipova, O. V., Kryukova, E. V., Bannikova, I. G., Patrikeeva, I. M., Dubikov, A. I., Kamalova, R. G., Vinogradova, I. B., Mukhina, R. G., & Marusenko, I. M. (2019). Revmatoidnyi artrit v real'noi klinicheskoi praktike. Rezul'taty proekta «Komp'yuternye terminaly samootsenki dlya patsientov s revmaticheskimi zabolevaniyami» («TERMINAL-1») [Rheumatoid arthritis in real clinical practice. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-1») project]. *Sovremennaya revmatologiya*, 13(2), 25-30. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-25-30> [in Russian].
- [9] Protsiuk, L. O., Stanislavchuk, M. A., & Shlikova, O. A. (2016). Vplyv polimorfizmu hena serotoninovykh retseptoriv 5-NTR2A T102S na vyrazhenist bolovoho syndromu i tryvozhno-depresyvykh rozladiv u khvorykh na revmatoidnyi artrit [Influence of gene polymorphism of serotonin receptors 5-HTR2A T102C on the expression of pain and anxiety and depressive disorders in patients with rheumatic arthritis]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (1), 61-64. [in Ukrainian].
- [10] Kuryata, O., Sirenko, O., & Lusynets, T. (2017). Bil u suhlobakh u khvorykh revmatolohichnoho profilyu: rol kontroliu tryvozhno-depresyvykh rozladiv [Joint pain in rheumatology patients: the role of anxiety-depressive disorders]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (2), 52-57. [in Ukrainian].
- [11] Sharapova, E. P., Alekseeva, L. I., & Lila, A. M. (2018). Diatserein v lechenii osteoartrita u bol'nykh s komorbidnost'yu [Dicerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity]. *Sovremennaya revmatologiya*, 12(4), 54-58. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-54-58> [in Russian].
- [12] Voloshyna, L. O., & Smiyan, S. I. (2016). Osoblyvosti tsytokinovoho profilyu krovi u khvorykh na pervynnyi osteoartroz v aspekti vikovoi komorbidnosti [Cytokine profile blood features in patients with primary osteoarthritis in the aspect of age comorbidity]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (1), 65-69. [in Ukrainian].
- [13] Knyazeva, A. K., Komarova, E. B., & Bludova, N. G. (2017). Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh revmatoidnym artritom s komorbidnoi patolohiei [Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity]. *Sovremennaya revmatologiya*, 11(4), 25-29. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-25-29> [in Russian].
- [14] Iarenko, O. B., & Mykytenko, G. M. (2015). Vliyanie komorbidnosti i sistemnykh proyavlenii revmatoidnogo artrita na effektivnost' i perenosimost' lecheniya sinteticheskimi bazisnymi preparatami [The influence of comorbidity and extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis on the efficacy and tolerability of synthetic disease modifying antirheumatic drugs]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (1), 28-35. [in Russian].
- [15] Batkaeva, N. V., Korotaeva, T. V., & Batkaev, E. A. (2017). Rasprostranennost' psoriaticheskogo artrita i komorbidnykh zabolevanii u bol'nykh tyazhelym psoriazom: dannye retrospektivnogo analiza gospi'tal'noi kogorty [Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort]. *Sovremennaya revmatologiya*, 11(1), 19-22. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-19-22> [in Russian].
- [16] Khimion, L. V., & Klymas, I. V. (2015). Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh [Polymorbidity in rheumatic diseases]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (4), 15-18. [in Ukrainian].
- [17] Panchenko, M. S. (2016). Tryvozhnist ta neirotyzm u patsientiv z riznym rivnem kardiovaskuliarnoho ryzyku [Anxiety and neuroticism which patients with different level of cardiovascular risk have]. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny im. H. O. Mozhaieva*, 17(3), 98-104. [in Ukrainian].
- [18] Dema, I. S. (2018). Misheni i printsipy psikhologicheskoi korektsii ipohondricheskikh sostoyanii razlichnogo kharaktera u lits, perenesshikh kardiovaskulyarnye katastrofy [Markers and principles of psychological correction ipohondrichal conditions of different character in persons carriovaskular disasters]. *United-Journal*, (21), 8-12. [in Russian].
- [19] Atramentova, L. A., & Utevskaya, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii* [Statistical methods in biology]. Vydavnytstvo Likhtar. [in Ukrainian].
- [20] Amirdzhanova, V. N. (2007). Revmatoidnyi artrit s pozitsivni otsenki kachestva zhizni bol'nykh [Rheumatoid arthritis: assessment of quality of life]. *Terapevticheskii arkhiv*, 79(5), 15-20. [in Russian].
- [21] Kryzhanovskaya, N. S. & Balabanova, R. M. (2000). Revmatoidnyi artrit v svete psikhologicheskikh problem [Rheumatoid Arthritis in the Light of Psychological Problems]. *Terapevticheskii arkhiv*, 72(5), 79-82. [in Russian].
- [22] Pavlova, E. V., Baranskaya, L. T., & Klimusheva, N. F. (2006). Psikhologicheskie aspekty upravleniya protsessom reabilitatsii bol'nykh revmatoidnym artritom [Psychological aspects of managing the rehabilitation process of patients with rheumatoid arthritis]. *Problemy upravleniya zdorovookhraneniem*, (5), 76-83. [in Russian].
- [23] Grigorieva, E. A., Jaltseva, N. V., & Korshunov, N. I. (2009). Klinicheskaya simptomatologiya affektivnykh rasstroistv u bol'nykh revmatoidnym artritom i dinamika otdel'nykh simptomov trevogi v protsesse lecheniya [Clinical symptomatology of affective disorders in patients with rheumatoid arthritis and dynamics of some anxiety symptoms during the treatment]. *Psikhicheskoe zdorov'e*, 7(11), 24-31. [in Russian].
- [24] Persson, L. O., & Sahlgren, D. (2002). The influence of negative illness cognitions and neuroticism on subjective symptoms and mood in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(11), 1000-1006. <https://doi.org/10.1136/ard.61.11.1000>

Клініко-психопатологічні особливості первинного епізоду біполярного афективного розладу

Ю. І. Мисула *^{A-F}, О. П. Венгер ^{E,F}, Н. І. Сидлярчук ^{E,F}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, 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 проаналізували клінічні та гендерні особливості клініко-психопатологічної феноменології первинного епізоду біполярного афективного розладу (БАР).

Мета роботи – дослідження особливостей психопатологічної феноменології первинного епізоду БАР у розрізі клінічного варіанта та з урахуванням гендерного фактора.

Матеріали та методи. Клінічно обстежили 65 чоловіків і 88 жінок із первинним епізодом біполярного афективного розладу з використанням опитувальника виразності психопатологічної симптоматики Symptom Check List-90-Revised.

Результати. Встановили, що при депресивному варіанті первинного епізоду БАР у чоловіків значуще вищі рівні депресії порівняно з жінками: $2,80 \pm 0,48$ бала проти $2,61 \pm 0,49$ бала ($p = 0,044$) та міжособистісної сензитивності: $1,39 \pm 0,31$ бала проти $1,28 \pm 0,28$ бала ($p = 0,037$), а в жінок – незначуще вищі рівні соматизації, obsесивно-компульсивної симптоматики, тривожності, ворожості, фобічної тривожності. У пацієнтів із маніакальним варіантом рівень соматизації, ворожості та психотизму – незначуще вищий у чоловіків, а obsесивно-компульсивної симптоматики, фобічної тривожності – в жінок. У разі змішаного варіанта в чоловіків незначуще вищими були показники obsесивно-компульсивної симптоматики, міжособистісної сензитивності, фобічної тривожності, параноїальної симптоматики, а в жінок – соматизації, депресії, тривожності. Виявили суттєво більшу залежність виразності психопатологічної симптоматики від клінічного варіанта БАР, зокрема значуще вищі рівні виразності всієї психопатологічної симптоматики за винятком параноїальної, порівнюючи хворих із депресивним і маніакальним варіантами; порівнюючи хворих із депресивним і змішаним варіантами, розбіжності виявили для міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$) у чоловіків, obsесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,012$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$) – у жінок, obsесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,021$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$) – в усіх хворих. Порівнюючи групи з маніакальним і змішаним варіантами, розбіжності виявили для соматизації ($p = 0,002$), obsесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,007$), депресії ($p = 0,001$), тривожності ($p = 0,001$), ворожості ($p = 0,012$) у чоловіків, соматизації ($p = 0,003$), депресії ($p = 0,004$), тривожності ($p = 0,004$), ворожості ($p = 0,011$), психотизму ($p = 0,019$) – в жінок, соматизації ($p = 0,000$), obsесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,000$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,017$), депресії ($p = 0,000$), тривожності ($p = 0,000$), ворожості ($p = 0,000$), психотизму ($p = 0,006$) – в усіх обстежених.

Висновки. Дані, що одержали, дають змогу зробити висновок про визначальну роль у виразності психопатологічної симптоматики при первинному епізоді БАР його клінічного варіанта і другорядну – гендерного фактора.

Ключові слова:

біполярний афективний розлад, первинний епізод, клініко-психопатологічна феноменологія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 527-532

*E-mail: yuramysula@gmail.com

Clinical and psychopathological features of first-episode bipolar affective disorder

Yu. I. Mysula, O. P. Venher, N. I. Sydliaruk

The article analyzes the clinical and gender features of clinical and psychopathological phenomenology of the first-episode bipolar affective disorder (BAD).

The aim of the work was to study the features of the psychopathological phenomenology of the first-episode of BAD in the context of the clinical variant and taking into account the gender factor.

Materials and methods. In total, 65 men and 88 women with first-episode BAD were clinically examined using the Symptom Check List-90-Revised Psychopathological Symptom Expression Questionnaire.

Results. In the depressed type of the first-episode BAD in men, the levels of depression were significantly higher – 2.80 ± 0.48 points versus 2.61 ± 0.49 points ($P = 0.044$); interpersonal sensitivity – 1.39 ± 0.31 points versus 1.28 ± 0.28 points ($P = 0.037$), and in women – insignificantly higher levels of somatization, obsessive compulsive symptoms, anxiety, hostility, phobic anxiety. In patients with a manic episode, the level of somatization, hostility and psychosis was insignificantly higher in men, and obsessive-compulsive symptoms, phobic anxiety – in women. In the mixed episode, men had insignificantly higher indicators of obsessive-compulsive symptoms, interpersonal sensitivity, phobic anxiety, paranoid symptoms, and women – somatization, depression and anxiety. Significantly stronger association between psychopathological symptoms severity and the clinical variant of BAD was revealed, in particular, significantly higher levels of all psychopathological symptoms severity, with the exception of paranoid, as compared to patients with depressive and manic episodes; comparing patients with depressive and mixed episodes, there were differences in interpersonal sensitivity ($P = 0.000$), depression ($P = 0.000$) in men, obsessive-compulsive symptomatology ($P = 0.012$), interpersonal sensitivity ($P = 0.000$), depression ($P = 0.000$) in women, and obsessive-compulsive symptomatic ($P = 0.021$), interpersonal sensitivity ($P = 0.000$), depression ($P = 0.000$) in all patients. The comparison between groups with manic and mixed episodes found differences in somatization ($P = 0.002$), obsessive compulsive symptoms ($P = 0.007$), depression ($P = 0.001$), anxiety ($P = 0.001$), hostility ($P = 0.012$) in men ($P = 0.004$), somatization ($P = 0.003$), depression ($P = 0.004$), anxiety ($P = 0.004$), hostility ($P = 0.011$),

Key words:

bipolar affective disorder, primary episode, clinical and psychopathological phenomenology.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 527-532

psychosis ($P = 0.019$) in women, somatization ($P = 0.000$), obsessive-compulsive symptoms ($P = 0.003$), interpersonal sensitivity ($P = 0.017$), depression ($P = 0.000$), anxiety ($P = 0.000$), hostility ($P = 0.000$), psychosis ($P = 0.006$) in all subjects.

Conclusions. The data obtained suggest a pivotal role of psychopathological symptoms severity in first- episode BAD and its clinical variant while the gender factor plays a secondary one.

Ключевые слова:

биполярное аффективное расстройство, первичный эпизод, клиничко-психопатологическая феноменология.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 527-532

Клиничко-психопатологические особенности первичного эпизода биполярного аффективного расстройства

Ю. И. Мисула, О. П. Венгер, Н. И. Сиддярук

В статье проанализированы клинические и гендерные особенности клиничко-психопатологической феноменологии первичного эпизода биполярного аффективного расстройства (БАР).

Цель работы – исследование особенностей психопатологической феноменологии первичного эпизода БАР в разрезе клинического варианта и с учетом гендерного фактора.

Материалы и методы. Клинически обследовано 65 мужчин и 88 женщин с первичным эпизодом биполярного аффективного расстройства с использованием опросника выраженности психопатологической симптоматики Symptom Check List-90-Revised.

Результаты. Установлено, что при депрессивном варианте первичного эпизода БАР у мужчин значимо более высокие уровни депрессии по сравнению с женщинами: $2,80 \pm 0,48$ балла против $2,61 \pm 0,49$ балла ($p = 0,044$) и межличностной чувствительности: $1,39 \pm 0,31$ балла против $1,28 \pm 0,28$ балла ($p = 0,037$), а у женщин – незначимо выше уровни соматизации, обсессивно-компульсивной симптоматики, тревожности, враждебности, фобической тревожности. У пациентов с маниакальным вариантом уровень соматизации, враждебности и психотизма незначимо выше у мужчин, а обсессивно-компульсивной симптоматики, фобической тревожности – у женщин. При смешанном варианте у мужчин незначимо выше показатели обсессивно-компульсивной симптоматики, межличностной чувствительности, фобической тревожности, паранойяльной симптоматики, а у женщин – соматизации, депрессии и тревожности. Выявлена существенно большая зависимость выраженности психопатологической симптоматики от клинического варианта БАР, в частности значимо выше уровни выраженности всей психопатологической симптоматики за исключением паранойяльной при сравнении больных с депрессивным и маниакальным вариантами; при сравнении больных с депрессивным и смешанным вариантами различия выявлены для межличностной чувствительности ($p = 0,000$), депрессии ($p = 0,000$) у мужчин, обсессивно-компульсивной симптоматики ($p = 0,012$), межличностной чувствительности ($p = 0,000$), депрессии ($p = 0,000$) – у женщин, и обсессивно-компульсивной симптоматики ($p = 0,021$), межличностной чувствительности ($p = 0,000$), депрессии ($p = 0,000$) – у всех больных. При сравнении групп с маниакальным и смешанным вариантами различия обнаружены для соматизации ($p = 0,002$), обсессивно-компульсивной симптоматики ($p = 0,007$), депрессии ($p = 0,001$), тревожности ($p = 0,001$), враждебности ($p = 0,012$) у мужчин, соматизации ($p = 0,003$), депрессии ($p = 0,004$), тревожности ($p = 0,004$), враждебности ($p = 0,011$), психотизма ($p = 0,019$) – у женщин, соматизации ($p = 0,000$), обсессивно-компульсивной симптоматики ($p = 0,000$), межличностной чувствительности ($p = 0,017$), депрессии ($p = 0,000$), тревожности ($p = 0,000$), враждебности ($p = 0,000$), психотизма ($p = 0,006$) – у всех обследованных.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод об определяющей роли в выраженности психопатологической симптоматики при первичном эпизode БАР его клинического варианта и второстепенной – гендерного фактора.

Біполярний афективний розлад (БАР) – одна з центральних проблем сучасної психіатрії [1–3]. БАР характеризується системними порушеннями психічного функціонування, хронічним перебігом, тривалою втраченою працездатністю, високою суїцидальною активністю, значущим погіршенням якості життя пацієнтів і соціальною дезадаптацією, а також потребою у тривалій терапії [4–6]. Водночас діагностика БАР на ініціальному етапі є недостатньою, що зумовлено значущим поліморфізмом категорії біполярності, високим рівнем коморбідності та недосконалістю діагностичних підходів [7–10]. Вивчення клініко-патогенетичних особливостей БАР має надзвичайно важливе значення для раннього виявлення захворювання та визначення дальших терапевтичних і реабілітаційних заходів [11]. Отже, дослідження особливостей клініко-психопатологічної феноменології первинного епізоду (ПЕ) БАР має важливе значення.

Мета роботи

Дослідження особливостей психопатологічної феноменології первинного епізоду БАР у розрізі клінічного варіанта та з урахуванням гендерного фактора.

Матеріали і методи дослідження

З дотриманням принципів біомедичної етики на підставі інформованої згоди клінічно обстежили 153 хворих (65 чоловіків і 88 жінок) із первинним епізодом біполярного афективного розладу, які перебували на лікуванні в Тернопільській обласній психоневрологічній лікарні у 2011–2016 рр. Середній вік обстежених пацієнтів на момент виникнення симптоматики становив $21,3 \pm 6,5$ року (медіана 19,0 року, інтерквартильний діапазон – 17,0–22,0 року), чоловіків – $20,5 \pm 5,8$ року (18,0 року, 17,0–21,0 року), жінок – $21,9 \pm 6,9$ року (18,5 року, 18,5–22,5 року), вік на момент звернення за медичною допомогою та обстеження становив $21,4 \pm 6,4$ року (19,0 року, 18,0–22,0 року), $20,7 \pm 5,7$ року (18,0 року, 17,0–21,0 року) та $22,0 \pm 6,9$ року (19,0 року, 18,5–22,5 року) відповідно.

Серед обстежених чоловіків і жінок виділили по три групи залежно від клінічного варіанта перебігу ПЕ БАР: з переважанням депресивної симптоматики (депресивний варіант) – 119 осіб (44 чоловіки та 75 жінок); з переважанням маниакальної або гіпоманіакальної симптоматики (маниакальний варіант) – 23 особи (15 чоловіків і 8 жінок), з одночасною наявністю депресивної та маниакальної симптоматики або зі швидкою зміною

фаз (змішаний варіант) – 11 осіб (6 чоловіків і 5 жінок). Обстеження здійснили з використанням опитувальника виразності психопатологічної симптоматики Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) L. Derogatis et al. в адаптації Н.В. Тарабріної [12].

Статистичний аналіз виконали з використанням ліцензійного пакета прикладних програм Statistica 13. Оцінювання характеру розподілу кількісних ознак здійснили за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Аналіз розбіжностей між групами провели за допомогою непараметричного тесту Манна–Уїтні. Прийнятним вважали рівень статистичної значущості розбіжностей $p < 0,05$.

Результати

Дослідження особливостей психопатологічної симптоматики при різних клінічних варіантах ПЕ БАР з ураху-

ванням гендерного фактора дало змогу виявити ряд закономірностей (табл. 1).

Так, при депресивному варіанті ПЕ БАР у чоловіків виявили вищі рівні депресії порівняно з жінками: $2,80 \pm 0,48$ бала проти $2,61 \pm 0,49$ бала ($p = 0,044$) і міжособистісної сензитивності: $1,39 \pm 0,31$ бала проти $1,28 \pm 0,28$ бала ($p = 0,037$). Натомість у жінок виявили вищі рівні соматизації, обсесивно-компульсивної симптоматики, тривожності, ворожості, фобічної тривожності, а також інтегральних показників: загального показника (General Symptomical Index – GSI), індексу прояву симптоматики (Positive Symptomical Index – PSI) та індексу виразності дистресу, але ці розбіжності статистично незначущі ($p > 0,05$).

У пацієнтів із маніакальним варіантом ПЕ БАР виявили дещо інші закономірності. Так, рівень соматизації, ворожості, психотизму – незначуще вищі в чоловіків, а

Таблиця 1. Показники виразності психопатологічної симптоматики у групах, що досліджували (у балах)

Показник	Чоловіки	Жінки	Разом	p
Депресивний варіант ПЕ БАР				
Соматизація	0,76 ± 0,75 / 0,60 (0,10–1,20)	0,92 ± 0,85 / 0,70 (0,20–1,40)	0,86 ± 0,82 / 0,60 (0,10–1,30)	0,221
Обсесивно-компульсивні розлади	1,32 ± 0,43 / 1,45 (1,05–1,50)	1,44 ± 0,43 / 1,50 (1,20–1,80)	1,39 ± 0,44 / 1,50 (1,10–1,80)	0,135
Міжособистісна сензитивність	1,39 ± 0,31 / 1,30 (1,30–1,60)	1,28 ± 0,28 / 1,30 (1,20–1,40)	1,32 ± 0,30 / 1,30 (1,20–1,40)	0,037
Депресія	2,80 ± 0,48 / 2,85 (2,50–3,20)	2,61 ± 0,49 / 2,60 (2,20–3,00)	2,68 ± 0,49 / 2,80 (2,30–3,00)	0,044
Тривожність	1,74 ± 1,03 / 2,15 (0,60–2,65)	1,95 ± 0,96 / 2,40 (0,60–2,80)	1,87 ± 0,99 / 2,40 (0,60–2,80)	0,368
Ворожість	0,70 ± 0,53 / 0,70 (0,15–1,10)	0,83 ± 0,54 / 0,80 (0,30–1,20)	0,78 ± 0,54 / 0,80 (0,30–1,20)	0,156
Фобічна тривожність	0,67 ± 0,75 / 0,50 (0,00–1,40)	0,84 ± 0,83 / 0,60 (0,00–1,40)	0,78 ± 0,80 / 0,60 (0,00–1,40)	0,243
Паранояльні симптоми	0,10 ± 0,20 / 0,00 (0,00–0,20)	0,10 ± 0,16 / 0,00 (0,00–0,20)	0,10 ± 0,17 / 0,00 (0,00–0,20)	0,680
Психотизм	0,13 ± 0,14 / 0,10 (0,00–0,20)	0,11 ± 0,11 / 0,10 (0,00–0,20)	0,12 ± 0,12 / 0,10 (0,00–0,20)	0,466
Додаткові симптоми	1,57 ± 0,31 / 1,60 (1,40–1,80)	1,52 ± 0,27 / 1,60 (1,40–1,70)	1,54 ± 0,28 / 1,60 (1,40–1,70)	0,471
Індекс GSI	1,23 ± 0,29 / 1,10 (1,00–1,40)	1,26 ± 0,30 / 1,20 (1,00–1,40)	1,25 ± 0,29 / 1,20 (1,00–1,40)	0,534
Індекс PSI	48,50 ± 15,30 / 45,50 (32,50–64,00)	50,83 ± 14,81 / 48,00 (38,00–66,00)	49,97 ± 14,97 / 47,00 (35,00–65,00)	0,416
Індекс PDSI	2,36 ± 0,42 / 2,30 (1,95–2,70)	2,30 ± 0,33 / 2,30 (2,00–2,50)	2,32 ± 0,37 / 2,30 (2,00–2,60)	0,509
Маніакальний варіант ПЕ БАР				
Соматизація	0,11 ± 0,17 / 0,00 (0,00–0,20)	0,05 ± 0,08 / 0,00 (0,00–0,10)	0,09 ± 0,14 / 0,00 (0,00–0,10)	0,542
Обсесивно-компульсивні розлади	0,29 ± 0,28 / 0,40 (0,00–0,40)	0,40 ± 0,37 / 0,40 (0,00–0,80)	0,33 ± 0,31 / 0,40 (0,00–0,40)	0,511
Міжособистісна сензитивність	0,04 ± 0,08 / 0,00 (0,00–0,00)	0,05 ± 0,09 / 0,00 (0,00–0,10)	0,04 ± 0,08 / 0,00 (0,00–0,00)	0,821
Депресія	0,11 ± 0,07 / 0,10 (0,10–0,20)	0,11 ± 0,10 / 0,15 (0,00–0,20)	0,11 ± 0,08 / 0,10 (0,00–0,20)	0,973
Тривожність	0,21 ± 0,21 / 0,20 (0,00–0,30)	0,21 ± 0,17 / 0,25 (0,05–0,30)	0,21 ± 0,19 / 0,20 (0,00–0,30)	0,792
Ворожість	0,35 ± 0,23 / 0,20 (0,20–0,50)	0,18 ± 0,24 / 0,10 (0,00–0,25)	0,29 ± 0,25 / 0,20 (0,20–0,30)	0,054
Фобічна тривожність	0,13 ± 0,32 / 0,00 (0,00–0,00)	0,23 ± 0,42 / 0,00 (0,00–0,45)	0,16 ± 0,35 / 0,00 (0,00–0,00)	0,753
Паранояльні симптоми	0,07 ± 0,19 / 0,00 (0,00–0,00)	0,05 ± 0,09 / 0,00 (0,00–0,10)	0,07 ± 0,16 / 0,00 (0,00–0,00)	0,893
Психотизм	0,05 ± 0,08 / 0,00 (0,00–0,10)	0,01 ± 0,04 / 0,00 (0,00–0,00)	0,04 ± 0,07 / 0,00 (0,00–0,10)	0,185
Додаткові симптоми	0,19 ± 0,11 / 0,10 (0,10–0,30)	0,28 ± 0,18 / 0,30 (0,10–0,35)	0,22 ± 0,14 / 0,10 (0,10–0,30)	0,225
Індекс GSI	0,15 ± 0,06 / 0,10 (0,10–0,20)	0,16 ± 0,05 / 0,20 (0,10–0,20)	0,16 ± 0,06 / 0,20 (0,10–0,20)	0,635
Індекс PSI	11,93 ± 6,35 / 10,00 (6,00–17,00)	11,00 ± 5,13 / 10,00 (7,00–14,50)	11,61 ± 5,85 / 10,00 (6,00–16,00)	0,846
Індекс PDSI	1,11 ± 0,21 / 1,00 (1,00–1,20)	1,20 ± 0,26 / 1,05 (1,00–1,45)	1,14 ± 0,23 / 1,00 (1,00–1,20)	0,441
Змішаний варіант ПЕ БАР				
Соматизація	0,67 ± 0,50 / 0,70 (0,30–1,00)	0,80 ± 0,37 / 0,80 (0,60–1,10)	0,73 ± 0,43 / 0,80 (0,30–1,10)	0,714
Обсесивно-компульсивні розлади	1,20 ± 0,62 / 0,95 (0,80–1,70)	0,86 ± 0,36 / 0,80 (0,80–0,90)	1,05 ± 0,53 / 0,80 (0,80–1,40)	0,513
Міжособистісна сензитивність	0,42 ± 0,44 / 0,30 (0,00–0,90)	0,22 ± 0,32 / 0,00 (0,00–0,40)	0,33 ± 0,38 / 0,20 (0,00–0,70)	0,443
Депресія	1,05 ± 0,41 / 0,90 (0,80–1,20)	1,22 ± 0,22 / 1,30 (1,10–1,40)	1,13 ± 0,33 / 1,10 (0,80–1,40)	0,233
Тривожність	2,07 ± 0,67 / 2,10 (1,90–2,20)	2,14 ± 0,43 / 2,30 (1,70–2,30)	2,10 ± 0,55 / 2,20 (1,70–2,30)	0,783
Ворожість	0,80 ± 0,30 / 0,80 (0,70–1,00)	0,78 ± 0,31 / 0,70 (0,50–1,00)	0,79 ± 0,29 / 0,80 (0,50–1,00)	0,853
Фобічна тривожність	0,68 ± 1,06 / 0,00 (0,00–2,00)	0,18 ± 0,16 / 0,10 (0,10–0,30)	0,45 ± 0,80 / 0,10 (0,00–0,40)	0,631
Паранояльні симптоми	0,22 ± 0,28 / 0,15 (0,00–0,30)	0,14 ± 0,31 / 0,00 (0,00–0,00)	0,18 ± 0,28 / 0,00 (0,00–0,30)	0,523
Психотизм	0,18 ± 0,17 / 0,20 (0,00–0,30)	0,20 ± 0,23 / 0,10 (0,10–0,20)	0,19 ± 0,19 / 0,10 (0,00–0,30)	0,926
Додаткові симптоми	0,87 ± 0,44 / 0,85 (0,40–1,30)	0,86 ± 0,21 / 0,90 (0,70–1,00)	0,86 ± 0,34 / 0,90 (0,60–1,10)	0,927
Індекс GSI	0,87 ± 0,35 / 0,85 (0,50–1,20)	0,82 ± 0,18 / 0,80 (0,70–1,00)	0,85 ± 0,27 / 0,80 (0,60–1,00)	0,998
Індекс PSI	43,00 ± 17,39 / 44,00 (28,00–55,00)	40,00 ± 13,51 / 41,00 (28,00–44,00)	41,64 ± 15,06 / 41,00 (28,00–55,00)	0,855
Індекс PDSI	1,85 ± 0,25 / 1,80 (1,60–2,10)	1,88 ± 0,33 / 1,90 (1,60–2,20)	1,86 ± 0,27 / 1,80 (1,60–2,20)	0,926

Таблица 2. Показники виразності психопатологічної симптоматики у групах, що досліджували (у балах)

Показник	Групи, що порівнюються								
	чоловіки			жінки			разом		
	депресивний vs маніакальний	депресивний vs змішаний	маніакальний vs змішаний	депресивний vs маніакальний	депресивний vs змішаний	маніакальний vs змішаний	депресивний vs маніакальний	депресивний vs змішаний	маніакальний vs змішаний
Соматизація	0,000	0,997	0,002	0,000	0,788	0,003	0,000	0,940	0,000
Обсесивно-компульсивні розлади	0,000	0,527	0,007	0,000	0,012	0,057	0,000	0,021	0,000
Міжособистісна сензитивність	0,000	0,000	0,250	0,000	0,000	0,420	0,000	0,000	0,017
Депресія	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000
Тривожність	0,000	0,670	0,001	0,000	0,810	0,004	0,000	0,960	0,000
Ворожість	0,044	0,556	0,012	0,002	0,595	0,011	0,000	0,869	0,000
Фобічна тривожність	0,005	0,608	0,051	0,022	0,102	0,299	0,000	0,124	0,084
Паранояльні симптоми	0,333	0,228	0,950	0,380	0,659	0,921	0,161	0,544	0,235
Психотизм	0,034	0,458	0,077	0,006	0,372	0,019	0,001	0,227	0,006
Додаткові симптоми	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000
Індекс GSI	0,000	0,042	0,001	0,000	0,003	0,003	0,000	0,000	0,000
Індекс PSI	0,000	0,473	0,001	0,000	0,087	0,004	0,000	0,069	0,000
Індекс PDSI	0,000	0,005	0,001	0,000	0,022	0,009	0,000	0,000	0,000

обсесивно-компульсивної симптоматики, фобічної тривожності, а також індексу виразності дистресу – в жінок; решта показників – практично однакові.

При змішаному варіанті значущих відмінностей між чоловіками та жінками не виявили; в чоловіків дещо вищими були показники обсесивно-компульсивної симптоматики, міжособистісної сензитивності, фобічної тривожності та паранояльної симптоматики, а також індексу прояву симптоматики, а в жінок – соматизації, депресії, тривожності.

Порівнюючи групи із різними клінічними варіантами ПЕ БАР, виявили суттєвіші відмінності (табл. 2).

Порівнюючи групи з депресивним і маніакальним варіантом ПЕ БАР, виявили в чоловіків, у жінок і в цілому для всіх пацієнтів значущі ($p < 0,05$ і менше) розбіжності за всією психопатологічною симптоматикою, за винятком паранояльної симптоматики – її виразність більша у хворих із депресивним варіантом ПЕ. Порівнюючи чоловіків із депресивним і змішаним варіантами ПЕ БАР, виявили значущі розбіжності (при більших показниках у пацієнтів із депресивним варіантом ПЕ БАР) для міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$), індексів GSI ($p = 0,042$) та PDSI ($p = 0,005$); порівнюючи жінок, – для обсесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,012$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$), індексів GSI ($p = 0,003$) та PDSI ($p = 0,022$); а також в цілому для чоловіків і жінок – для обсесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,021$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,000$), депресії ($p = 0,000$), індексів GSI ($p = 0,000$) та PDSI ($p = 0,000$).

Порівнюючи групи з маніакальним і змішаним варіантами ПЕ БАР, виявили значущі розбіжності в чоловіків для соматизації ($p = 0,002$), обсесивно-компульсивної симптоматики ($p = 0,007$), депресії ($p = 0,001$), тривожності ($p = 0,001$), ворожості ($p = 0,012$), індексів GSI ($p = 0,001$), PSI ($p = 0,001$) та PDSI ($p = 0,001$); у жінок – для соматизації ($p = 0,003$), депресії ($p = 0,004$), тривожності ($p = 0,004$), ворожості ($p = 0,011$), психотизму ($p = 0,019$), індексів GSI ($p = 0,003$), PSI ($p = 0,004$), PDSI ($p = 0,009$); для всіх пацієнтів у цілому – для соматизації ($p = 0,000$), обсесивно-компульсивної симптоматики

($p = 0,000$), міжособистісної сензитивності ($p = 0,017$), депресії ($p = 0,000$), тривожності ($p = 0,000$), ворожості ($p = 0,000$), психотизму ($p = 0,006$), індексів GSI ($p = 0,000$), PSI ($p = 0,000$) і PDSI ($p = 0,000$).

Обговорення

Результати дослідження дали можливість встановити, що виразність психопатологічної симптоматики передусім асоційована з клінічним варіантом ПЕ: найбільша вона при депресивному варіанті, менша – при змішаному, найменша – при маніакальному. Загалом виявили певні відмінності у виразності психопатологічної симптоматики між чоловіками та жінками; вони полягали в дещо більшій виразності психопатологічних проявів у жінок при депресивному, а в чоловіків – при маніакальному та змішаному варіантах ПЕ БАР, але значущими вони виявилися тільки при депресивному варіанті ПЕ БАР для депресії та міжособистісної сензитивності.

Дані сучасної наукової літератури щодо гендерних відмінностей психопатологічної феноменології БАР – вельми суперечливі; деякі дослідники відзначають певне переважання у структурі психопатологічної симптоматики БАР у чоловіків маніакальної, а в жінок – депресивної та тривожної симптоматики [13,14]. Але слід мати на увазі, що ці дані ґрунтуються на дослідженні пацієнтів на етапі розгорнутих клінічних проявів БАР, тоді як дослідження клінічної феноменології первинного епізоду БАР є вкрай нечисленними, що пов'язано зі значущою технічною, методологічною складністю та потребує тривалих катамнестичних досліджень [15]. Зважаючи на це, дані нашого дослідження мають важливе значення для розуміння клінічної феноменології ініціального етапу БАР, а також для розроблення систем раннього прогнозування, лікування та профілактики БАР.

Висновки

1. Дослідження дало змогу встановити ряд особливостей клініко-психопатологічної феноменології первин-

ного епізоду БАР з урахуванням клінічного варіанта та гендерного фактора.

2. Визначальний вплив на структуру та виразність психопатологічної симптоматики при первинному епізоді БАР справляє клінічний варіант дебюту захворювання – з переважанням депресивної, маніакальної або змішаної симптоматики.

3. Вплив гендерного фактора на особливості клініко-психопатологічної симптоматики первинного епізоду БАР є незначним; за наявності певних відмінностей між чоловіками та жінками розбіжності в кількісній виразності показників між ними є статистично незначущими.

4. Найбільші гендерні відмінності виявлені при депресивному варіанті первинного епізоду; вони полягають у більшій виразності в чоловіків депресивних проявів і міжособистісної сензитивності.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з детальним вивченням клініко-психопатологічної феноменології первинного епізоду БАР, особливостей індивідуально-психологічних характеристик хворих, якості життя та соціального функціонування, а також у розробленні за результатами таких досліджень лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів.

Фінансування

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України та є фрагментом комплексної теми «Особливості сучасних психосоціальних чинників розвитку психотичних та афективних розладів» (державний реєстраційний № 0113U001615).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.01.2020

Відомості про авторів:

Мисула Ю. І., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, наркології та медичної психології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-7443-5304](https://orcid.org/0000-0001-7443-5304)

Венгер О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, наркології та медичної психології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-5823-9415](https://orcid.org/0000-0002-5823-9415)

Сидлярчук Н. І., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої стоматології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-7515-8425](https://orcid.org/0000-0001-7515-8425)

Information about authors:

Mysula Yu. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Venher O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, I. Horbachevsky National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Sydliaruk N. I., MD, PhD, Assistant of Pediatric Dentistry Department, I. Horbachevsky National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мисула Ю. И., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь.

Венгер О. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Сидлярчук Н. И., канд. мед. наук, ассистент каф. детской стоматологии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список литературы

- Rowland T. A., Marwaha, S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2018. Vol. 8. Issue 9. P. 251-269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Delays before Diagnosis and Initiation of Treatment in Patients Presenting to Mental Health Services with Bipolar Disorder / R. Patel et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. Issue 5. P. e0126530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126530>
- A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder / J. F. Hayes et al. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015. Vol. 131. Issue 6. P. 417-425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Marwaha S., Durrani A., Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013. Vol. 128. Issue 3. P. 179-193. <https://doi.org/10.1111/acps.12087>
- Cognitive functioning in first episode bipolar I disorder patients with and without history of psychosis / C. Trisha et al. *Journal of affective disorders*. 2018. Vol. 227. P. 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.003>
- Kessing L. V., Miskowiak K. Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype? – A Perspective Paper. *Frontiers in psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 490. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00490>
- Марута Н. А. Диагностика биполярного аффективного расстройства. *HePoNews*. 2011. № 4. С. 57-60. URL : <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-484/Diagnostika-bipolyarnogo-afektivnogo-rasstroystva#gsc.tab=0>
- Baldessarini R. J., Tondo L., Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014. Vol. 129. Issue 5. P. 383-392. <https://doi.org/10.1111/acps.12204>
- Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies / G. L. Faedda et al. *Journal of affective disorders*. 2014. Vol. 168. P. 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.013>
- Antecedents of manic versus other first psychotic episodes in 263 bipolar I disorder patients / P. Salvatore et al. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014. Vol. 129. Issue 4. P. 275-285. <https://doi.org/10.1111/acps.12170>
- Clinical Practice Guidelines for Bipolar Affective Disorder (BPAD) in Children and Adolescents / S. Gautam et al. *Indian journal of psychiatry*. 2019. Vol. 61. Suppl. 2. P. 294-305. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_570_18
- Тарабрина Н. В. *Практикум по психологии посттравматического стресса*. Санкт-Петербург : Питер, 2001. 272 с.
- Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. *The application of clinical genetics*. Vol. 7. P. 33-42. <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>
- Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder / R. S. Patel et al. *Brain sciences*. 2018. Vol. 8. Issue 9. P. 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
- Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention / A. C. Rios et al. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015. Vol. 37. Issue 4. P. 343-349. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1620>

References

- Rowland, T.A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251-269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Patel, R., Shetty, H., Jackson, R., Broadbent, M., Stewart, R., Boydell, J., McGuire, P., & Taylor, M. (2015). Delays before Diagnosis and Initiation of Treatment in Patients Presenting to Mental Health Services with Bipolar Disorder. *PLOS ONE*, 10(5), Article e0126530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126530>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 417-425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>

- [4] Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 179-193. <https://doi.org/10.1111/acps.12087>
- [5] Trisha, C., Golnosh, A., Jan-Marie, K., Torres, I. J., & Yatham, L. N. (2018). Cognitive functioning in first episode bipolar I disorder patients with and without history of psychosis. *Journal of affective disorders*, 227, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.003>
- [6] Kessing, L. V., & Miskowiak, K. (2018). Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype? – A Perspective Paper. *Frontiers in psychiatry*, 9, Article 490. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00490>
- [7] Maruta, N. A. (2011). Diagnostika bipolyarnogo affektivnogo rasstroystva [Diagnostic of bipolar affective disorder]. *NeiroNews*, (4), 57-60. <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-484/Diagnostika-bipolyarnogo-affektivnogo-rasstroystva#gsc.tab=0> [in Russian].
- [8] Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Visioli, C. (2014). First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 383-392. <https://doi.org/10.1111/acps.12204>
- [9] Faedda, G. L., Serra, G., Marangoni, C., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G. H., Tondo, L., Girardi, P., Baldessarini, R. J., & Koukopoulos, A. (2014). Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *Journal of affective disorders*, 168, 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.013>
- [10] Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Khalsa, H. M., Vázquez, G., Perez, J., Faedda, G. L., Amore, M., Maggini, C., & Tohen, M. (2014). Antecedents of manic versus other first psychotic episodes in 263 bipolar I disorder patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(4), 275-285. <https://doi.org/10.1111/acps.12170>
- [11] Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Gautam, A., & Jagawat, T. (2019). Clinical Practice Guidelines for Bipolar Affective Disorder (BPAD) in Children and Adolescents. *Indian journal of psychiatry*, 61(Suppl. 2), 294-305. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_570_18
- [12] Tarabrina, N. V. (2001). *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa [Workshop on the psychology of posttraumatic stress]*. Piter. [in Russian].
- [13] Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. *The application of clinical genetics*, 7, 33-42. <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>
- [14] Patel, R. S., Virani, S., Saeed, H., Nimmagadda, S., Talukdar, J., & Youssef, N. A. (2018). Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder. *Brain sciences*, 8(9), Article 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
- [15] Rios, A. C., Noto, M. N., Rizzo, L. B., Mansur, R., Martins, F. E., Jr, Grassi-Oliveira, R., Correll, C. U., & Brietzke, E. (2015). Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Revista brasileira de psiquiatria*, 37(4), 343-349. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1620>

Changes in the quantitative and qualitative indicators of blood in athletes training speed, endurance or strength performance

S. M. Malakhova^{*B,D,F}, V. V. Syvolap^{A,C,E}, M. S. Potapenko^{D,E}

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

The vast majority of researches have focused on the study of an association between the body physical capabilities and quantitative, qualitative indicators and the rheological properties of blood depending on the level of physical activity or physical performance. However, the influence of performance (strength, endurance, speed), which is mainly trained by athletes, on the quantitative and qualitative blood indicators have not been studied enough.

The aim of the work – to study the association between the quantitative and qualitative blood indicators with the characteristics of strength, endurance or speed, that are mainly trained by athletes in different sports.

Materials and methods. A total of 72 athletes (52 men and 20 women) qualified from Candidate Master of Sports (CMS) to Master of Sports of International Class (MSIC) (mean age 21.75 ± 3.32 years) were examined. Depending on the physical performance mainly trained by athletes, three groups were formed: the first group – 48 athletes who mainly trained endurance performance (triathlon, swimming, long-distance running, rowing), the second group – 16 athletes who mainly trained speed performance (sprint running), the third group – 8 athletes who mainly trained strength performance (weightlifting, powerlifting, kettlebell lifting). Among them, there were MSIC – 2, masters of sports (MS) – 25, CMS – 45. Blood parameters were determined in the capillary blood of the athletes, using an automatic hematology analyzer "Abacus junior" (Diatron Messtechnik GmbH, Austria).

Results. Groups of athletes who mainly trained endurance or strength performance did not differ from each other in many blood indicators. However, athletes who mainly trained strength performance had a more pronounced anisocytosis, as evidenced by a 5.8 % ($P = 0.008$) increase in erythrocyte distribution width (RDWc, %), than athletes who trained endurance performance, as well as by a 15.4 % ($P = 0.033$) higher mean platelet volume.

Athletes who predominantly trained speed performance had an increased erythrocyte mean corpuscular volume (MCV) by 4.6 % ($P = 0.0082$), absolute (MI) and relative (MI) mixed number of monocytes, eosinophils and basophils by 172.9 % ($P = 0.0004$) and 158.3 % ($P = 0.0002$), respectively, than athletes who trained endurance performance. In athletes who trained strength performance, in contrast to athletes who trained speed performance, significantly higher red blood cell indicators were detected: absolute number of erythrocytes by 7.6 % ($P = 0.040$); haemoglobin content by 8.0 % ($P = 0.032$); mean corpuscular hemoglobin concentration by 6.4 % ($P = 0.025$); RDWc by 5.7 % ($P = 0.006$) with a decrease of 5.9 % ($P = 0.001$) in MCV.

Conclusions. Mobilization of the blood oxygen transport function in response to physical activity in athletes, who mainly trained strength performance, was accomplished through the increasing erythrocyte count, hemoglobin content and mean corpuscular hemoglobin concentration with the decreasing erythrocyte mean corpuscular volume. Athletes who predominantly trained speed performance showed the downward changes in erythrocyte count, hemoglobin content, mean corpuscular hemoglobin concentration (within the reference values) and increased erythrocyte mean corpuscular volume. In athletes who mainly trained endurance performance, the erythrocyte population was medium-sized with medium level of mean corpuscular hemoglobin.

Key words:

athletes, physical performance in endurance, speed, strengt.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 533-539

*E-mail:
malakhova_sn@ukr.net

Зміни кількісних та якісних показників крові у спортсменів, які розвивають якості швидкості, витривалості або сили

С. М. Малахова, В. В. Сиволап, М. С. Потапенко

У фокусі переважної більшості досліджень – вивчення асоціації фізичних можливостей організму з кількісними, якісними показниками та реологічними властивостями крові залежно від рівня рухової активності або фізичної працездатності. Проте вплив якостей (сили, витривалості, швидкості), що переважно розвивають атлети, на кількісні та якісні показники крові вивчений недостатньо.

Мета роботи – вивчити асоціації кількісних та якісних показників крові з якостями сили, витривалості або швидкості, що переважно розвивають спортсмени різних видів спорту.

Матеріали та методи. Обстежили 72 спортсмени (52 чоловіки та 20 жінок) рівня майстерності від КМС до МСМК, середній вік – $21,75 \pm 3,32$ року. Залежно від фізичних якостей, які здебільшого розвивали спортсмени, сформували три групи: перша – 48 спортсменів, які переважно розвивали якість витривалості (тріатлон, плавання, біг на довгі дистанції, академічна гребля), друга група – 16 спортсменів, які передусім розвивали якість швидкості (спринтерський біг), третя група – 8 спортсменів, які переважно розвивали якість сили (важка атлетика, паверліфтинг, гирьовий спорт). Майстрів спорту міжнародного класу (МСМК) – 2, майстрів спорту (МС) – 25, кандидатів у майстри спорту – 45. Показники крові визначали в капілярній крові спортсменів за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора «Abacus junior» (Diatron Messtechnik GmbH, Австрія).

Результати. Групи спортсменів, які переважно розвивали якості витривалості або сили, не відрізнялися між собою за багатьма показниками крові. Але спортсмени, які переважно розвивали якість сили, мали більш виражений анізоцитоз (про

Ключові слова:

спортсмени, фізичні якості витривалості, швидкості, сили.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 533-539

що свідчить більша на 5,8 % ($p = 0,008$) величина розподілу еритроцитів (RDWc, %), ніж спортсмени, які розвивали якість витривалості, а також більший на 15,4 % ($p = 0,033$) об'єм крові, що становлять тромбоцити.

Спортсмени, які переважно розвивали якість швидкості, мали більший на 4,6 % ($p = 0,0082$) середній об'єм еритроцитів (MCV), на 172,9 % ($p = 0,0004$) – абсолютний (MID) та на 158,3 % ($p = 0,0002$) – відносний (MI) вміст суміші моноцитів, базофілів, еозинофілів, ніж спортсмени, які розвивали якість витривалості. У спортсменів, які розвивали якість сили на відміну від спортсменів, які розвивали якість швидкості, зафіксовані вірогідно більші показники червоної крові: абсолютної кількості еритроцитів на 7,6 % ($p = 0,040$); концентрації гемоглобіну в цільній крові на 8,0 % ($p = 0,032$); середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитарній масі на 6,4 % ($p = 0,025$); відносної ширини розподілення еритроцитів по об'єму на 5,7 % ($p = 0,006$) за умов меншого середнього об'єму еритроцитів на 5,9 % ($p = 0,001$).

Висновки. Мобілізація кисневотранспортної функції крові до фізичних навантажень у спортсменів, які переважно розвивали якість сили, досягається шляхом збільшення кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитарній масі за умов зменшення середнього об'єму еритроцитів. У атлетів, які переважно розвивали якість швидкості, зміни показників червоної крові спрямовані в бік зменшення (в межах референтних значень) кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитарній масі та збільшення середнього об'єму еритроцитів. У спортсменів, які переважно розвивали якість витривалості, популяція еритроцитів характеризувалася середніми розмірами та середнім рівнем внутрішньоклітинної концентрації гемоглобіну.

Ключевые слова:

спортсмены, физические качества выносливости, скорости, силы.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 533-539

Изменения количественных и качественных показателей крови у спортсменов, развивающих качества быстроты, выносливости или силы

С. Н. Малахова, В. В. Сыволап, М. С. Потапенко

В фокусе большинства исследований было изучение ассоциации возможностей организма с количественными, качественными показателями и реологическими свойствами крови в зависимости от уровня двигательной активности или физической работоспособности. Однако влияние качеств (силы, выносливости, скорости), которые преимущественно развивают атлеты, на количественные и качественные показатели крови изучено недостаточно.

Цель работы – изучение ассоциации количественных и качественных показателей крови с качествами силы, выносливости или скорости, которые преимущественно развивают спортсмены разных видов спорта.

Материалы и методы. Обследованы 72 спортсмена (52 мужчины и 20 женщин) уровня мастерства от КМС до МСМК, средний возраст – $21,75 \pm 3,32$ года. В зависимости от физических качеств, которые преимущественно развивали спортсмены, сформированы три группы: первая группа – 48 спортсменов, которые развивали преимущественно качество выносливости (триатлон, плавание, бег на длинные дистанции, академическая гребля), вторая группа – 16 спортсменов, которые развивали преимущественно качество скорости (спринтерский бег), третья группа – 8 спортсменов, которые развивали преимущественно качество силы (тяжелая атлетика, пауэрлифтинг, гиревой спорт). Мастеров спорта международного класса (МСМК) – 2, мастеров спорта (МС) – 25, кандидатов в мастера спорта – 45. Показатели крови определяли в капиллярной крови спортсменов с помощью автоматического гематологического анализатора «Abacus junior» (Diatron Messtechnik GmbH, Австрия).

Результаты. Группы спортсменов, которые преимущественно развивали качества выносливости или силы, не отличались между собой по многим показателям крови. Однако спортсмены, развивающие преимущественно качество силы, имели более выраженный анизозитоз (о чем свидетельствует большая на 5,8 % ($p = 0,008$) величина распределения эритроцитов (RDWc, %), чем спортсмены, развивающие качество выносливости, а также больший на 15,4 % ($p = 0,033$) объем крови, занимаемый тромбоцитами.

Спортсмены, преимущественно развивающие качество скорости, имели больший на 4,6 % ($p = 0,0082$) средний объем эритроцитов (MCV), на 172,9 % ($p = 0,0004$) – абсолютное (MID) и на 158,3 % ($p = 0,0002$) – относительное (MI) содержание смеси моноцитов, базофилов, эозинофилов, чем спортсмены, развивающие качество выносливости. У спортсменов, которые развивали качество силы, в отличие от спортсменов, развивающих качество скорости, зафиксированы достоверно большие показатели красной крови: абсолютного количества эритроцитов на 7,6 % ($p = 0,040$), концентрации гемоглобина в цельной крови на 8,0 % ($p = 0,032$), средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе на 6,4 % ($p = 0,025$), относительной ширины распределения эритроцитов по объему на 5,7 % ($p = 0,006$) в условиях меньшего среднего объема эритроцитов на 5,9 % ($p = 0,001$).

Выводы. Мобилизация кислородтранспортной функции крови к физическим нагрузкам у спортсменов, преимущественно развивающих качество силы, достигается за счет увеличения количества эритроцитов, содержания гемоглобина, средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе в условиях уменьшения среднего объема эритроцитов. У атлетов, которые в основном развивали качество скорости, изменения показателей красной крови направлены в сторону уменьшения (в пределах референтных значений) количества эритроцитов, содержания гемоглобина, средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе и увеличения среднего объема эритроцитов. У спортсменов, преимущественно развивающих качество выносливости, популяция эритроцитов характеризуется средними размерами и средним уровнем внутриклеточной концентрации гемоглобина.

The most important physiological systems that determine body's ability to adapt to physical exercises are the cardiorespiratory system and red blood cells, which provide oxygen transport to tissues [2]. The vast majority of researches have focused on the study of an association between the body

physical capabilities and quantitative (erythrocyte number), qualitative indicators (erythrocyte mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin) and the rheological properties of blood depending on the level of physical activity or physical performance [4,8,10,11,16].

However, the influence of performance (strength, endurance, speed) that athletes trained on the quantitative and qualitative indicators of blood has not been studied enough.

Aim

Thus, the aim of this work was to study the association between the quantitative and qualitative indicators of blood and strength, endurance or speed performance that athletes train in various kinds of sport.

Materials and methods

After signing an informed consent to participate in the study, 72 athletes (52 men and 20 women) qualified from Candidate Master of Sports (CMS) to Master of Sports of International Class (MSIC) were included. The mean age of subjects was 21.75 ± 3.32 years. Depending on the physical performance mainly trained by athletes, three groups were formed. The first group – 48 athletes who mainly trained endurance performance (triathletes, swimmers, long distance runners, rowers), the second group – 16 athletes who mainly trained speed performance (sprinters), the third group – 8 athletes who mainly trained strength performance (weightlifters, powerlifters, kettlebell lifters). Among them, there were MSIC – 2 athletes, masters of sports (MS) – 25, CMS – 45.

Red blood cell (RBC) number, hematocrit (HCT), mean corpuscular hemoglobin (Hb) concentration (MCHC), mean corpuscular hemoglobin (MCH), erythrocyte mean corpuscular volume (MCV), RBC distribution width (RDWc, %), white blood cell (WBC) count and differential counts of three WBC subpopulations – lymphocytes (LYM), granulocytes (GRA) – eosinophils (EO), basophils (BA) and mixed number of monocytes, eosinophils and basophils (MID), monocytes (MO); the percentage of lymphocytes (LY, %), granulocytes (GR, %), monocytes and eosinophils (MI, %), platelet count (PLT), plateletcrit (PCT), platelet distribution width (PDWc), mean platelet volume (MPV), erythrocyte sedimentation rate (ESR) were determined in the capillary blood of athletes using an automatic hematology analyzer “Abacus junior” (Diatron Messtechnik GmbH, Austria).

Statistical analysis of the study results was performed using a software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804|382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of quantitative indicators distribution. Quantitative indicators were presented in the form of arithmetic mean and standard deviation taking into account the normality of the data; qualitative indicators – in the form of absolute and relative frequency.

Comparison of quantitative indicators in independent groups was determined by the method of parametric statistics using the two-sample Student's t-test with the two-sided test index for a statistical significance value. A difference in qualitative characteristics between independent groups was assessed using the Pearson's chi-square test with Yates' correction and Fisher's exact test. Differences were considered statistically significant at the level of $P < 0.05$.

Table 1. Blood counts in athletes who mainly trained endurance or strength performance, M \pm SD

Value, units of measure	Performance		P-level	$\Delta\%$
	Endurance (n = 48)	Strength (n = 16)		
WBC, $10^9/l$	5.91 ± 1.41	7.14 ± 2.57	0.149	
LYM, $10^9/l$	2.28 ± 1.42	2.46 ± 1.36	0.889	
MID, $10^9/l$	0.37 ± 0.36	0.57 ± 0.63	0.056	35 %
GRA, $10^9/l$	3.47 ± 1.00	4.11 ± 2.03	0.381	
LY, %	35.58 ± 7.70	36.66 ± 10.79	0.865	
MI, %	5.83 ± 4.32	7.68 ± 6.49	0.306	
GR, %	58.60 ± 7.77	57.56 ± 12.21	0.822	
RBC, $10^{12}/l$	4.38 ± 0.46	4.50 ± 0.43	0.340	
HGB, g/l	148.92 ± 11.76	154.38 ± 12.44	0.110	
HCT, %	38.94 ± 3.74	39.63 ± 3.96	0.466	
MCV, fl	89.15 ± 4.49	88.06 ± 3.30	0.194	
MCH, pg	34.25 ± 3.22	34.44 ± 2.22	0.398	
MCHC, g/l	383.92 ± 28.69	390.75 ± 26.05	0.264	
RDWc, %	12.70 ± 0.61	13.44 ± 0.92	0.008	5.8 %
PLT, $10^9/l$	170.49 ± 37.70	183.06 ± 48.54	0.153	
PCT, %	0.13 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.033	15.4 %
MPV, fl	7.87 ± 0.81	8.12 ± 0.57	0.155	
PDWc, %	37.66 ± 2.23	38.58 ± 1.55	0.116	
ESR, mm/h	6.26 ± 1.83	7.17 ± 1.94	0.245	

Results

Comparison of blood parameters in athletes who mainly trained endurance or strength performance revealed a significant predominance of erythrocyte heterogeneity (RDWc) (12.70 ± 0.61 vs. 13.44 ± 0.92 %) by 5.8 % ($P = 0.008$) and PCT (0.13 ± 0.03 vs. 0.15 ± 0.04 %) by 15.4 % ($P = 0.033$) in athletes, who trained strength performance (Table 1). That is, athletes who trained strength performance had a greater RDWc and MPV.

The MID showed a 35 % ($P = 0.056$) increasing trend in athletes who trained strength performance.

Thus, athletes who mainly trained strength performance had a more pronounced anisocytosis, as evidenced by a 5.8 % ($P = 0.008$) increase in RDWc than athletes who trained endurance performance, as well as by a 15.4 % ($P = 0.033$) higher MPV (Table 2). There were no other differences in blood counts between groups of athletes who mainly trained endurance or strength performance.

Comparative analysis of blood counts in endurance-trained and speed-trained athletes found a significant predominance of the following indicators in the latter: MID by 172.9 % (0.37 ± 0.36 vs. 1.01 ± 0.40 $10^9/l$, $P = 0.0004$), MI by 158.3 % (5.83 ± 4.32 vs. 15.06 ± 5.18 %, $P = 0.0002$), MCV by 4.6 % (89.15 ± 4.49 vs. 93.25 ± 2.12 fl, $P = 0.0082$).

PCT showed a trend of being higher in speed-trained athletes in contrast to endurance-trained ones ($P = 0.0804$).

A higher MCHC was noticeable in endurance-trained athletes in contrast to athletes who trained speed performance, but this difference did not have a statistical significance ($P = 0.0810$).

Thus, athletes who predominantly trained speed performance had higher MCV by 4.6 % ($P = 0.0082$), MID – by 172.9 % ($P = 0.0004$) and MI – by 158.3 % ($P = 0.0002$) than endurance-trained athletes.

Comparison of hematological parameters in strength-trained and speed-trained athletes demonstrates that the latter had significantly higher MID by 77.2 % (0.57 ± 0.63

Table 2. Blood counts in athletes who mainly trained endurance or speed performance, M ± SD

Value, units of measure	Performance		P-level	Δ%
	Endurance (n = 48)	Speed (n = 8)		
WBC, 10 ⁹ /l	5.91 ± 1.41	6.67 ± 1.80	0.2814	
LYM, 10 ⁹ /l	2.28 ± 1.42	2.23 ± 1.18	0.3673	
MID, 10 ⁹ /l	0.37 ± 0.36	1.01 ± 0.40	0.0004	172.9 %
GRA, 10 ⁹ /l	3.47 ± 1.00	3.42 ± 0.76	0.9533	
LY, %	35.58 ± 7.70	31.88 ± 14.15	0.9813	
MI, %	5.83 ± 4.32	15.06 ± 5.18	0.0002	158.3 %
GR, %	58.60 ± 7.77	53.05 ± 11.46	0.1087	
RBC, 10 ¹² /l	4.38 ± 0.46	4.16 ± 0.23	0.1061	
HGB, g/l	148.92 ± 11.76	142.00 ± 12.80	0.1975	
HCT, %	38.94 ± 3.74	38.73 ± 2.46	0.9254	
MCV, fl	89.15 ± 4.49	93.25 ± 2.12	0.0082	4.6 %
MCH, pg	34.25 ± 3.22	34.09 ± 1.61	0.8330	
MCHC, g/l	383.92 ± 28.69	365.88 ± 11.41	0.0810	
RDWc, %	12.70 ± 0.61	12.68 ± 0.44	0.3965	
PLT, 10 ⁹ /l	170.49 ± 37.70	188.38 ± 22.58	0.1178	
PCT, %	0.13 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.0804	
MPV, fl	7.87 ± 0.81	7.90 ± 0.81	0.7561	
PDWc, %	37.66 ± 2.23	38.16 ± 2.21	0.4372	
ESR, mm/h	6.26 ± 1.83	5.88 ± 1.25	0.3995	

Table 3. Blood counts in athletes, who mainly trained strength or speed performance, M ± SD

Value, units of measure	Performance		P-level	Δ%
	Strength (n = 16)	Speed (n = 8)		
WBC, 10 ⁹ /l	7.14 ± 2.57	6.67 ± 1.80	0.903	
LYM, 10 ⁹ /l	2.46 ± 1.36	2.23 ± 1.18	0.668	
MID, 10 ⁹ /l	0.57 ± 0.63	1.01 ± 0.40	0.022	77.2 %
GRA, 10 ⁹ /l	4.11 ± 2.03	3.42 ± 0.76	0.713	
LY, %	36.66 ± 10.79	31.88 ± 14.15	0.854	
MI, %	7.68 ± 6.49	15.06 ± 5.18	0.008	96.1 %
GR, %	57.56 ± 12.21	53.05 ± 11.46	0.298	
RBC, 10 ¹² /l	4.50 ± 0.43	4.16 ± 0.23	0.040	7.6 %
HGB, g/l	154.38 ± 12.44	142.00 ± 12.80	0.032	8.0 %
HCT, %	39.63 ± 3.96	38.73 ± 2.46	0.624	
MCV, fl	88.06 ± 3.30	93.25 ± 2.12	0.001	5.9 %
MCH, pg	34.44 ± 2.22	34.09 ± 1.61	0.540	
MCHC, g/l	390.75 ± 26.05	365.88 ± 11.41	0.025	6.4 %
RDWc, %	13.44 ± 0.92	12.68 ± 0.44	0.006	5.7 %
PLT, 10 ⁹ /l	183.06 ± 48.54	188.38 ± 22.58	0.806	
PCT, %	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.02	0.758	
MPV, fl	8.12 ± 0.57	7.90 ± 0.81	0.602	
PDWc, %	38.58 ± 1.55	38.16 ± 2.21	0.783	
ESR, mm/h	7.17 ± 1.94	5.88 ± 1.25	0.144	

vs. 1.01 ± 0.40 10⁹/l, P = 0.022), MI – by 96.1 % (7.68 ± 6.49 vs. 15.06 ± 5.18 %, P = 0.008), MCV by 5.9 % (88.06 ± 3.30 vs. 93.25 ± 2.12 fl, P = 0.001) in contrast to athletes who trained strength performance (Table 3).

Nevertheless, strength-trained athletes showed a significantly higher RBC by 7.6 % (4.50 ± 0.43 vs. 4.16 ± 0.23 10¹²/l, P = 0.040), HGB – by 8.0 % (154.38 ± 12.44 vs. 142.00 ± 12.80 g/l, P = 0.032), MCHC – by 6.4 % (390.75 ± 26.05 vs. 365.88 ± 11.41 g/l, P = 0.025) and RDWc – by 5.7 % (13.44 ± 0.92 vs. 12.68 ± 0.44 %, P = 0.006) as compared to athletes who trained speed performance.

So, strength-trained athletes, in contrast to speed-trained athletes, showed significantly higher RBC parameters:

- the absolute number of erythrocytes by 7.6 % (P = 0.040);
- hemoglobin content (HGB) by 8.0 % (P = 0.032);
- MCHC by 6.4 % (P = 0.025);
- RDWc by 5.7 % (P = 0.006) with a 5.9 % (P = 0.001) decrease in MCV.

There was a clear correlation between RBC parameters and the athletic performance trained (Fig. 1–4). The highest indicators of RBC count, HGB, MCHC were observed in strength-trained athletes and the lowest ones in athletes who trained speed performance.

The values of RBC, HGB, MCHC were intermediate in endurance-trained athletes.

At the same time, strength-trained athletes had the lowest MCV, which was the highest in speed-trained athletes. The mean RBC was intermediate in athletes who trained endurance performance.

Discussion

According to I. Z. Khazipova and V. G. Shamratova (2012), the heart functional reserve is mainly responsible to ensure the endurance, while the state of microcirculation influence is less relevant [15]. Meanwhile, it is well known that the body's oxygen transport capacity depends on the blood volume and the HGB in it. Decrease in the quantitative and qualitative parameters of red blood cells in anemia conditions significantly reduces the adaptive capacity of the cardiovascular system and whole human body. Mobilization of the oxygen transport function of blood is provided through, first of all, augmenting the total oxygen-carrying capacity of RBC, that is by increase in number and/or size of erythrocytes.

Herewith, the quantitative pattern contributes to the development of adverse hemorheological shifts [7], such as reduced whole blood flow with increasing HCT, which causes a resistance to blood flow, that in its turn, reduces the oxygen transport capacity of blood [14]. Under such conditions, the self-regulation mechanism is activated, namely RBCs display a less aggregation activity, aimed at improving the microreological properties along with the negative changes in the macroreological indicators and vice versa [9].

The study results of V. G. Shamratova and I. R. Khazipova (2011) indicated that the adrenaline-induced rheological response of RBC is influenced by their MCV and cytoplasmic viscosity, the change in cell size in the erythrocyte population and the severity of anisocytosis [16]. The correlations were complex and nonlinear. Thus, with an increase in proportion of microcytes and macrocytes in the erythrocyte population, the authors reported a decrease in erythrocyte adrenoreactivity and altered blood rheological properties [16]. The best rheological properties of blood, according to V. G. Shamratova and I. R. Khazipova coincided with the maximum adrenoreactivity of RBCs being consistent with average values of HCT and MCV (44.5 % and 88 fl, respectively); while the physiological optimum was in the range of RBC size predominantly represented by mature cells [16].

It has been proved, that adrenergic aggregation activity is enhanced by a significant decrease or increase in erythrocyte volume and intracellular viscosity. The MCH determines cytoplasmic viscosity and depends on erythrocyte life span [12]. Optimal rheological parameters are typical predominantly for mature erythrocytes [16].

The study results of G.-F. von Tempelhoff et al. (2016), based on an examination of 286 healthy women (age 46.5 ± 17.6 years; BMI 25.5 ± 5.2 kg/m²), showed an association between erythrocyte deformability, MCV and MCHC depending on age but not on BMI in middle-aged women with normal weight or moderately overweight. The authors found that erythrocyte aging was accompanied by a decrease in MCV and an increase in their stiffness. The significant influence of MCV and MCHC on the RBC deformability in apparently healthy middle-aged women was revealed, namely low MCHC and high MCV were associated with increased deformability, and high MCHC and low MCV correlated with increased RBC stiffness [5]. Bosch F. H. et al. [1] also observed a decreased RBC deformability with an increased MCHC and a decreased MCV. Rheological changes in the blood showed an increase in blood viscosity in women with age. Nevertheless, MCV, MCHC or MCH did not affect RBC aggregation in middle-aged women [1].

However, the works of V. G. Shamratova and I. R. Kha-zipova (2011) concluded that the blood rheological properties (viscosity) were largely dependent on HCT values. An increase in HCT, especially exceeding the mean value, was matched by a drop in erythrocyte adrenergic reactivity and resulted in altered rheological properties not only of whole blood, but also RBCs. In contrast, a decrease in blood viscosity due to a decrease in HCT was associated with an increase in adrenaline-induced RBC aggregation [16].

An increase in the proportion of circulating macrocytes also worsened the rheological properties of blood [16].

That is, an increase in the number of RBC and HGB is an extremely important pre-condition for improving oxygen transport function of blood, especially when adapting to significant physical activity, although it is associated with alterations in the rheological properties of blood.

Kostova V. et al. (2012) found a linear correlation between dynamic viscosity and hematocrit in patients with type 2 diabetes mellitus. The relationship demonstrated an increase in viscosity causing an increase in hemorheological parameters (HCT, RBC count and fibrinogen) [3].

The data obtained suggested that people, who practice sports professionally and train certain physical performances, may have changes in the quantitative and qualitative parameters of red blood, which simultaneously support an enhancement of oxygen transport function and improvements in the rheological properties of blood by reducing the MCV. According to our data, such changes occurred in strength-trained athletes.

Kovelska A. V. and co-authors (2017) found a link between basic indicators of physical performance and some hematological parameters, including HGB and MCV. The authors revealed a statistically significant correlation ($r = -0.27$, $P < 0.05$) between training experience and MCV [10]. Decreased MCV is known to be an indicator of increased body adaptability to exercise, as it is inversely related to tissue oxygen supply [6].

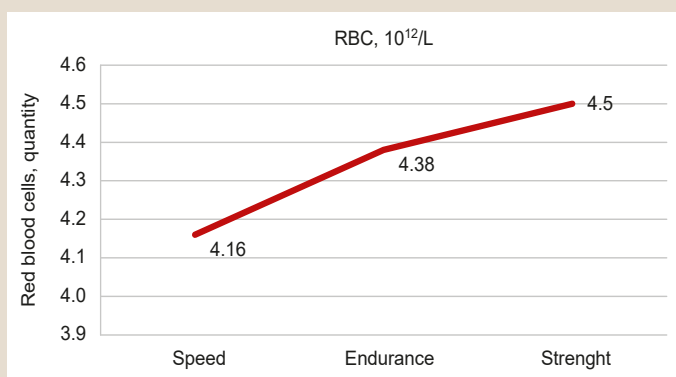


Fig. 1. Correlation between RBC count and speed, endurance or strength performance in trained athletes.

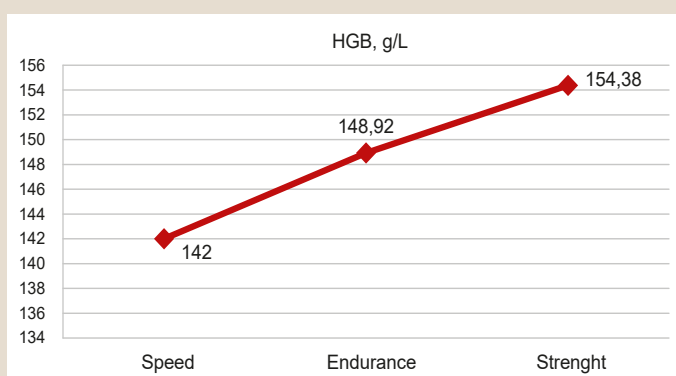


Fig. 2. Correlation between HGB and speed, endurance or strength performance in trained athletes.

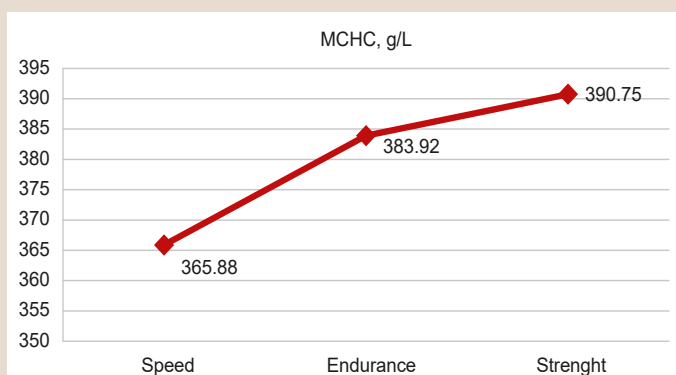


Fig. 3. Correlation between MCHC and speed, endurance or strength performance in trained athletes.

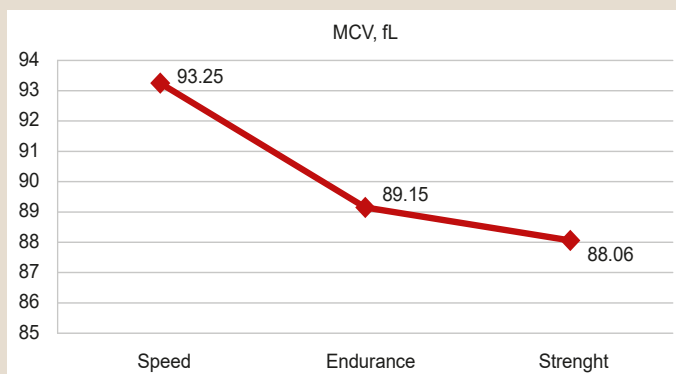


Fig. 4. Correlation between MCV and speed, endurance or strength performance in trained athletes.

Our data indicated that the athletes who mainly trained endurance performance had medium-sized RBC and average MCH that may have promoted athletic excellence in such sports as triathlon, marathon running and others.

Athletes should have a higher level of aerobic capacity during long-term training, which requires general endurance. Blood volume and RBC count are important factors for maximum aerobic capacity and physical performance. Regular physical exercise increases blood volume on the sidelines of improvements in maximum aerobic capacity and physical performance owing to RBC count. In analyzing the relationship between the main indicators of physical performance and hematological parameters in athletes, Kovelska A. V. and co-authors revealed a direct correlation between $VO_2\text{max}$ ml/min⁻¹ and both HGB ($r = 0.32$; $P < 0.05$) and MCH ($r = 0.37$; $P < 0.05$) [10].

Our findings demonstrate a need for further study of the changes in blood parameters in athletes who mainly trained speed performance. The advantages of increased MCV along with reduced MCH in order to train high-speed sports performance are not well understood. Perhaps the changes in RBC size towards its increase were caused by cell swelling due to ionic imbalance.

The decrease in HCT, in the minds of Kovelska A. V., may be favorable for physical performance through the influence on circulation, which can be seen in reducing peripheral vascular resistance and increasing blood volume. With increasing training experience, there was a downward trend ($P > 0.05$) in the levels of HGB and HCT. Based on the results obtained, the researchers suggested that these differences were driven by the presence of one possible mechanism of the blood system adaptation to training loads, involving increase in the volume of circulating blood mainly due to its plasma component [10]. The parameters of RBCs either did not change or showed a tendency to decrease with an increase in circulating plasma volume [13].

Thus, the data yielded by the study convincingly demonstrate the correlation between the direction and severity of changes in qualitative and quantitative blood indicators and physical performance, which athletes mainly trained in various sports.

Conclusions

1. Mobilization of the blood oxygen transport function in response to physical activity in athletes, who mainly trained strength performance, was accomplished through the increasing erythrocyte count, hemoglobin content and mean corpuscular hemoglobin concentration with the decreasing erythrocyte mean corpuscular volume.

2. Athletes who predominantly trained speed performance showed the downward changes in erythrocyte count, hemoglobin content, mean corpuscular hemoglobin concentration (within the reference values) and increased erythrocyte mean corpuscular volume.

3. In athletes who mainly trained endurance performance, the erythrocyte population was medium-sized with medium level of mean corpuscular hemoglobin.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.03.2020

Information about authors:

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor 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 Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фіз. виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

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

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Bosch, F. H., Werre, J. M., Schipper, L., Roerdinkholder-Stoelwinder, B., Huls, T., Willekens, F. L., Wichers, G., & Halie, M. R. (1994). Determinants of red blood cell deformability in relation to cell age. *European journal of haematology*, 52(1), 35-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1994.tb01282.x>
- Ferguson, C., Whipp, B., Cathcart, A. J., Rossiter, H. B., Turner, A. P., & Ward, S. A. (2007). Effects of prior very-heavy intensity exercise on indices of aerobic function and high-intensity exercise tolerance. *Journal of applied physiology*, 103(3), 812-822. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01410.2006>
- Kostova, V., Antonova, N., Velcheva, I., & Ivanov, I. (2012) Comparative analysis of the rheological properties of blood in patients with type 2 diabetes. *Series on Biomechanics*, 27(3-4), 80-85.
- Tomschi, F., Bloch, W., & Grau, M. (2018). Impact of Type of Sport, Gender and Age on Red Blood Cell Deformability of Elite Athletes. *International journal of sports medicine*, 39(1), 12-20. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119879>
- von Tempelhoff, G. F., Schelkunov, O., Demirhan, A., Tsikouras, P., Rath, W., Velten, E., & Csorba, R. (2016). Correlation between blood rheological properties and red blood cell indices (MCH, MCV, MCHC) in healthy women. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 62(1), 45-54. <https://doi.org/10.3233/CH-151944>
- Vikulov, A. D., Melnikov, A. A., & Osetrov, I. A. (2001). Reologicheskie svoystva krovi u sportsmenov [Rheological properties of blood in athletes]. *Fiziologiya cheloveka*, 27(5), 124-132. [in Russian].
- Gushchin, A. G., Muraviev, A. V., & Shaechkina, I. K. (2000). Otsenka kompleksa gemoreologicheskikh parametrov pri eritrotsitoze [Evaluation of the complex of hemorheological parameters in erythrocytosis]. *Fiziologiya cheloveka*, 26(2), 111-114. [in Russian].
- Dautova, A. Z., Shamratova, V. G., & Vorob'eva, E. V. (2019). Assotsiatsiya polimorfizmov genov ASE, SMA1 i BDKRB2 s sostoyaniem kislorodtransportnoi sistemy organizma u yunoshei s raznym urovнем dvigatel'noi aktivnosti [Association of polymorphisms of the ACE, CMA1 and BDKRB2 genes with the state of oxygen transport system

- in young men with different levels of motor activity]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*, 7(3), 251-260. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.251> [in Russian].
- [9] Katyukhin, L. N. (2001). Rol' reologicheskikh determinant eritrotsitov v regulyatsii struktury krovotoka [The role of rheological determinants of red blood cells in the regulation of blood flow]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (12), 22-24. [in Russian].
- [10] Kovelska, A. V., Lysenko, O. M., Horenko, Z. A., & Ocheretko B. I. (2017). ematolohichni pokaznyky krovi u sportsmeniv ta riven fizychnoi pratsездatnosti [Hematologic indices in athletes and physical work capacity level]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiia*, (2), 74-82. [in Ukrainian].
- [11] Krivoschekov, S. G., Divert, V. E., Melnikov, V. N., Vodjanitskij, S. N., & Girenko, L. A. (2013). Sravnitel'nyi analiz reaktsii gazoobmena i kardiorespiratornoi sistemy plovtsov i lyzhnikov na narastayushchuyu normobaricheskuyu gipoksiyu i fizicheskuyu nagruzku [Comparative Analysis of Gas Exchange and Cardiorespiratory Systems Reactions to Increasing Normobaric Hypoxia and Physical Load of Swimmers and Skiers]. *Fiziologiya cheloveka*, 39(1), 117-125. <https://doi.org/10.7868/S0131164612060070> [in Russian].
- [12] Murav'ev, A. V., & Murav'ev, A. A. (2005). Vne- i vnutrikletochnye mekhanizmy izmeneniya agregatsii eritrotsitov [Extra- and intracellular mechanisms of changes in erythrocyte aggregation]. *Fiziologiya cheloveka*, 31(4), 108-112. [in Russian].
- [13] Nekhvyadovich, A. I., Budko, A. N., Petrova, E. E., & Pasyukevich, A. A. (2016). Differentsirovannyi podkhod k otsenke izmeneniya kartiny krovi v protsesse adaptatsii k trenirovochnym nagruzkam sportsmenok po gimnastike sportivnoi [The differential approach to the assessment of the variation of the hematological status in the course of adaptation to the training loads of sportswomen of the artistic gymnastics]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, (1), 63-71. [in Russian].
- [14] Solov'eva, T. I., & Lukina, E. A. (2006). Mikrogemoreologicheskie narusheniya: kharakteristika i klinicheskoe znachenie [Microhemoreological disorders: characteristics and clinical significance]. *Terapevticheskii arkhiv*, 78(2), 87-91. [in Russian].
- [15] Khazipova, I. R., & Shamratova, V. G. (2012). Svyazi adrenoreaktivnosti eritrotsitov s sostoyaniem kislorodtransportnoi sistemy organizma i fizicheskoi vynoslivost'yu studentov [Connection of Erythrocyte Adrenoreactivity with the State of Body's Oxygen Transport System and Students' Physical Endurance]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*, (12), 235-242. [in Russian].
- [16] Shamratova, V. G., & Khazipova, I. R. (2011). Vzaimosvyazi adrenoreaktivnosti eritrotsitov s nekotorymi makro- i mikroreologicheskimi parametrami krovi u zdorovykh lyudei [Interrelations of adrenoreactivity of erythrocytes with some macro- and microreological parameters in blood of healthy people]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 16(4), 1219-1222. [in Russian].

Протимікробна активність структурно-метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853

О. Ю. Ісаєнко *^{1,A,C,D}, О. В. Коцар ^{2,B}, Т. М. Рижкова ^{3,E}, Є. М. Бабич ^{1,F}

¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, ²Харківський національний медичний університет, Україна, ³Харківська державна зооветеринарна академія, 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:

метаболіти, структурні компоненти, протимікробні властивості, сахароміцети, лактобактерії, референтні штами.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 540-546

*E-mail: el.isaenko@ukr.net

Мета роботи – визначити чутливість референтних штамів до структурно-метаболітичних комплексів окремо *Lactobacillus rhamnosus* GG і в комбінації з *Saccharomyces boulardii* для обґрунтування можливості створення протимікробних препаратів із поліфункціональною активністю.

Матеріали та методи. Структурно-метаболітичні комплекси лактобактерій і сахароміцетів одержували авторським способом без використання живильних середовищ. Мінімальні інгібувальні концентрації (МІК) і мінімальні бактерицидні концентрації (МБЦК) визначали мікротомом серійних розведень у рідкому живильному середовищі в 96-луночковому планшеті. Для встановлення МІК спектрофотометрично вимірювали оптичну щільність зразків за допомогою аналізатора «Lisa Scan™ EM» (Erba Mannheim, Чеська Республіка), а для МБЦК робили висів на тверде живильне середовище. Концентрації досліджуваних речовин перебували в діапазоні від 1,10 до 0,02 мг/мл за загальним білком. Тест-культурами були референтні штами *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Результати. Встановлена прямопропорційна залежність протимікробного ефекту від тривалості експозиції, концентрації та активності структурно-метаболітичних комплексів лактобактерій і сахароміцетів. Мінімальна бактерицидна концентрація фільтратів лактобактерій для *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 становила 0,27 мг/мл білка, а лактобактерій і сахароміцетів – 0,21 мг/мл білка. Структурно-метаболітичний комплекс *Lactobacillus* із концентрацією 0,14 мг/мл білка також бактерицидно діяв на культуру *P. aeruginosa* ATCC 27853. Найменші випробувані концентрації дослідних фільтратів *Lactobacillus rhamnosus* GG (0,03 мг/мл білка) та комбінації з *Saccharomyces boulardii* (0,02 мг/мл білка) викликали зниження оптичної щільності референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 на 77,16–82,30 %, 51,25–52,78 %, 31,43–31,58 % ($p \leq 0,01$) відповідно. Мінімальні бактерицидні концентрації відповідали мінімальним інгібувальним концентраціям.

Висновки. У результаті досліджень визначили чутливість штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 до обох структурно-метаболітичних комплексів лактобактерій і сахароміцетів. Отримані мінімальні інгібувальні/бактерицидні концентрації дослідних фільтратів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* стануть у нагоді для створення перспективних протимікробних препаратів для альтернативної або додаткової терапії при захворюваннях різного генезу.

Key words:

metabolites, structural components, antimicrobial properties, saccharomycetes, lactobacteria, reference strains.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 540-546

Antimicrobial activity of structural-metabolic complexes of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* against *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853

O. Yu. Isaenko, O. V. Kotsar, T. M. Ryzhkova, Ye. M. Babych

The aim of the work – to determine the sensitivity of reference strains to structural-metabolic complexes of both *Lactobacillus rhamnosus* GG alone and in combination with *Saccharomyces boulardii* to justify the possibility of developing antimicrobial drugs with polyfunctional activity.

Materials and methods. Proprietary structural-metabolic complexes of lactobacteria and lactobacteria with saccharomycetes were obtained without the use of culture media. Minimum inhibitory concentrations (MICs) and minimum bactericidal concentrations (MBCs) were determined by the serial dilution micromethod in a culture medium in a 96-well plate. To estimate the MIC, the optical density of the samples was spectrophotometrically measured using a Lisa Scan™ EM analyzer (Erba Mannheim, Czech Republic), and broth was plated on a solid culture medium for the MBC estimation. The concentrations of the test substances ranged from 1.10 to 0.02 mg/ml by the total protein. The test cultures were reference strains of *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Results. The antimicrobial effect was found to be in direct proportion to the exposure time, concentration and activity of structural-metabolic complexes of lactobacteria and lactobacteria with saccharomycetes. The MBC of lactobacteria filtrates for *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 was 0.27 mg/ml by protein, and lactobacteria and saccharomycetes – 0.21 mg/ml by protein. The structural-metabolic complex of *Lactobacillus* with a concentration of 0.14 mg/ml by protein also presented bactericidal effect on the culture of *P. aeruginosa* ATCC 27853. The lowest tested concentrations of the studied *Lactobacillus rhamnosus* GG (0.03 mg/ml by protein) filtrates and combinations with *Saccharomyces boulardii* (0.02 mg/ml by protein) caused a decrease in the optical density of the reference strains of *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 by 77.16–82.30 %, 51.25 – 52.78 %, 31.43–31.58 % ($P \leq 0.01$), respectively. The MICs values corresponded to the MBCs.

Conclusions. As a result of the studies, the sensitivity of *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, and *P. aeruginosa* ATCC 27853 strains to both structural-metabolic complexes of lactobacteria and saccharomycetes was determined. The obtained minimum inhibitory/bactericidal concentrations of the studied filtrates of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* will be useful in the development of promising antimicrobial agents for alternative or add-on therapies of diseases having various origins.

Противомикробная активность структурно-метаболических комплексов *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* относительно *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853

Е. Ю. Исаенко, Е. В. Коцарь, Т. Н. Рижкова, Е. М. Бабич

Цель работы – определить чувствительность референтных штаммов к структурно-метаболическим комплексам отдельно *Lactobacillus rhamnosus* GG и в комбинации с *Saccharomyces boulardii* для обоснования возможности создания противомикробных препаратов с полифункциональной активностью.

Материалы и методы. Структурно-метаболические комплексы лактобактерий и лактобактерий и сахаромикетов получали авторским способом без использования питательных сред. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) и минимальные бактерицидные концентрации (МБЦК) определяли микрометодом серийных разведений в жидкой питательной среде в 96-луночном планшете. Для установления МИК спектрофотометрически измеряли оптическую плотность образцов с помощью анализатора «Lisa Scan EM» (Erba Mannheim, Чешская Республика), а для МБЦК делали высеив на твердую питательную среду. Концентрации исследуемых веществ находились в диапазоне от 1,10 до 0,02 мг/мл по общему белку. Тест-культурами были референтные штаммы *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Результаты. Установлена прямопропорциональная зависимость противомикробного эффекта от продолжительности экспозиции, концентрации и активности структурно-метаболических комплексов лактобактерий и лактобактерий и сахаромикетов. Минимальная бактерицидная концентрация фильтратов лактобактерий для *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 составила 0,27 мг/мл белка, а лактобактерий и сахаромикетов – 0,21 мг/мл белка. Структурно-метаболический комплекс *Lactobacillus* с концентрацией 0,14 мг/мл белка также бактерицидно действовал на культуру *P. aeruginosa* ATCC 27853. Наименьшие испытываемые концентрации исследуемых фильтратов *Lactobacillus rhamnosus* GG (0,03 мг/мл белка) и комбинации с *Saccharomyces boulardii* (0,02 мг/мл белка) вызывали снижение оптической плотности референтных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 на 77,16–82,30 %, 51,25–52,78 %, 31,43–31,58 % ($p \leq 0,01$) соответственно. Минимальные бактерицидные концентрации соответствовали минимальным ингибирующим концентрациям.

Выводы. В результате исследований определена чувствительность штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 к обоим структурно-метаболическим комплексам лактобактерий и сахаромикетов. Полученные минимальные ингибирующие/бактерицидные концентрации исследуемых фильтратов *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* пригодятся при создании перспективных противомикробных препаратов для альтернативной или дополнительной терапии при заболеваниях различного генеза.

Ефективність використання монокомпонентних і комбінованих пробіотиків доведена при захворюваннях різної етіології [1–4]. Біологічні препарати, що представлені декількома штамми-антагоністами, передбачають попереднє окреме культивування мікроорганізмів із наступним механічним їх поєднанням або спільною вирощеною культурою різних бактеріальних об'єктів. Встановлено розширення спектра протимікробної дії продуцентів унаслідок спільного інкубування різних штамів мікроорганізмів [1,2].

Широким спектром біологічної активності щодо патогенних бактерій, поряд з цілими клітинами пробіотичних культур, володіють й окремі їхні компоненти та продукти життєдіяльності [1,4,5]. Показано, що для отримання функціональних інгредієнтів із широким спектром біологічної активності доцільно отримувати та використовувати гідролізати різних видів мікроорганізмів. Врівні з цільноклітинними пробіотичними штамми компоненти деяких бактеріальних культур (метаболіти та фрагменти клітинних стінок) стимулюють у штамма-антагоніста продукцію антимікробних речовин [6].

Дослідження останніх років показали, що ряд пробіотичних мікроорганізмів продукують бактеріоцини та бактеріоциноподібні речовини, які за механізмом дії близькі до антибактеріальних препаратів і пригнічують зростання клостридій, лістерій, сальмонел, шигел,

синьогнійної палички [5–8]. Лактобацили у процесі метаболізму ще продукують антибіотикоподібні субстанції – лантібіотики, котрі за механізмом дії не відрізняються від бактеріоцинів, але мають меншу чутливість до дії амілаз і протеїназ, містять амінокислоти, які не присутні в бактеріоцинах. Високий рівень протимікробної активності продукти життєдіяльності *Lactobacillus rhamnosus* мають до *Bacillus brevis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio harveyi*, *Acinetobacter* sp. і *Arthrobacter* sp. Виразними антибактеріальними властивостями характеризуються метаболіти *Saccharomyces boulardii* стосовно *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhi*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*.

Мета роботи

Визначити чутливість референтних штамів до структурно-метаболических комплексів окремо *Lactobacillus rhamnosus* GG та в комбінації з *Saccharomyces boulardii* для обґрунтування можливості створення протимікробних препаратів із поліфункціональною активністю.

Ключевые слова: метаболиты, структурные компоненты, противомикробные свойства, сахаромикеты, лактобактерии, референтные штаммы.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 540-546

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили в лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України». Отримання структурно-метаболітичних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Saccharomyces boulardii* нового покоління здійснювали авторським способом без використання традиційних живильних середовищ [6,9]. Мікробні клітини *Lactobacillus rhamnosus* GG із симбіотику PREEMA® (Schonen, Швейцарія) та *Saccharomyces boulardii* (з пробіотичного препарату BULARD1®, Schonen, Швейцарія) регідратували в 0,9 % розчині натрію хлориду та вирощували протягом доби при температурі 37 °С. Мікробну масу відмивали 0,9 % розчином натрію хлориду при 1000 г упродовж 30 хвилин не менш ніж тричі.

Для отримання дезінтеграту (структурних компонентів) приготували суспензії *L. rhamnosus* GG з використанням шкали McFarland (10,0 одиниць McF) на приладі Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чеська Республіка) опромінювали низькочастотними ультразвуковими хвилями (генератор ГЗ–109). Обробку здійснювали у водному середовищі в кільцевому пристрої генератора в діапазонах частот $\Delta f_2 = 35 \pm 50$ кГц ($f_{\max} = 40,0$ кГц) при амплітуді збудження $U = 15$ В на навантаженні $R = 50 \Omega$ ($P = 5$ Вт). Коефіцієнт перетворення електричної в акустичну потужність становив $\eta \approx 5$ %, тобто середня потужність акустичних коливань у місці розташування біологічних об'єктів досягала $0,25 \pm 0,5$ Вт.

Структурні компоненти надалі застосовували для вирощування культур лактобактерій і грибів. Для отримання метаболітів в ультразвуковий дезінтеграт вносили суспензії *L. rhamnosus* GG з оптичною щільністю 10,0 одиниць за шкалою McF або суміш мікробних суспензій *L. rhamnosus* та *S. boulardii* (1:1) з оптичною щільністю 10 одиниць за шкалою McF (посівний матеріал становить 10 % від загального об'єму). Культивування здійснювали при температурі 37 °С у мікроаерофільних умовах протягом 3 діб. Продукти метаболізму *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* центрифугували при 1000 г 30 хвилин, супернатант фільтрували за допомогою мембранних фільтрів «Владіпор» МФАС-Б № 4 (діаметр пор 0,2 мкм) і використовували для подальших досліджень [6,9].

Матеріал для досліджень 2 зразки: структурно-метаболітичний комплекс *L. rhamnosus* GG (ML), що одержали культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, та комбінація структурно-метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, що одержана культивуванням спільних культур лактобактерій і сахароміцетів у дезінтегратах лактобактерій (MLS).

Тест-культури для досліджень: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 – отримали з колекції музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ НАМН» (м. Харків). Бактеріальні суспензії готували за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду. Оптична щільність проб відповідає 0,5 одиниці за шкалою McFarland (прилад Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чеська Республіка)).

Визначення чутливості референт-штамів бактерій до біологічно активних структурно-метаболітичних комплексів пробіотичних мікроорганізмів здійснювали мікрометодом серійних розведень у рідкому живиль-

ному середовищі згідно [10,11]. Методику проводили в полістиролових 96-лункових планшетах виробництва ТОВ «ЕКСІМКАРГОТРЕЙД» (Україна). Метод серійних розведень у рідкому живильному середовищі засновано на використанні подвійних послідовних розведень концентрації дослідних речовин від максимальної до мінімальної. Для ML концентрації становили від 1,1 мг/мл до 0,03 мг/мл білка, а для MLS – 0,83 мг/мл до 0,02 мг/мл білка. Визначення загального білка здійснювали методом Лоурі, згідно з методикою [12]. Колориметричний метод кількісного визначення ґрунтується на утворенні забарвлених продуктів синього кольору, які утворюються в результаті двох самостійних реакцій. Метод Лоурі засновано на комбінації біуретового методу (утворення забарвленого комплексу пептидних зв'язків із міддю) та методу Фоліна (утворення забарвленого комплексу реактиву Фоліна з ароматичними амінокислотами). Дослідні проби містили різні концентрації структурно-метаболітичних комплексів, рідке живильне середовище (бульйон Мюллер–Хінтона) та бактеріальну суспензію тест-культур. Негативний контроль К (–) – живильне середовище з досліджуваними фільтратами (замість тест-культур додавали 0,9 % розчин натрію хлориду). Позитивний контроль К (+) – живильне середовище з тест-культурами (замість досліджуваного фільтрату додавали 0,9 % розчин натрію хлориду). Вимірювали оптичну щільність вихідних зразків (0 годин) і після інкубування при температурі 37 ± 1 °С через 5 і 22 години. Для встановлення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) структурно-метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* з кожної лунки робили висів на щільне живильне середовище (агар Мюллер–Хінтона). Мінімальною інгібувальною (пригнічувальною) концентрацією (MIK) структурно-метаболітного комплексу з серії послідовних розведень вважали найнижчу концентрацію дослідної речовини, що пригнічувала ріст референтних штамів мікроорганізмів. Облік результатів здійснювали візуально (повне пригнічення видимого росту) та спектрофотометрично (вимірювали оптичну щільність зразків за допомогою аналізатора «Lisa Scantm EM» (Erba Mannheim, Чеська Республіка) при довжині хвилі 630 нм). Для обчислення ступеня інгібування тест-культур структурно-метаболітними комплексами пробіотичних мікроорганізмів використовували формулу:

$$\% \text{ інгібування (пригнічення)} = 100 - \frac{(\text{Од} - \text{Он})}{\text{Оп}} \times 100,$$

де Од – оптична щільність дослідної проби;
Он – оптична щільність негативного контролю;
Оп – оптична щільність позитивного контролю [13].

Експериментальні дані наведені як середнє значення (\bar{x}) і стандартна помилка середнього (SE). Статистичне порівняння між окремими групами виконали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою за тестом Бонферроні. Відмінності вважали статистично значущими, коли значення були $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ щодо негативного контролю, $\$ - p \leq 0,01$, $\# - p < 0,001$ щодо позитивного контролю. Всі експерименти повторювали не менше ніж тричі.

Результати

Мінімальні інгібувальні концентрації структурно-метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG (ML), який одержали культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, та комбінації структурно-метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, котру одержано культивуванням спільних культур лактобактерій і сахароміцетів у дезінтегратах лактобактерій (MLS), що пригнічували ріст референтних тест-культур показали відмінні результати (рис. 1).

Під час експериментальних досліджень 5- і 22-годинного впливу фільтратів встановили, що інтенсивність змін залежить від концентрації ML/MLS і тривалості культивування. Оптична щільність дослідних зразків (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) після 5-годинної інкубації у трьох найбільших концентраціях обох структурно-метаболітних комплексів була на рівні з вихідними значеннями та збігалася з показниками негативного контролю, що свідчить про повне пригнічення росту та розмноження тест-культур. Вплив нижчих концентрацій ML/MLS призводив до часткового інгібування збудників: вірогідної різниці щодо показників оптичної щільності позитивного контролю не встановили (рис. 1 а–е). Збільшуючи експозиції культивування до 24 годин, отримали відмінні результати. Проба MLS у концентраціях від 0,83 мг/мл до 0,21 мг/мл білка виявила бактерицидний вплив на штам *P. aeruginosa* ATCC 27853: показники оптичної щільності цих дослідних зразків відповідали значенням негативного контролю ($0,061 \pm 0,001$ – $0,067 \pm 0,007$) (рис. 1 б). Істотний інгібувальний вплив патогенного збудника встановили при концентраціях MLS 0,1 мг/мл і 0,05 мг/мл білка, пригнічення росту зазначеного штаму відбувалося на 56,28 % та 33,97 % відповідно ($p = 0,01$). МІК MLS для *P. aeruginosa* ATCC 27853 становив не більше ніж 0,02 мг/мл білка: зниження оптичної щільності спостерігали до $0,5268 \pm 0,013$ у порівнянні зі значеннями позитивного контролю $0,6691 \pm 0,033$. Ступінь інгібування росту референтного штаму псевдомонад при найменшій випробуваній концентрації MLS становив 31,58 % ($p = 0,01$).

Вищі протимікробні властивості щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 мала проба ML порівняно зі зразком MLS. Додавання до середовища культивування ML у концентрації від 1,10 мг/мл до 0,14 мг/мл спричиняло найбільшу статистично вірогідну протимікробну дію щодо обраного штаму псевдомонад (рис. 1а). Оптична щільність дослідних проб була на рівні з їхніми вихідними значеннями та показниками негативного контролю ($0,057 \pm 0,005$ – $0,069 \pm 0,002$), що свідчить про 100 % пригнічення росту тест-культури. Після впливу MLS у концентраціях 0,07 мг/мл і 0,03 мг/мл спостерігали статистично вірогідне зниження оптичної щільності експериментальних зразків щодо позитивного контролю. Ступінь інгібування росту досліджуваного збудника псевдомонад найменшими випробуваними концентраціями становив 37,85 % та 31,43 % ($p \leq 0,01$). Отже, протимікробна активність ML щодо повного пригнічення росту *P. aeruginosa* ATCC 27853 проявлялася в концентрації 0,14 мг/мл, а MLS – 0,21 мг/мл.

Застосовуючи ML у концентраціях від 1,10 мг/мл до 0,27 мг/мл білка, спостерігали 100 % інгібування росту *E. coli* ATCC 25922, а 0,07 мг/мл та 0,03 мг/мл

білка – вірогідне зниження оптичної щільності тест-клітин. Інгібування росту референтного штаму ешерихій при зазначених концентраціях ML становило 56,12 % ($p < 0,001$) та 52,78 % ($p < 0,01$) відповідно (рис. 1а). Мінімальна концентрація ML, котра необхідна для повного пригнічення росту *E. coli* ATCC 25922, відрізнялася від аналогічних значень для *P. aeruginosa* ATCC 27853 (0,14 мг/мл білка) та становила 0,27 мг/мл білка.

Додавання до середовища інкубації MLS у кількості від 0,83 мг/мл до 0,21 мг/мл за загальним білком супроводжувалося 100 % пригніченням росту *E. coli* ATCC 25922 (рис. 1а). Меншою мірою впливали на зростання та розмноження мікробних клітин зразки MLS із концентраціями 0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл і 0,02 мг/мл білка – ступінь інгібування росту становив 65,88 % ($p < 0,001$), 60,07 % ($p < 0,001$) та 51,25 % ($p \leq 0,01$) відповідно. Мінімальна концентрація MLS, що викликала повну елімінацію *E. coli* ATCC 25922, була нарівні з найменшою концентрацією, яка необхідна для 100 % пригнічення росту *P. aeruginosa* ATCC 27853, та становила 0,21 мг/мл білка.

Експозиція *S. aureus* ATCC 25923 у пробах ML із концентраціями від 1,10 мг/мл до 0,27 мг/мл білка сприяла 100 % пригніченню росту зазначеного штаму, а у 0,14 мг/мл білка – зниження кількості порівняно з позитивним контролем на 83,3 % ($p < 0,001$). МІК для обраних концентрацій ML щодо *S. aureus* ATCC 25923 становила не більше ніж 0,03 мг/мл білка: ступінь інгібування росту референтного штаму – на 82,3 % (рис. 1д).

Близьку протимікробну активність щодо *S. aureus* ATCC 25923 проявила проба MLS (рис. 1е). Бактерицидний вплив спостерігали при застосуванні концентрацій від 0,83 мг/мл до 0,21 мг/мл білка. Нижчі концентрації (0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,02 мг/мл білка) виявляли статично вірогідне зниження оптичної щільності дослідних проб порівняно з позитивним контролем. Інгібувальний ефект цих зразків MLS проявлявся загибеллю стафілокока на 86,26 %, 79,88 % та 77,16 % ($p < 0,001$) відповідно.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) ML для трьох обраних референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 становила 0,27 мг/мл білка, а для MLS – 0,21 мг/мл білка (табл. 1). Винятком стала проба ML із концентрацією 0,14 мг/мл білка, яка бактерицидно діяла на культуру *P. aeruginosa* ATCC 27853. За результатами дослідження МІК, ML, необхідна для повного пригнічення росту *P. aeruginosa* ATCC 27853, становила 0,14 мг/мл білка, а для *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 – 0,27 мг/мл білка, що відповідає найнижчій бактерицидній концентрації.

Під час аналізу показників виявлена залежність концентрації дослідних фільтратів та вираженості протимікробного ефекту. Коефіцієнт кореляції незалежно від структурно-метаболітного комплексу для *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 дорівнював $r = 1$. Для *P. aeruginosa* ATCC 27853 встановлена сильна пряма кореляційна залежність між концентрацією ML та ступенем інгібування росту збудника ($r = 1$), а для MLS виявлено зворотний кореляційний зв'язок помірної сили ($r = -0,47046$). Також пряму залежність встановлено між інгібуванням росту обраних мікроорганізмів і тривалістю експозиції для двох найменших концентрацій ML та MLS ($r = 1$).

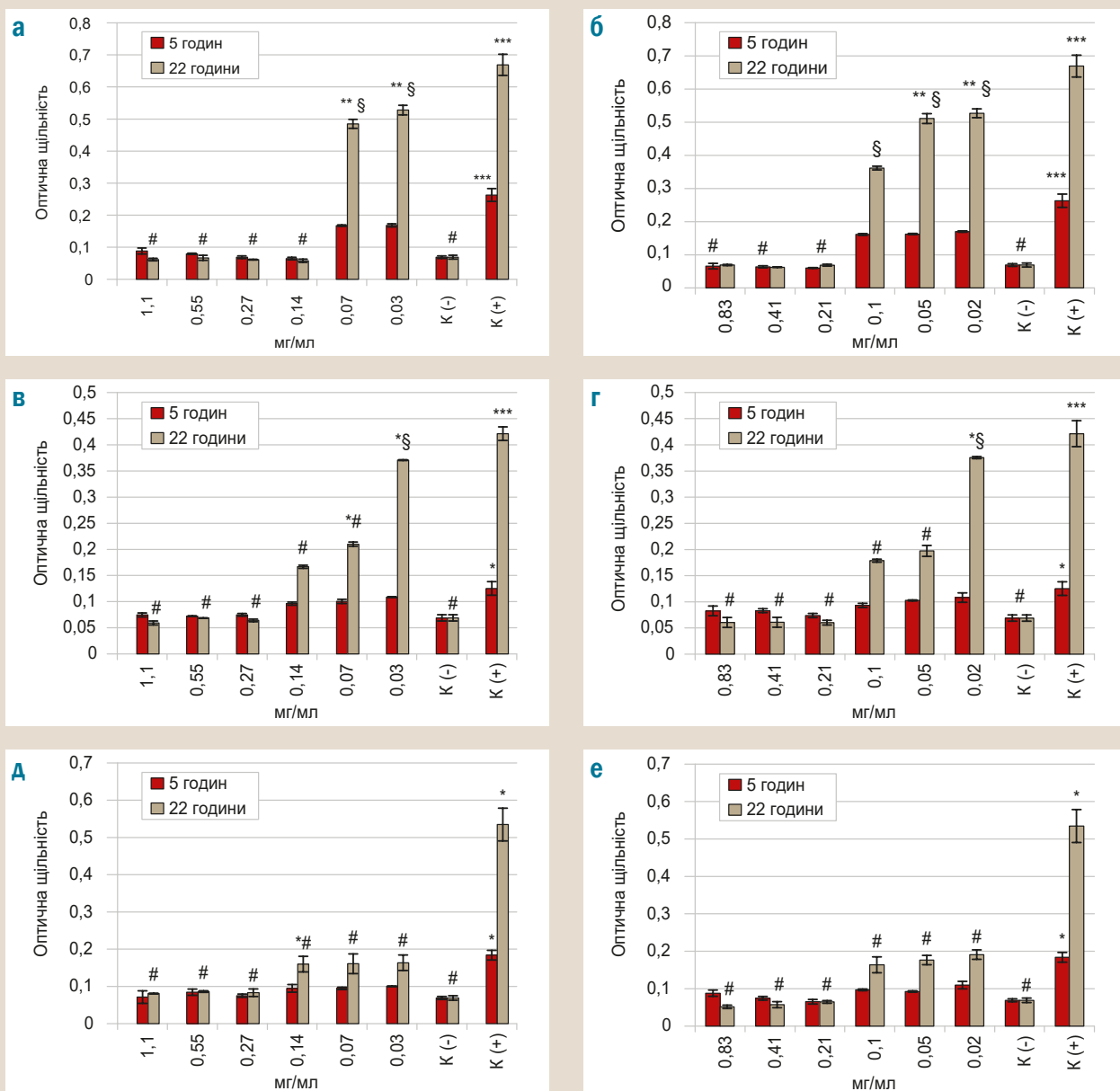


Рис. 1. Значення мінімальної інгібувальної концентрації для *P. aeruginosa* ATCC 27853 (а, б), *E. coli* ATCC 25922 (в, г), *S. aureus* ATCC 25923 (д, е), структурно-метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG (МЛ), що одержані культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах (а, в, д), та комбінації структурно-метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, що одержана культивуванням спільних культур лактобактерій і сахароміцетів у дезінтегратах лактобактерій (МЛS) (б, г, е), негативного контролю К (-) – живильне середовище з досліджуваними фільтратами, позитивного контролю К (+) – живильне середовище з тест-культурами. Дані оптичної щільності наведені як середнє значення дослідних і контрольних зразків ($\bar{x} \pm SE$, n = 3).
 *: відмінності достовірні *: p < 0,05, **: p ≤ 0,01, ***: p < 0,001 щодо негативного контролю К (-) та §: p ≤ 0,01, #: p < 0,001 щодо позитивного контролю К (+).

Таблиця 1. Мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦк) для референтних штамів (за наявністю/відсутністю росту на щільному живильному середовищі) структурно-метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG, що одержані культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах (МЛ), та комбінації структурно-метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, що одержана культивуванням спільних культур лактобактерій і сахароміцетів у дезінтегратах лактобактерій (МЛS)

Референтні штами	Структурно-метаболітні комплекси	Концентрація дослідних фільтратів за загальним білком, мг/мл (МЛ/МЛS)					
		1,1/0,83	0,55/0,41	0,27/0,21	0,14/0,1	0,07/0,05	0,03/0,02
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	МЛ	-	-	-	-	+	+
	МЛS	-	-	-	+	+	+
<i>E. coli</i> ATCC 25922	МЛ	-	-	-	+	+	+
	МЛS	-	-	-	+	+	+
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	МЛ	-	-	-	+	+	+
	МЛS	-	-	-	+	+	+

-: відсутність росту; +: наявність росту.

Обговорення

Результати експериментального дослідження щодо встановлення МІК для референтних штамів бактерій структурно-метаболітичних комплексів ML і MLS показали залежність протимікробного ефекту від тривалості експозиції, концентрації та активності дослідних фільтратів *Lactobacillus rhamnosus* GG або з *Saccharomyces boulardii*. Концентрація-залежний вплив структурно-метаболітичних комплексів на вираженість протимікробної дії доведено щодо всіх обраних представників тест-культур мікроорганізмів. Дані, що одержали, переважно сильного кореляційного зв'язку дають можливість стверджувати: виявлена закономірність є причиною змін параметрів (зниження концентрації та зменшення протимікробного ефекту), що відбулися, і не має взаємного зв'язку. Результати узгоджуються з даними досліджень інших авторів, які встановили: ступінь інгібування росту *Staphylococcus aureus* залежить від концентрації нізину (антибіотик, що утворений *Lactococcus lactis*) [13].

Результати дослідження 5- та 22-годинного впливу структурно-метаболітичних комплексів ML і MLS показали, що інтенсивність змін оптичної щільності збудників є прямопропорційною тривалості їхнього інкубування в фільтратах. Отримані результати підтверджують дані, що одержали раніше: рівень протимікробної активності продуктів життєдіяльності пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів залежить від часу інкубації збудників у досліджуваних речовинах [2].

Нижчі значення МІК щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 встановлені для проби ML порівняно зі зразком MLS. Представлені результати добре узгоджуються з даними попередніх власних досліджень щодо вивчення протимікробних властивостей структурно-метаболітичних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii*. Встановили, що всі фільтрати лактобактерій і сахароміцетів, які отримані авторським способом, характеризуються високими протимікробними властивостями щодо полірезистентних умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Але найбільш виражену протимікробну активність до грамнегативних штамів бактерій мала проба ML, що підтверджено в цій публікації на референтному штамі псевдомонад. Спільне культивування *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* в ультразвуковому дезінтеграторі лактобактерій дало змогу підвищити протимікробні властивості продуктів життєдіяльності до патогенних коринебактерій, завдяки чому найвищий протимікробний ефект щодо штамів *Corynebacterium spp. tox* + зумовлено MLS [2, 14, 15]. Отже, підтверджено залежність протимікробного ефекту від активності дослідних фільтратів на референс-штамах мікроорганізмів.

Висновки

1. Мінімальна інгібувальна концентрація ML для *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 становила 0,27 мг/мл білка, а для MLS – 0,21 мг/мл білка. ML із концентрацією 0,14 мг/мл білка також інгібувально діяв на культуру *P. aeruginosa* ATCC 27853.

2. Найменші випробувані концентрації обох структурно-метаболітичних комплексів ML (0,03 мг/мл білка) та MLS (0,02 мг/мл білка) викликали інгібування оптичної щільності референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli*

ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 на 77,16–82,30 %, 51,25–52,78 %, 31,43–31,58 % ($p \leq 0,01$) відповідно.

3. Мінімальні бактерицидні концентрації структурно-метаболітичних комплексів лактобактерій та лактобактерій і сахароміцетів відповідають їхнім мінімальним інгібувальним концентраціям.

4. Отримані структурно-метаболітичні комплекси *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, незважаючи на необхідність дальшого всебічного вивчення, дають можливість розглядати їх як перспективні засоби з можливістю альтернативної або додаткової терапії при захворюваннях різного генезу.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження комбінованого впливу структурно-метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* з антибактеріальними препаратами на полірезистентні умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми.

Фінансування

Дослідження є розділом НДР лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» «Мікробіологічна характеристика нових структурно-метаболітичних комплексів лакто- та біфідопробіотиків» (НАМН 146/2019) № держреєстрації 0119U100686.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Ісаєнко О. Ю., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-5575-1296](https://orcid.org/0000-0002-5575-1296)

Коцар О. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології імені Д. П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3797-1068](https://orcid.org/0000-0002-3797-1068)

Рижкова Т. М., д-р техн. наук, професор, доцент каф. технології переробки, стандартизації та технічного сервісу, Харківська державна зооветеринарна академія, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8811-5547](https://orcid.org/0000-0001-8811-5547)

Бабич Є. М., д-р мед. наук, професор, зав. лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-9382-584X](https://orcid.org/0000-0002-9382-584X)

Information about authors:

Isaienko O. Yu., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kotsar O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D. P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Ryzhkova T. M., PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Processing Technology, Standardization and Technical Service, Kharkiv State Zooveterinary Academy, Ukraine.

Babych Ye. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Исаенко Е. Ю., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Коцарь Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии имени Д. П. Гринева, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рыжкова Т. Н., д-р техн. наук, профессор, доцент каф. технологии переработки, стандартизации и технического сервиса, Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина.

Бабич Е. М., д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Antimicrobial activity of preparations after combined cultivation of lactic acid bacteria and yeast strains / T. R. Balabekyan et al. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 2018. Vol. 102. Issue 4. P. 933-938. <https://doi.org/10.1111/jpn.12891>
- [2] Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria / O. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [3] Sahib F. H., Aldujaili N. H., Alrufae M. M. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces boulardii* and study their biological activities. *European journal of pharmaceutical and medical research*. 2017. Vol. 4. Issue 9. P. 65-74.
- [4] Sarika A. R., Lipton A. P., Aishwarya M. S. Bacteriocin Production by a New Isolate of *Lactobacillus rhamnosus* GP1 under Different Culture Conditions. *Advance Journal of Food Science and Technology*. 2010. Vol. 2. Issue 5. P. 291-297.
- [5] Семенов А. В. Антагонизм как результат межмикробных отношений. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*. 2013. № 1. С. 1-8.
- [6] Спосіб одержання метаболітів пробіотичних штамів бактерій : пат. 123122 Україна / Ісаєнко О. Ю., Книш О. В., Бабич Є. М., Ківва Ф. В., Горбач Т. В., Балак О. К. № u201708821 ; заявл. 04.09.2017 ; опубл. 12.02.2018, бюл. № 3.
- [7] Усенко Д. В. К вопросу о роли пробиотических продуктов в профилактике заболеваний и сохранении здоровья человека. *Лечащий врач*. 2011. № 7. URL : <https://www.lvrrach.ru/2011/07/15435244/>
- [8] Lim P. L., Toh M., Liu, S. Q. *Saccharomyces cerevisiae* EC-1118 enhances the survivability of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in an acidic environment. *Applied microbiology and biotechnology*. 2015. Vol. 99. Issue 16. P. 6803-6811. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6560-y>
- [9] Спосіб комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій : пат. 126603 Україна / Ісаєнко О. Ю., Книш О. В., Бабич Є. М., Зачепило С. В., Полянська В. П., Ващенко В. Л., Коваленко О. І., Балак О. К. № u201801032 ; заявл. 05.02.2018 ; опубл. 25.06.2018, бюл. № 12.
- [10] Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
- [11] MIC and zone diameter distributions and ECOFFs. EUCAST. https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/
- [12] Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall. *The Journal of biological chemistry*. 1951. Vol. 193. Issue 1. P. 265-275.
- [13] Sudagidan M., Yemencioğlu A. Effects of nisin and lysozyme on growth inhibition and biofilm formation capacity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk and cheese samples. *Journal of food protection*. 2012. Vol. 75. Issue 9. P. 1627-1633. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-12-001>
- [14] Ісаєнко О. Ю. Протидифтерійні властивості структурнометаболітних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів у тестах *in vitro* та *in vivo*. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 6. С. 51-60. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051>
- [15] Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria / O. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 2. P. 245-250. <https://doi.org/10.15421/021937>
- [16] The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts / T. Bengtsson, J. Lönn, H. Khalaf, E. Palm. *MicrobiologyOpen*. 2018. Vol. 7. Issue 6. P. e00606. <https://doi.org/10.1002/mbo3.606>
- [17] Severina E., Severin A., Tomasz A. Antibacterial efficacy of nisin against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998. Vol. 41. Issue 3. P. 341-347. <https://doi.org/10.1093/jac/41.3.341>
- [18] Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens / K. Sambanthamoorthy et al. *BMC Microbiology*. 2014. Vol. 14. P. 197. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-197>
- [18] Balabekyan, T. R., Karapetyan, K. J., Khachatryan, T. V., Khachatryan, G. E., & Tatikyan, S. S. (2018). Antimicrobial activity of preparations after combined cultivation of lactic acid bacteria and yeast strains. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 102(4), 933-938. <https://doi.org/10.1111/jpn.12891>
- [2] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Babych, Y. M., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2019). Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(1), 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [3] Sahib, F. H., Aldujaili, N. H., & Alrufae, M. M. (2017). Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces boulardii* and study their biological activities. *European journal of pharmaceutical and medical research*, 4(9), 65-74.
- [4] Sarika, A. R., Lipton, A. P., & Aishwarya, M. S. (2010). Bacteriocin Production by a New Isolate of *Lactobacillus rhamnosus* GP1 under Different Culture Conditions. *Advance Journal of Food Science and Technology*, 2(5), 291-297.
- [5] Semenov, A. V. (2013). Antagonizm kak rezul'tat mezhmikrobnikh otноshenii [Antagonism as a result cross-species interaction between micro-organisms]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (elektronnyi zhurnal)*, (1), 1-8. [in Russian].
- [6] Isaenko, O. Yu., Knysh, O. V., Babych, Ye. M., Kivva, F. V., Horbach, T. V., & Balak, O. K. (2018). *Sposib одержання метаболітів пробіотичних штамів бактерій [The method of obtaining metabolites of probiotic strains of bacteria]*. Ukraine Patent UA 123122. <https://base.uipv.org/search/NV/search.php?action=viewdetails&dbname=inv&lang=ukr&chapter=biblio&sortby=>
- [7] Usenko, D. V. (2011). K voprosu o roli probioticheskikh produktov v profilaktike zabolevani i sokhraneni zdorov'ya cheloveka [On the role of probiotic products in disease prevention and maintaining human health]. *Lechashchii vrach*, (7). <https://www.lvrrach.ru/2011/07/15435244/> [in Russian].
- [8] Lim, P. L., Toh, M., & Liu, S. Q. (2015). *Saccharomyces cerevisiae* EC-1118 enhances the survivability of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in an acidic environment. *Applied microbiology and biotechnology*, 99(16), 6803-6811. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6560-y>
- [9] Isaenko, O. Yu., Knysh, O. V., Babych, Ye. M., Zachepylo, S. V., Polianska, V. P., Vaschenko, V. L., Kovalenko, O. I., & Balak, O. K. (2018). *Sposib kombinatsii metаболітів пробіотичних штамів hribiv i bakterii [Method of obtaining a combination of metabolites of probiotic strains of fungi and bacteria]*. Ukraine Patent UA 126603. <https://base.uipv.org/search/NV/search.php?action=viewdetails&dClaim=248674>
- [10] EUCAST. (n.d.). *Antimicrobial susceptibility testing*. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
- [11] EUCAST. (n.d.). *MIC and zone diameter distributions and ECOFFs*. https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/
- [12] Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265-275.
- [13] Sudagidan, M., & Yemencioğlu, A. (2012). Effects of nisin and lysozyme on growth inhibition and biofilm formation capacity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk and cheese samples. *Journal of food protection*, 75(9), 1627-1633. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-12-001>
- [14] Isayenko, O. Y. (2019). Protydyferiini vlastyvoosti strukturmetabolitnykh kompleksiv probiotychnykh shtamiv laktobakterii i sakharomitsetiv u testakh *in vitro* ta *in vivo* [Anti-diphtheria properties of structural-metabolites complexes of Lactobacteria and Saccharomyces probiotic strains]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(6), 51-60. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051> [in Ukrainian].
- [15] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Kotsar, O. V., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2019). Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 245-250. <https://doi.org/10.15421/021937>
- [16] Bengtsson, T., Lönn, J., Khalaf, H., & Palm, E. (2018). The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *MicrobiologyOpen*, 7(6), Article e00606. <https://doi.org/10.1002/mbo3.606>
- [17] Severina, E., Severin, A., & Tomasz, A. (1998). Antibacterial efficacy of nisin against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 41(3), 341-347. <https://doi.org/10.1093/jac/41.3.341>
- [18] Sambanthamoorthy, K., Feng, X., Patel, R., Patel, S., & Paranjayana, C. (2014). Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiology*, 14, Article 197. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-197>

Lactobacillus reuteri cell-free extracts against antibiotic-resistant bacteria

O. V. Knysh^{id} *A-E, A. V. Martynov^{id} C,E,F

State institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

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 of the research was to evaluate the antimicrobial potential of cell-free extracts obtained in various ways from the probiotic strain *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 with respect to their ability to influence the proliferation of antibiotic-resistant bacteria.

Materials and methods. Cell-free extracts were obtained: 1) from *L. reuteri* cell suspension, subjected to disintegration by repeated freezing-thawing, L; 2) from *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate (ML); 3) from *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with glycerol (73.7 mg/ml) and glucose (72.1 mg/ml) (MLG); 4) from *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with ascorbic acid (20 mg/ml) (MLA). Multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) clinical isolates: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lelliottia amnigena* and *Corynebacterium xerosis* were used as a test cultures. The investigation of the inhibitory activity of cell-free extracts was carried out by spectrophotometric method using a microplate analyzer "Lisa Scan EM" ("Erba Lachema s.r.o.", Czech Republic).

Results. Cell-free extract L exerted predominantly stimulatory effect on the proliferation of all studied test cultures. Cell-free extract ML had significant inhibitory effect on the proliferation of *E. coli* and *C. xerosis* (growth inhibition indices were 24.8 % and 96.1 %, respectively) and did not have significant effect on the proliferation of *K. pneumoniae* and *L. amnigena*. Cell-free extracts MLG and MLA caused pronounced inhibition of the proliferative activity of all tested microorganisms. Growth inhibition indices were: 75.0 % and 90.7 % (*E. coli*), 77.9 % and 88.9 % (*K. pneumoniae*), 40.9 % and 77.9 % (*L. amnigena*), 99 % and 100 % (*C. xerosis*), respectively.

Conclusions. The cell-free extracts obtained by cultivation of *L. reuteri* DSM 17938 in its own disintegrate supplemented with glycerol and glucose or ascorbic acid have shown a pronounced antimicrobial activity against antibiotic-resistant bacteria *in vitro*. After confirming safety and efficacy *in vivo*, they can be used to increase the efficiency of the therapy of diseases caused by antibiotic-resistant microorganisms. The results of the study indicate the prospects of obtaining probiotic derivatives with high antimicrobial activity by applying a combinatorial (precursor directed) biosynthesis strategy.

Key words:

Lactobacillus reuteri derivatives, inhibitory activity, combinatorial (precursor-directed) biosynthesis.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 547-553

*E-mail:
knysh_oksana@ukr.net

Безклітинні екстракти *Lactobacillus reuteri* проти антибіотикорезистентних бактерій

О. В. Книш, А. В. Мартинов

Мета роботи – оцінити протимікробний потенціал безклітинних екстрактів, що отримані різними способами з пробіотичного штаму *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, за їхньою здатністю впливати на проліферацію бактерій, стійких до антибіотиків.

Матеріали та методи. Безклітинні екстракти отримували: 1) із суспензії клітин *L. reuteri*, підданих дезінтеграції шляхом багаторазового заморожування-відтавання (L); 2) із культури *L. reuteri*, яку культивували в дезінтеграті власних клітин (ML); 3) із культури *L. reuteri*, яку культивували в дезінтеграті власних клітин, доповненому гліцерином (73,7 мг/мл) і глюкозою (72,1 мг/мл) (MLG); 4) із культури *L. reuteri*, яку культивували в дезінтеграті власних клітин, доповненому аскорбіновою кислотою (20 мг/мл) (MLA). Клінічні ізоляти з множинною лікарською стійкістю (MDR) і з широкою лікарською стійкістю (XDR): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lelliottia amnigena* та *Corynebacterium xerosis* були використані як тестові культури. Дослідження інгібіторної активності безклітинних екстрактів проводили спектрофотометричним методом із використанням мікропланшетного аналізатора «Lisa Scan EM» («Erba Lachema s.r.o.», Чеська Республіка).

Результати. Безклітинний екстракт L виявив переважно стимуляторну дію на проліферативну активність усіх досліджених культур. Безклітинний екстракт ML спричиняв суттєве пригнічення проліферації *E. coli* та *C. xerosis* (індекси пригнічення росту становили 24,8 % та 96,1 % відповідно) та не мав істотного впливу на проліферацію *K. pneumoniae* та *L. amnigena*. Безклітинні екстракти MLG і MLA викликали виражене пригнічення проліферативної активності всіх досліджених мікроорганізмів. Індекси пригнічення росту становили 75,0 % та 90,7 % (*E. coli*), 77,9 % та 88,9 % (*K. pneumoniae*), 40,9 % та 77,9 % (*L. amnigena*), 99 % та 100 % (*C. xerosis*) відповідно.

Висновки. Безклітинні екстракти, що отримані шляхом культивування *L. reuteri* DSM 17938 у дезінтеграті власних клітин, доповненому гліцерином або глюкозою або аскорбіновою кислотою, продемонстрували виражену протимікробну активність щодо антибіотикорезистентних бактерій *in vitro*. Після підтвердження безпечності та протимікробної активності *in vivo* вони можуть бути використані для підвищення ефективності терапії захворювань, котрі спричинені стійкими до антибіотиків мікроорганізмами. Результати дослідження свідчать про перспективність отримання пробіотичних похідних із високою протимікробною активністю шляхом застосування стратегії комбінаторного (спрямованого прекурсором) біосинтезу.

Ключові слова:

похідні *Lactobacillus reuteri*, інгібіторна активність; комбінаторний (спрямований прекурсором) біосинтез.

Зaporізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 547-553

Ключевые слова:

производные
Lactobacillus reuteri,
ингибиторная
активность,
комбинаторный
(направленный
прекурсором)
биосинтез.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 547-553

Бесклеточные экстракты *Lactobacillus reuteri* против антибиотикорезистентных бактерий

О. В. Кныш, А. В. Мартынов

Цель работы – оценить противомикробный потенциал бесклеточных экстрактов, полученных разными способами из пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, по их влиянию на пролиферацию бактерий, устойчивых к антибиотикам.

Материалы и методы. Бесклеточные экстракты получали: 1) из суспензии клеток *L. reuteri*, подвергнутых дезинтеграции путем многократного замораживания-оттаивания (L); 2) из культуры *L. reuteri*, культивированной в дезинтеграции собственных клеток (ML); 3) из культуры *L. reuteri*, культивированной в дезинтеграции собственных клеток, дополненном глицерином (73,7 мг/мл) и глюкозой (72,1 мг/мл) (MLG); 4) из культуры *L. reuteri*, культивированной в дезинтеграции собственных клеток, дополненном аскорбиновой кислотой (20 мг/мл) (MLA). Клинические изоляты с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и с широкой лекарственной устойчивостью (XDR): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lelliottia amnigena* и *Corynebacterium xerosis* были использованы как тестовые культуры. Исследование ингибиторной активности бесклеточных экстрактов проводили спектрофотометрическим методом с использованием микропланшетного анализатора «Lisa Scan EM» («Erba Lachema s.r.o.», Чешская Республика).

Результаты. Бесклеточный экстракт L проявил преимущественно стимуляторное действие на пролиферативную активность всех исследованных культур. Бесклеточный экстракт ML вызывал значительное подавление пролиферации *E. coli* и *C. xerosis* (индексы угнетения роста составляли 24,8 % и 96,1 % соответственно) и не оказывал существенного влияния на пролиферацию *K. pneumoniae* и *L. amnigena*. Бесклеточные экстракты MLG и MLA вызывали выраженное угнетение пролиферативной активности всех исследованных микроорганизмов. Индексы угнетения роста составляли 75,0 % и 90,7 % (*E. coli*), 77,9 % и 88,9 % (*K. pneumoniae*), 40,9 % и 77,9 % (*L. amnigena*), 99 % и 100 % (*C. xerosis*) соответственно.

Выводы. Бесклеточные экстракты, полученные путем культивирования *L. reuteri* DSM 17938 в собственном дезинтеграции, дополненном глицерином и глюкозой или аскорбиновой кислотой, продемонстрировали выраженную противомикробную активность в отношении антибиотикорезистентных бактерий *in vitro*. После подтверждения безопасности и противомикробной активности *in vivo* их можно использовать для повышения эффективности терапии заболеваний, вызванных устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами. Результаты исследования указывают на перспективность получения производных пробиотиков с высокой антимикробной активностью путем применения стратегии комбинаторного (направленного прекурсором) биосинтеза.

Uncontrolled, inappropriate and massive imprudent use of antibiotics has led to spread of antibiotic resistance among microorganisms. In recent years, antibiotic resistance has become a serious problem for modern medicine. Its spread entails the increasing morbidity and mortality due to infectious diseases [1,2]. In February 2017, the World Health Organization (WHO) published so-called "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics" [3]. It lists the most important at the global level antibiotic-resistant bacteria, which constitute the greatest threat to human health. The priority pathogens list (PPL) is divided into three categories according to the level of priority for the development of new treatments. The Priority 1 category (critical) includes gram-negative bacteria: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*). These bacteria are resistant to the wide range of antibiotics, including the most effective of existing antibiotics for the treatment of bacterial infections with multiple drug resistance: carbapenems and third-generation of cephalosporins. The second and third categories are high and medium priority pathogens (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*; methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant *Staphylococcus aureus* and others). They can cause severe and often fatal infections. It is assumed that the PPL will be constantly updated in accordance with the new data.

The highest levels of antibiotic resistance are found among less pathogenic but more common bacteria that are prevalent in healthcare institutions [4]. Any opportunistic microorganism that becomes resistant to antibiotics, poses

a threat to human health. During the last decade, some reports have described various cases of infections caused by opportunistic species of the genus *Corynebacterium* [5,6]. *Corynebacterium xerosis*, a representative of the normal flora of the human body, can cause serious and life-threatening diseases, such as septicaemia, endocarditis, pleuropneumonia, peritonitis, osteomyelitis, septic arthritis, mediastinitis, meningitis, ventriculitis, wound infections in immunocompromised or post-operative patients [7]. Some researchers report that among *C. xerosis* strains isolated from patients with urogenital pathology and healthy people, the number of antibiotic resistant pathogens reached 96.0 %. More than 58 % of these strains showed resistance to three or more antibiotics [8]. The hazard to patient health and life dramatically increases when a pathogen exhibits resistance to antibiotics, which are usually effective. The emergence of drug resistance among coryneform isolates is of most concern and requires constant monitoring for the correct and timely treatment of patients with such infections [5].

The basis for solving the problem of antibiotic resistance is the WHO global plan of action to combat the resistance of microorganisms to antimicrobial drugs, which involves strengthening the groundbreaking work, research and development of new antimicrobials. It is hoped that there is an enormous potential of alternative unconventional approaches to antimicrobial therapy: the use of antibodies, probiotics, bacteriophages and lysins, vaccines, antimicrobial peptides (AMPs), host/innate defense peptides (HDPs/IDRs), antibiofilm peptides, immune stimulation and others [9]. There are two promising microbial strategies for restricting antibiotic resistance spread: bacteriophage- and bacteria-based. Commensal

(“health-promoting”, “beneficial” or probiotic) bacteria can inhibit growth and transmission of antibiotic-resistant pathogens by direct and indirect ways: by their own production of antimicrobial substances (bacteriocins, antimicrobial peptides and organic acids) and by causing the activation of host defense mechanisms (the production of antimicrobial peptides and IgA, an increase in the mucus layer thickness). They not only contribute to elimination of antibiotic-resistant pathogens but there is also evidence that they may be able to inhibit the horizontal transfer of antibiotic resistance genes [10].

It is known that the beneficial effect of probiotic bacteria on the host organism is realized due to the action of their structural components and metabolites [11]. Therefore, using the biological activity of the probiotic derivatives can also be considered as an alternative way to combat the spread of antibiotic-resistant bacteria [10,11]. Recent studies have confirmed the validity of this approach to the fight against antibiotic-resistant strains. Although the results were encouraging, they showed the variability and selectivity of the antimicrobial activity of the probiotic cell-free supernatants against various antibiotic-resistant microorganisms [12,13].

L. reuteri is one of the heterofermentative lactobacilli with a powerful probiotic potential [14,15]. However, the functional properties of different strains of *L. reuteri* are not the same. For example, the different strains of *L. reuteri* are capable of producing specific antimicrobial substances (reutericin, reutericyclin and reuterin), but there is no evidence that single strain is capable of producing two or more of them simultaneously [16]. The spectrum of the produced antimicrobial metabolites varies a lot according to the culture conditions of the producer [17]. *In vitro* and *in vivo* studies (in animal models and in clinical trials), which proved the anti-inflammatory, antimicrobial and immunotropic activity of lactobacillus species *L. reuteri*, were carried out using various strains. *L. reuteri* ATCC 55730 and ATCC 17938 are the most commonly used strains in human trials. Research interest in this probiotic is due not only to its well-known immunotropic, anti-inflammatory and antimicrobial activity. Recent attention of researchers has been focused on the *L. reuteri* as a producer of reuterin, which is a precursor-induced antimicrobial agent [18,19].

Precursor-directed biosynthesis strategy is a promising way to develop new antimicrobials, in particular against antibiotic-resistant pathogens. Obviously, this approach involves the study of various substances as precursors. In our opinion, one of the relevant candidates for the role of a precursor is ascorbic acid. There is convincing data on the pronounced intrinsic antimicrobial activity of ascorbic acid [20,21]. However, our preliminary studies have shown its weak antimicrobial activity against antibiotic-resistant strains at concentrations of 0.15–0.60 %.

Aim

The aim of this research was to evaluate the antimicrobial potential of cell-free extracts obtained in various ways from the probiotic strain *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 with respect to their ability to influence the proliferation of antibiotic-resistant bacteria.

Materials and methods

Probiotic strain *L. reuteri* DSM 17938 (from dietary supplement “BioGaia ORS”, BioGaia AB, Sweden) was used as source of biologically active structural components and as producer of metabolites. The additional components included in the dietary supplement were removed as follows: the lyophilisate from the sachet was rehydrated with distilled water and centrifuged; the supernatant with the dissolved salts was decanted. Precipitated bacterial cells were inoculated into a liquid nutrient medium: thioglycollate medium or Man, Rogosa and Sharpe broth (Biolife, Italy) and cultivated for 20–24 hours. After checking the purity, the culture was washed three times with sterile saline solution to remove the culture medium. Bacterial suspensions with an optical density of 10 units on the MacFarland scale were prepared from the precipitated cells. Cell-free extracts were obtained from disintegrates (disintegrated cell suspensions) and cultures of lactobacilli.

Disintegrates were prepared by a repeated freezing-thawing of the bacterial suspensions in physiological saline with optical density of 10.0 units according to the McFarland scale (measured with Densi-La-Meter, Lachema, Czech Republic). 10 cycles of freeze-thawing were carried out according to the following regimen: passive cooling and freezing in the freezing chamber of Samsung RB29FSRNSA refrigerator down to –23 °C, thawing in water bath at 37 °C up to complete thawing.

Probiotic cultures were obtained by cultivating of lactobacilli in their own disintegrates without supplementation and supplemented with glycerol & glucose or ascorbic acid. To this end, the probiotic suspension in physiological saline of turbidity 10.0 units on the McFarland scale was added into disintegrate with or without supplementation in 1:9 ratio and cultured at 37 °C for 72 hours in the microaerobic conditions.

Disintegrates and cultures of lactobacilli were centrifuged at 3000g for 10 minutes in order to remove remained cells and cellular debris. Supernatant was passed through sterile membrane filters with pore diameter of 0.2 micron (Vladipor, RF).

Four cell-free extracts have been studied:

- 1) L – filtrate of *L. reuteri* disintegrate;
- 2) ML – filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate;
- 3) MLG – filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with glycerol (73.7 mg/ml) and glucose (72.1 mg/ml);
- 4) MLA – filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with ascorbic acid (20 mg/ml).

Clinical isolates: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *L. amnigena* and *C. xerosis* were used as a test cultures. They were isolated from patients with urinary tract infection or purulent-inflammatory surgical diseases. The cultures were stored in the Collection of Microorganisms of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention of IMI NAMS, Kharkiv, Ukraine. All isolates were identified based on the phenotypic traits: morphological, tinctorial, cultural, physiological and biochemical properties. Susceptibility of bacteria toward antimicrobial agents of different classes was determined on Mueller Hinton agar (Merck, Germany) by the Kirby-Bauer disc diffusion test. Antibiotic-containing disks were produced by JSC Aspect (Ukraine) and company HiMedia (India). The lists of tested antimicrobial agents corresponded

to those previously published [22]. Clinical isolates were considered as resistant, intermediate or susceptible according to inhibition zone diameters. Quality control was performed using *E. coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Susceptibility interpretations were conducted considering CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) document M100-S26 (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016) and/or EUCAST breakpoints (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2019. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0). Based on the antimicrobial resistance profiles, all isolates were categorized according to the criteria previously proposed [22].

Preparation of the inoculum: the test cultures were cultivated overnight aerobically at 37 °C on Mueller-Hinton agar (Merck, Germany). After verifying the purity of the culture, some colonies from the overnight incubated agar medium were emulsified in a physiological saline for obtaining a suspension of turbidity 0.5 on the McFarland scale. The turbidity of the suspension was measured using the Densi-La-Meter II device (PLIVA-Lachema Diagnostika, Czech Republic).

Effect of cell-free extracts on proliferative activity of clinical isolates was studied using spectrophotometric microplate method previously described in detail [23]. Briefly, an increase in the optical density of test cultures was compared in the presence (test samples) or absence (control samples) of the studied cell-free extracts. Test cultures were exposed to whole cell-free extracts for one hour and after adding of Meat-Peptide Broth (HiMedia, India), the concentration of the extracts in the incubation medium was 30 % vol. The concentration of test cultures in the incubation medium was $\sim 10^5$ CFU/ml. The optical density (OD) of the wells was measured at 578 nm using a microtiter-plate reader "Lisa Scan EM" ("Erba Lachema s.r.o.", Czech Republic) immediately before and after incubation of plates aerobically for 24 hours at 35–37 °C in static conditions. Growth inhibition (or stimulation) indices were calculated by the formula: $GII (GSI) = (\Delta OD - \Delta OD_{PC}) \div \Delta OD_{PC} \times 100$ %, where ΔOD and ΔOD_{PC} were the changes in optical density of the control and test samples within 24 hours, PC – positive control sample containing test-culture without cell-free extract.

All experiments were performed three times. Each sample was tested in triplicate. Average values of obtained indices (ΔOD) with standard deviations (SD) were determined. Obtained data were statistically processed with Excel 2010 software (Microsoft, USA). One-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc Bonferroni's multiple comparison test was performed. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

The study was conducted in the Laboratory of Respiratory Infections Prevention of IMI NAMS.

Results

In accordance with the results of the antibiotic susceptibility study by disc diffusion, test clinical isolates were defined as MDR (multidrug-resistant) and XDR (extensively drug-resistant). It is important to note that *E. coli*, *K. pneumoniae* and *L. amnigena* were resistant to carbapenems and

third-generation of cephalosporins. This allowed them to be subsumed under the first category according to the level of priority for the development of new treatments [3]. *C. xerosis* was resistant to penicillins, fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, moderately resistant to rifampicin and susceptible only to vancomycin and linezolid.

Incubation of two test-cultures, *L. amnigena* and *C. xerosis*, in the cultivation medium containing cell-free extract L was accompanied by pronounced increase in their optical density (Fig. 1). The GSIs calculated by the formula for these cultures were 56.0 % and 71.7 %, respectively. *E. coli* and *K. pneumoniae* were cultures, the optical density increase of which in the presence of this extract was not significantly higher than in case of its absence (GSIs were 17.3 and 4.3 %, respectively). Thus, extract L did not significantly affect the proliferative activity of some cultures and significantly stimulated the growth of others. Notably, the differences in the extract L effect on cultures did not depend on their Gram stain.

As shown in Fig. 2, the presence of ML extract in the cultivation medium did not significantly affect the optical density increase of two test-cultures: *K. pneumoniae* and *L. amnigena*. GSIs, calculated for them, were 1.8 % and 18.3 %, respectively. The optical density increase of other two cultures (*E. coli* and *C. xerosis*) in the presence of this extract was significantly inhibited: GSIs were 24.8 % and 96.1 %, respectively. There was no association between the nature of the ML extract effect and Gram stain of the tested cultures.

MLG cell-free extract showed remarkable antibacterial activity against all studied antibiotic resistant test-cultures regardless of their Gram stain (Fig. 3). This extract presented excellent inhibitory activity against *C. xerosis*. The optical density increase of this test-culture in the presence of MLG extract in the cultivation medium was negligible or absent (GII was 99 %). This extract also possesses moderate antibacterial activities against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *L. amnigena* as evidenced by a significant inhibition of the optical density increase of these test cultures in the presence of MLG extract in the incubation medium compared to controls (GSIs were 75 %, 77.9 % and 40.9 %, respectively).

As can be seen from the data presented in Fig. 4, MLA extract showed high inhibitory activity against all studied test-cultures. Growth of *C. xerosis* was ceased under the influence of this extract. The optical density increase of the other three test cultures (*E. coli*, *K. pneumoniae* and *L. amnigena*) in the presence of this extract was small. GSIs, calculated for them, were 90.7 %, 88.9 % and 77.9 %, respectively.

Discussion

The cell-free extract L contains the disintegration *L. reuteri* products obtained by repeated cyclic freeze-thawing. At the freeze-thawing stages, cells receive sublethal and lethal damage through undergoing the thermal, osmotic, thermomechanical, dehydration, rehydration shock and mechanical disruption by ice crystals. Because of cellular integrity violation, not only superficial, but also intracellular structural components and metabolites of

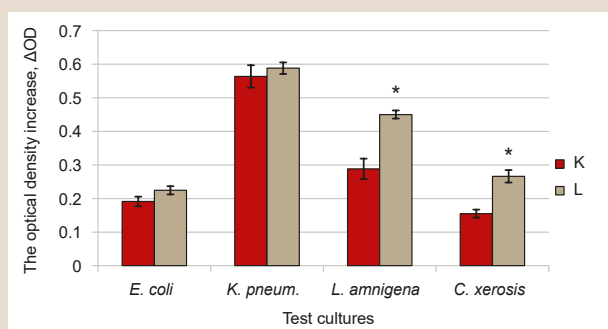


Fig. 1. The effect of cell-free extract L on the proliferation of antibiotic-resistant test-cultures (average $\Delta OD \pm SD$ at 578 nm, $n = 3$): **K**: positive control; **L**: filtrate of *L. reuteri* disintegrate; *: the differences are significant compared to the K; $P < 0.05$.

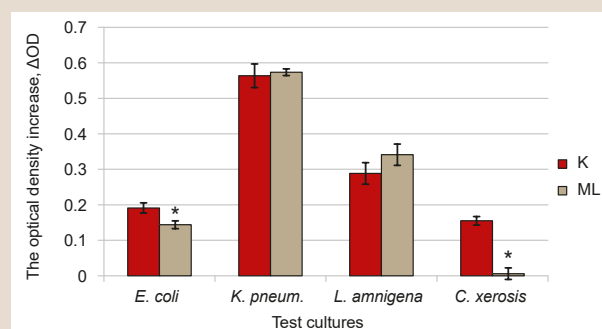


Fig. 2. The effect of cell-free extract ML on the proliferation of antibiotic-resistant test-cultures (average $\Delta OD \pm SD$ at 578 nm, $n = 3$): **K**: positive control; **ML**: filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate; *: the differences are significant compared to the K; $P < 0.05$.

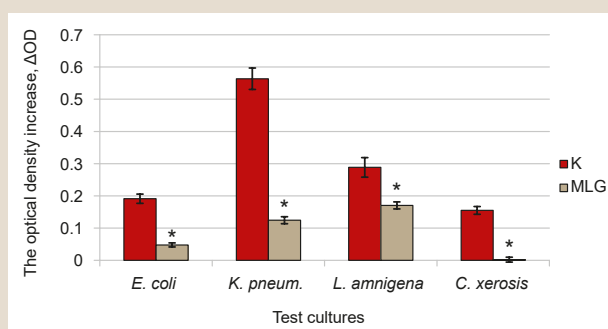


Fig. 3. The effect of cell-free extract MLG on the proliferation of antibiotic-resistant test-cultures (average $\Delta OD \pm SD$ at 578 nm, $n = 3$): **K**: positive control; **MLG**: filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with glycerol and glucose; *: the differences are significant compared to the K; $P < 0.05$.

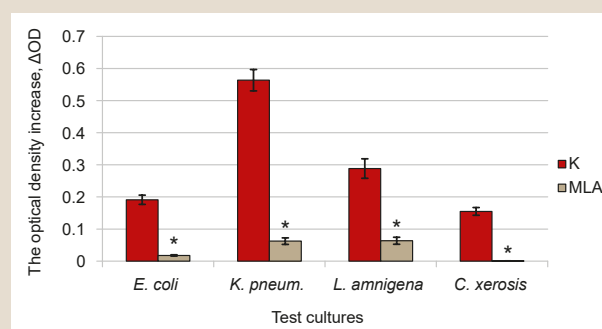


Fig. 4. The effect of cell-free extract MLA on the proliferation of antibiotic-resistant test-cultures (average $\Delta OD \pm SD$ at 578 nm, $n = 3$): **K**: positive control; **MLA**: filtrate of *L. reuteri* culture, cultivated in its own disintegrate supplemented with ascorbic acid; *: the differences are significant compared to the K; $P < 0.05$.

stressed cells enter the extracellular space. Obviously, the extract from *L. reuteri* disintegrate contains both MAMPs (microbe-associated molecular patterns) and DAMPs (damage-associated molecular patterns). It is known that these bacterial structures possess powerful bioregulatory potential. For example, cold shock proteins have the ability to orchestrate multiple cellular processes, including proliferation and differentiation by regulation of transcription, translation, and splicing [24]. The results of this research stage indicate that the cell-free extract obtained from *L. reuteri* disintegrate contains derivatives of lactobacilli that cause a predominantly stimulating effect on proliferation of antibiotic resistant test-cultures. Since the extract has a complex composition, only the fractionation and studying the effects of its individual fractions will help to elucidate the mechanism of its action.

In contrast to the L extract, which contains the disintegration products of bacteria, the cell-free extract ML contains lactobacillus metabolites obtained by cultivation them in their own disintegrates. It is known that *L. reuteri* are capable of producing a number of metabolites with antimicrobial activity: organic acids (lactic, phenyllactic and acetic), ethanol, hydrogen peroxide, bacteriocin-like high-molecular-mass compounds and others [14,15,17]. Production of antimicrobial compounds strictly depends not only on the lactobacillus strain, but also on the cultivation conditions (pH, temperature and the adequate concentration of specific precursors, glucose, salts, and enzyme cofactors) [17]. Clearly, the ability of ML extracts to inhibit

the proliferation of *E. coli* and *C. xerosis* is associated with the presence of the above-mentioned antimicrobial substances. At the same time, the antimicrobial potential of this extract is insufficient to suppress the proliferative activity of antibiotic resistant isolates of *K. pneumoniae* and *L. amnigena*. To date, a number of studies have been published, indicating the antimicrobial activity of *L. reuteri* metabolites obtained by cultivation of producer on conventional nutrient media [13,25–27]. The results of these studies allow us to draw some conclusions: the main extracellular antibacterial agents of lactobacilli are organic acids (pH-neutralization elicited the most significant impact on the antimicrobial activity of cell-free supernatants, while proteinase and heat treatment had little or no impact); longer cultivation of the producer in microaerobic conditions results in stronger inhibition of test bacteria. Unfortunately, among the published works there are few studies on the effect of *L. reuteri* metabolites on antibiotic resistant bacteria. Some authors have shown that supernatant of *L. reuteri* strain isolated from a commercial oral product exhibits relatively weak inhibitory activity (20 %) against MDR clinical isolates of *P. aeruginosa* [27]. Despite the differences in the method of obtaining the metabolite-containing product and the method of studying its antimicrobial activity, the results obtained by Jamalifar et al. and the results of this study on the effect of the ML extract on Gram-negative bacteria are similar. In contrast to the data obtained in this study, other authors found out a significant antagonistic activity of *L. reuteri* against multiple antibiotic-resistant *K. pneumoniae*

strains [13]. The suppression degree of the *K. pneumoniae* by *L. reuteri* varied in the range of 56–73 %. However, such pronounced inhibition was obtained by the co-cultivation of microorganisms and may indicate the existence of a mechanism for the induction of *L. reuteri* antimicrobial activity by co-cultured microorganism. Cell-free supernatants of other *Lactobacillus* species (*L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. animalis*, and *L. plantarum*) showed different antimicrobial activity against a number of MDR uropathogens: *Candida albicans*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E. coli*, and *Enterococcus faecalis*. Only one indicator strain (*Staphylococcus aureus* DPC 6867) showed resistance to all the *Lactobacillus* supernatants [12]. Among fifty-seven *Lactobacillus* spp. strains, only five exerted high anti-carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* activity. The minimum inhibitory percentage of supernatants of these five strains ranged from 10 % to 30 % [28]. These data indicate the variability and selectivity of the antimicrobial activity of cell-free supernatants of probiotic origin.

It is known that *L. reuteri* can produce and excrete reuterin [14,15]. This antimicrobial compound is able to inhibit or inactivate a wide range of microorganisms: bacteria, fungi, protozoa and viruses. At the same time, *L. reuteri* strains are resistant to it. Reuterin is a mixture of different forms of 3-hydroxypropionaldehyde (3-HPA). Production of reuterin is the result of glycerol fermentation. In the gastrointestinal tract, where *L. reuteri* usually inhabited, small amounts of glycerol are available. However, for complete growth inhibition, for example, enterobacteria *L. reuteri* requires at least 0.2 % of glycerol. These circumstances should encourage researchers to reconsider existing methods of using probiotic supplements for more effective clinical use of their antimicrobial potential [18]. Precursor-directed antimicrobial biosynthesis is considered as a promising strategy for next-generation probiotics development [19]. The results of this study have confirmed its promise. The cell-free extracts, obtained by cultivating *L. reuteri* in its own disintegrate supplemented with glycerol & glucose, have shown high and moderate antimicrobial activity against antibiotic-resistant bacterial strains. However, it is worth remembering that *in vitro* activity cannot be equated with an *in vivo* effect. In addition, there are circumstances that must be taken into account before *in vivo* use of the extracts thus obtained; it is known that reuterin can be reversibly converted into the toxic substance acrolein. Moreover, some authors have suggested that acrolein is an active compound responsible for the antimicrobial activity attributed to reuterin [29]. Therefore, thorough toxicological studies are necessary before the therapeutic use of these extracts.

MLA cell-free extract exerted the most pronounced antimicrobial activity against antibiotic-resistant bacteria among all the studied extracts. The results are consistent with the data from other authors who previously reported inhibitory activity of ascorbic acid against Gram-positive and Gram-negative bacteria [20,21,30]. Some authors have suggested that the antibacterial activity of ascorbic acid was not due to acidification or a decrease in pH, but owing to specific action of ascorbic acid on the cell membrane or cell enzymes [21]. Other authors experimentally confirmed the existence of another mechanism of bacterial growth

inhibition (another than acidification) [30]. The discovered in this study high inhibitory effect of MLA extract cannot be explained only by the intrinsic antimicrobial activity of ascorbic acid. Firstly, ascorbic acid at a similar concentration had a significantly weaker inhibitory effect on the studied microorganisms. Secondly, a chromatographic study showed that the substance found in the greatest quantity in MLA cell-free extract was a modified ascorbic acid (data not shown). It is possible that just the modified ascorbic acid is responsible for the high antimicrobial activity of MLA extract. Thirdly, the high antimicrobial potential of the MLA extract can be partially explained by the presence of others organic acids, in particular lactic acid. The synergistic inhibitory effect caused by combination of ascorbic and lactic acid was discovered earlier [30]. Further study is necessary to clarify the mechanism of antimicrobial activity of MLA extract.

Conclusions

1. The cell-free extracts obtained by cultivation of *L. reuteri* DSM 17938 in its own disintegrate supplemented with glycerol and glucose or ascorbic acid have shown a pronounced antimicrobial activity against antibiotic-resistant bacteria *in vitro*.
2. After confirming safety and efficacy *in vivo*, they can be used to increase the efficiency of the therapy of diseases caused by antibiotic-resistant microorganisms.
3. The results of the study indicate the prospects of obtaining probiotic derivatives with high antimicrobial activity by applying a combinatorial (precursor directed) biosynthesis strategy.

Prospects for further research: obtained results will be used to develop new antimicrobial agents of probiotic origin, effective against antibiotic-resistant bacteria.

Funding

The study is a fragment of the research project of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", "Microbiological characteristic of new structural and metabolic complexes of lacto- and bifidoprotobiotics", state registration No. 0119U100686 (2019–2021).

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

Надійшла до редакції / Received: 16.12.2019
Після доопрацювання / Revised: 26.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 10.03.2020

Information about authors:

Knysh O. V., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.
ORCID ID: [0000-0002-4105-1299](https://orcid.org/0000-0002-4105-1299)

Martynov A. V., PhD, Dr. hab., Professor, Head of the Laboratory and Clinical Department of Molecular Immunopharmacology, State Institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.
ORCID ID: [0000-0003-1428-0085](https://orcid.org/0000-0003-1428-0085)

Відомості про авторів:

Книш О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії профілактики крпалінних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Мартинов А. В., д-р фарм. наук, професор, зав. лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Сведения об авторах:






Кныш О. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Мартынов А. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. лабораторией и клиническим отделом молекулярной иммунофармакологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

References

- [1] de Kraker, M. E. A., Stewardson, A. J., & Harbarth, S. (2016). Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Medicine*, 13(11), Article e1002184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>
- [2] Li, B., & Webster, T. J. (2018). Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(1), 22-32. <https://doi.org/10.1002/jor.23656>
- [3] World Health Organization. (2017, February 27). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
- [4] Keith, J. W., & Pamer, E. G. (2018). Enlisting commensal microbes to resist antibiotic-resistant pathogens. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 10-19. <https://doi.org/10.1084/jem.20180399>
- [5] Rizvi, M., Rizvi, M. W., Shaheen, Sultan, A., Khan, F., Shukla, I., & Malik, A. (2013). Emergence of coryneform bacteria as pathogens in nosocomial surgical site infections in a tertiary care hospital of North India. *Journal of Infection and Public Health*, 6(4), 283-288. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.01.005>
- [6] Nayak, N., Parajuli, R., Hamal, D., Shrestha, R., Neupane, S., Bhatta, D. R., Hs, S., Gokhale, S., Sharma, B., & Baral, N. (2017). Non-diphtheriae *Corynebacterium* species as emerging pathogens: case series from a tertiary care hospital in western Nepal. *Malaysian Journal of Medical Research*, 1(1), 19-24. <https://ejournal.lucp.net/index.php/mjmr/article/view/105/84>
- [7] Sasikumari, O., & Thomas, S. (2018). Isolation of *Corynebacterium xerosis* from clinical specimens: A case series. *Journal of The Academy of Clinical Microbiologists*, 20(1), 43-45. https://doi.org/10.4103/jacm.jacm_68_16
- [8] Kharseeva, G. G., Voronina, N. A., Gasretova, T. D., Sylka, O. I., & Tyukavkina, S. Yu. (2017). Antibiotikorezistentnye shtammy nedifteriinykh korinebakterii [Antibiotics resistance of *Corynebacterium* non diphtheriae strains]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, (2), 3-8. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-2-3-8> [in Russian].
- [9] Czaplewski, L., Bax, R., Clokie, M., Dawson, M., Fairhead, H., Fischetti, V. A., Foster, S., Gilmore, B. F., Hancock, R. E. W., Harper, D., Henderson, I. R., Hilpert, K., Jones, B. V., Kadoglu, A., Knowles, D., Ólafsdóttir, S., Payne, D., Projan, S., Shaunak, S., ... Rex, J. H. (2016). Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 239-251. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00466-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00466-1)
- [10] Wong, W. F., & Santiago, M. (2017). Microbial approaches for targeting antibiotic-resistant bacteria. *Microbial Biotechnology*, 10(5), 1047-1053. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12783>
- [11] Singh, A., Vishwakarma, V., & Singhal, B. (2018). Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities – Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9(4), 147-189. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
- [12] Manzoor, A., Ul-Haq, I., Baig, S., Qazi, J. I., & Seratic, S. (2016). Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 9(1), Article e18952. <https://doi.org/10.5812/jjm.18952>
- [13] Fedorova, T. V., Vasina, D. V., Begunova, A. V., Rozhkova, I. V., Raskoshnaya, T. A., & Gabrielyan, N. I. (2018). Antagonistic Activity of Lactic Acid Bacteria *Lactobacillus* spp. against Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 54(3), 277-287. <https://doi.org/10.1134/s0003683818030043>
- [14] Britton, R. A. (2017). Chapter 8 – *Lactobacillus reuteri*. In M. H. Floch, Y. Ringel, & W. Allan Walker (Eds.), *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* (pp. 89-97). ScienceDirect, Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804024-9.00008-2>
- [15] Mu, Q., Tavella, V. J., & Luo, X. M. (2018). Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>
- [16] Reginensi, S. M., Olivera, J. A., Bermúdez, J., & González, M. J. (2016). *Lactobacillus* in the Dairy Industry: From Natural Diversity to Biopreservation Resources. In S. Castro-Sowinski (Ed.), *Microbial Models: From Environmental to Industrial Sustainability* (Vol. 1, pp. 57-81). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2555-6_4
- [17] Greifová, G., Májeková, H., Greif, G., Body, P., Greifová, M., & Dubničková, M. (2017). Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiologica*, 62(6), 515-524. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0524-9>
- [18] Etchebehere, M. C., Piveta, C., & Levy, C. E. (2017). The influence of glycerol upon *L. reuteri* activity against enteropathogens. *Medical Express*, 4(6), Article M170606. <https://doi.org/10.5935/medicalexpress.2017.06.06>
- [19] Spinler, J. K., Auchtung, J., Brown, A., Boonma, P., Oezguen, N., Ross, C. L., Luna, R. A., Runge, J., Versalovic, J., Peniche, A., Dann, S. M., Britton, R. A., Haag, A., & Savidge, T. C. (2017). Next-Generation Probiotics Targeting *Clostridium difficile* through Precursor-Directed Antimicrobial Biosynthesis. *Infection and Immunity*, 85(10), Article e00303-17. <https://doi.org/10.1128/iai.00303-17>
- [20] Mathew, S., Verghese, R., & David, A. (2017). Antimicrobial activity of Vitamin C demonstrated on uropathogenic *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 3(2), 88-93. https://doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm_35_17
- [21] Panda, L., & Arul, J. (2018, March 18-22). *AGFD 187: Antibacterial Activity of Ascorbic acid: pH effect, specific action or both?* Body. 25th ACS National Meeting, AGFD Symposium, New Orleans, LA. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22321.48482>
- [22] Magiorakos, A. -P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- [23] Knysh, O. V., Isayenko, O. Y., Voyda, Y. V., Kizimenko, O. O., & Babych, Y. M. (2019). Influence of cell-free extracts of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus reuteri* on proliferation and biofilm formation by *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 251-256. <https://doi.org/10.15421/021938>
- [24] Lindquist, J. A., & Mertens, P. R. (2018). Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Communication and Signaling*, 16(1), Article 63. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0274-6>
- [25] Abhisingha, M., Dumnil, J., & Pitaksutheepong, C. (2017). Selection of Potential Probiotic *Lactobacillus* with Inhibitory Activity Against *Salmonella* and Fecal Coliform Bacteria. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(2), 218-227. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9304-8>
- [26] Pancheniak, E. de F. R., Maziero, M. T., Rodriguez-León, J. A., Parada, J. L., Spier, M. R., & Socol, C. R. (2012). Molecular characterisation and biomass and metabolite production of *Lactobacillus reuteri* LPB P01-001: a potential probiotic. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(1), 135-147. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822012000100015>
- [27] Jamalifar, H., Rahimi, H., Samadi, N., Shahverdi, A., Sharifian, Z., Hosseini, F., Eslahi, H., & Fazeli, M. (2011). Antimicrobial activity of different *Lactobacillus* species against multi-drug resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Iranian journal of microbiology*, 3(1), 21-25.
- [28] Chen, C. -C., Lai, C. -C., Huang, H. -L., Huang, W. -Y., Toh, H. -S., Weng, T. -C., Chuang, Y. -C., Lu, Y. -C., & Tang, H. -J. (2019). Antimicrobial Activity of *Lactobacillus* Species Against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Frontiers in Microbiology*, 10, Article 789. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00789>
- [29] Engels, C., Schwab, C., Zhang, J., Stevens, M. J. A., Bieri, C., Ebert, M. -O., McNeill, K., Sturla, S. J., & Lacroix, C. (2016). Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Scientific Reports*, 6(1), Article 36246. <https://doi.org/10.1038/srep36246>
- [30] Tajkarimi, M., & Ibrahim, S. A. (2011). Antimicrobial activity of ascorbic acid alone or in combination with lactic acid on *Escherichia coli* O157:H7 in laboratory medium and carrot juice. *Food Control*, 22(6), 801-804. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.11.030>

Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози (огляд літератури)

А. О. Привалова *^{B-E}, І. О. Винниченко ^{A,E,F}, В. Ю. Гарбузова ^{A,E,F},
О. І. Винниченко ^{A,F}, Ю. В. Москаленко ^{E,F}

Сумський державний університет, Україна

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

Ключові слова:

рак грудної залози, соматичні мутації, ген PIK3CA, сигнальний каскад PI3K/Akt.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 554-560

*E-mail:

privalova_nastya@ukr.net

Нині рак грудної залози посідає провідні позиції у структурі захворюваності та смертності серед жінок України та всього світу. Пізнє виявлення захворювання негативно впливає на прогноз. Оскільки для цієї патології характерний широкий спектр генних мутацій, зв'язок молекулярно-генетичних особливостей пухлини з прогностичними та клінічними характеристиками раку грудної залози є вкрай актуальним питанням.

Сигнальний каскад PI3K/Akt – один із ключових внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що пов'язані з контролем проліферації клітин і регуляцією функцій потенціального онкогена протеїнкінази В/Akt. Він може пригнічувати апоптоз при багатьох типах раку, сприяючи виживанню пухлинних клітин, а мутації та ампліфікація компонентів каскаду PI3K/Akt є причиною злоякісної трансформації клітин різного походження. Ген PIK3CA є одним з онкогенів, соматичні мутації в якому відіграють значущу роль у патогенезі та прогресії раку грудної залози. Він кодує p110- α , каталітичну субодиницю фосфатидилінозитол-3-кінази- α . Найчастішою мутацією в гені PIK3CA є H1047R.

Висновки. Дані численних досліджень вказують на те, що мутації гена PIK3CA у хворих на рак грудної залози мають потенціал, щоб стати клінічно важливим біомаркером для вдосконалення діагностики захворювання та розроблення індивідуалізованої таргетної терапії. У цьому огляді літератури розглянуто молекулярні механізми активації сигнального каскаду PI3K і роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози.

Key words:

breast cancer, somatic mutations, PIK3CA gene, signaling cascade PI3K/Akt.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 554-560

The role of PIK3CA mutations in the development of breast cancer (a literature review)

A. O. Pryvalova, I. O. Vynnychenko, V. Yu. Harbuzova, O. I. Vynnychenko, Yu. V. Moskalenko

Today, breast cancer occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality among women in Ukraine and throughout the world. Late diagnosis of the disease adversely affects the prognosis. Since this pathology is characterized by a wide range of gene mutations, the relationship between the molecular genetic characteristics of a tumor and the prognostic and clinical characteristics of breast cancer is an extremely important issue.

The PI3K/Akt signaling cascade is one of the key intracellular signaling pathways associated with the control of cell proliferation and regulation of potential oncogene protein kinase B/Akt functions. It can suppress apoptosis in different types of cancer, contributing to tumor cells survival. Also, mutations and amplification of the PI3K/Akt cascade components cause malignant cell transformation of various origin. The PIK3CA gene is one of the oncogenes, somatic mutations in which play an important role in the pathogenesis and progression of breast cancer. It encodes p110- α , the catalytic subunit of phosphatidylinositol-3-kinase- α . The most frequent mutation in PIK3CA gene is H1047R.

Conclusions. Numerous studies have shown that PIK3CA gene mutations in breast cancer patients have the potential to become a clinically important biomarker for improving the disease diagnosis and developing individualized targeted therapy. In this literature review we discuss the molecular mechanisms of PI3K signaling cascade activation and the role of PIK3CA mutations in the development of breast cancer.

Ключевые слова:

рак молочной железы, соматические мутации, ген PIK3CA, сигнальный каскад PI3K/Akt.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 554-560

Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку рака молочной железы (обзор литературы)

А. А. Привалова, И. А. Винниченко, В. Ю. Гарбузова, А. И. Винниченко, Ю. В. Москаленко

Сегодня рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди женщин Украины и всего мира. Позднее выявление заболевания негативно влияет на прогноз. Поскольку для данной патологии характерен широкий спектр генных мутаций, связь молекулярно-генетических особенностей опухоли с прогностическими и клиническими характеристиками рака молочной железы является крайне актуальным вопросом.

Сигнальный каскад PI3K/Akt — один из ключевых внутриклеточных сигнальных путей, связанных с контролем пролиферации клеток и регуляцией функций потенциального онкогена протеинкиназы В/Akt. Он может подавлять апоптоз при многих типах рака, способствуя выживанию опухолевых клеток, а мутации и амплификация компонентов каскада PI3K/Akt являются причиной злокачественной трансформации клеток различного происхождения. Ген PIK3CA является одним из онкогенов, соматические мутации в котором играют важную роль в патогенезе и прогрессии рака молочной железы. Он кодирует p110- α , каталитическую субъединицу фосфатидилінозитол-3-кінази- α . Наиболее частая мутация в гене PIK3CA – H1047R.

Висновки. Данніе многочисленных исследований указывают на то, что мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы имеют потенциал, чтобы стать клинически важным биомаркером для улучшения диагностики заболевания и разработки индивидуализированной таргетной терапии. В данном обзоре литературы рассмотрены молекулярные механизмы активации сигнального каскада PI3K и роль мутаций гена PIK3CA в развитии рака молочной железы.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рак грудної залози (РГЗ) входить до топової трійки найпоширеніших онкологічних захворювань у світі (поряд із раком легень і колоректальним раком) і посідає п'яте місце за рівнем смертності (627 000 смертей, 6,6 %). Рак грудної залози – одне із провідних захворювань за кількістю нових випадків. У 2018 році встановлено майже 2,1 мільйона діагнозів, що становить 11,6 % від загальної онкологічної захворюваності. Це найчастіша онкологічна патологія, що діагностується в жінок (24,2 %, тобто приблизно кожен четвертий з усіх нових випадків раку, що діагностовані в жінок у світі, є раком грудної залози). Рак грудної залози – провідна причина смерті від раку в жінок у всьому світі (15,0 %) [32]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2017 р. зафіксовано 14514 нових випадків раку грудної залози, зокрема 14402 випадки серед жінок і 112 серед чоловіків. У структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення України РГЗ посідає перше місце (20,1 %). Так, показник захворюваності у 2017 р. становив 40,3 на 100 тисяч населення, тоді як показник смертності становив 15,8 на 100 тисяч населення. Найчастіше хворіють жінки репродуктивного віку (30–54 роки). З настанням менопаузи спостерігається поступове зниження показника захворюваності. Ще рідше РГЗ діагностують у жінок віком 18–29 років та вкрай рідко – в дитячому віці. Показник летальності протягом першого року захворювання – 9,6 %. Смертність від раку грудної залози посідає провідні позиції у структурі смертності від злоякісних пухлин серед жінок віком більше ніж 30 років. Найвищий показник захворюваності спостерігається в Кіровоградській, Київській, Запорізькій, Харківській, Херсонській областях, тоді як найменше на рак грудної залози хворіють жителі Рівненської, Івано-Франківської, Закарпатської, Тернопільської та Чернівецької областей. На кінець 2017 року в Україні зафіксували 147192 пацієнтів, які перебувають на обліку з приводу раку грудної залози [5].

Найчастіше ця патологія діагностується на пізніх стадіях, що й визначає високий рівень смертності від неї. Найбільшу небезпеку становить метастатичний РГЗ, який утруднено піддається лікуванню, незважаючи на застосування комбінованих схем, що включають хіміо- та гормонотерапію, а також використання таргетних протипухлинних препаратів. У зв'язку з цим представляється актуальною розробка підходів для ефективнішого скринінгу РГЗ і вибору засобів для таргетної терапії з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей пухлини [8].

Ген PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) є одним з онкогенів [21], соматичні мутації в якому відіграють значущу роль у патогенезі та прогресії злоякісних пухлин, зокрема у хворих на рак грудної залози (8,3–40,0 %) [7,26,41]. З моменту відкриття мутацій гена PIK3CA в солідних злоякісних пухлинах у 2004 році численні дослідження виявили прогностичні та терапевтичні наслідки цих мута-

цій [38,41]. Твердження про залежність пухлинного раку грудної залози від PI3K (phosphatidylinositol-3'-kinase) сигнального шляху засновано на тому, що більшість випадків цього захворювання містять принаймні один молекулярний механізм, який потенційно активує цей сигнальний шлях. Такі PI3K-активувальні механізми включають мутації гена PIK3CA. Ці мутації мають потенціал, щоб стати клінічно важливими біомаркерами, оскільки вони змінюють функції молекул, що розташовані на важливому PI3K сигнальному шляху, виявляються з високою частотою та легко вимірюються [38].

Характеристика PI3K. Фосфатидилінозитол-3'-кінази (PI3Ks) – добре вивчена родина ліпідкіназ, які були ідентифіковані за їхньою здатністю фосфорилувати 3-гідроксигрупу фосфоліпідів інозитулу [16]. Натепер ферменти з PI3-кіназною активністю класифікують у три класи, представники яких різняться за первинною структурою, механізмами регуляції та типом ліпідних субстратів [4]. Клас I PI3K поділяється на підкласи IA та IB. Найбільше значення в розвитку раку має підклас IA PI3K [34,38].

PIK3CA кодує p110- α – каталітичну субодиницю PI3K- α , яка активує сигнальні каскади, що задіяні у проліферації клітин [15,21]. PI3K- α належить до IA класу та є гетеродимерним білком, що складається з каталітичної (p110) та регуляторної адаптерної субодиниці (p85) [4]. I каталітичні, і регуляторні субодиниці гена людини PI3K клоновані Volinia et al (1994), і загальна послідовність виявилася високо гомологічною до бичачих і дріжджових генів PI3K [26,44]. У людини p110- α експресується в усіх типах тканин [34,38,39], найбільша кількість – у серці, печінці, кістковому мозку, кістковій тканині, попереочно-смуғастій м'язовій тканині та лімфоцитах [20].

Біологічна роль PI3K-залежних сигнальних шляхів. Протеїн-тирозинкінази (protein tyrosine kinases, PTK) – важливі регулятори внутрішньоклітинного шляху передачі сигналу [11,33,35]. Своєю чергою, PI3K є одним із регуляторних білків, що знаходяться на перетині різних сигнальних шляхів і контролюють ключові функції клітини [1,2]. Активація PI3K призводить до генерації вторинного месенджера, фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату (phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3) з фосфатидилінозитола-4,5-бісфосфату (phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2) (основна реакція, яку каталізує PI3K). Активація PI3K за допомогою рецептора тирозинкінази (receptor tyrosine kinase, RTK), що зв'язаний із фактором росту, та дальша продукція PIP3 впливають на нижчі сигнальні шляхи, котрі регулюють низку клітинних функцій, включаючи ті, що беруть участь у розвитку та прогресії пухлини [26]. Так, PI3K- α здійснює регуляцію функцій потенціального онкогена серин/треонінової протеїнкінази Akt (протеїнкіназа B). PI3K/Akt каскад бере участь у регуляції білкового синтезу й забезпеченні клітини енергією, тобто готує клітину до мітозу [3,31]. За великої кількості онкологічних розладів виявлено мутовані форми протеїнкінази Akt, і найчастіше подібні мутації конститутивно активують PI3K- α та

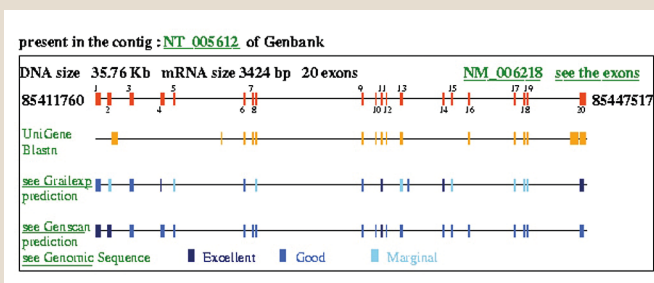


Рис. 1. Довжина гена PIK3CA [20].

можуть запустити онкогенну трансформацію та хронічну активацію ефektorних сигнальних шляхів, зокрема молекул, що причетні до процесів метастазування, розвитку множинної лікарської резистентності, ангиогенезу та клітинного росту. Тому PI3K-α можна розглядати як одну з потенційних мішеней при пошуку шляхів терапії онкологічних розладів [4].

З найбільшою частотою мутації PIK3CA присутні в пацієнтів з ER (estrogen receptor, естрогеновий рецептор) позитивним та HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, рецептор 2 епідермального фактора росту) позитивним раком грудної залози [28,29,40]. Сигналізація за участю ядерного естрогенового рецептора також передбачає активацію PI3K. Загалом дія естрогену опосередкована сукупністю як прямо контрольованої експресії генів, так і регуляцією сигнальних каскадів фосфорилування клітини. Позаядерна сигналізація ER залучає PI3K і може відігравати центральну роль у контролі клітинної проліферації та виживанні. Негеномні ефекти естрогену на PI3K шлях можуть бути спричинені безпосередньою взаємодією ER із PI3K у процесі, який включає зв'язування r85-регуляторної субодиниці з ER і наступну ER-залежну активацію PkB/Акт. Альтернативний ER-опосередкований механізм активації PI3K залежить від ER-індукованої стимуляції рецепторної тирозинової протеїнкінази ErbB2, що надалі запускає активацію PI3K [4].

Мутації гена PIK3CA. Ген PIK3CA складається з 20 екзонів, що кодують 1068 амінокислот [26]. Цитогенетичною локалізацією прийнято вважати область 3q26.32 [20]. Більше ніж 80 % мутацій гена згруповані у спіральному домені, кодованому екзоном 9, і кіназному домені, кодованому екзоном 20 [30].

Загальнодоступна база даних COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) включає 20784 зразки пухлин грудної залози, в яких досліджувались мутації гена PIK3CA. Останні виявили у 3951 пухлині, що становить частоту мутацій 19 % [12]. Несинонімічні одонуклеотидні заміни становлять 98 % соматичних мутацій, що знайдені в гені PIK3CA. З них найчастіше виявляють p.E542K c.1624G>A, p.E545K c.1633G>A, p.H1047R c.3140A>G і p.H1047L c.3140A>T [7,22,46]. Вони становлять 80–90 % усіх мутацій PIK3CA в злоякісних пухлинах людини [25,26,29]. Показано, що ці мутації підвищують кіназну активність PI3K, призводять до активації нижчележачої кінази Akt, отже, є онкогенними [7,22,46]. Найпоширенішою амінокислотою мутацією PI3K є заміна гістидину на аргінін: H1047R [21].

Роль мутацій PIK3CA у розвитку PГЗ. Із швидким розвитком технології секвенування генома молекулярна характеристика, що заснована на геномній альтерації, широко сприймається як важливе джерело стратифікації раку. Тому особливо важливо забезпечити точну терапію та зрозуміти неоднорідність пухлини на основі молекулярного типування геномних змін [45]. Частота мутації PIK3CA підтверджує значущість PI3K у біології раку грудної залози. Припускають, що соматичні мутації PIK3CA надають багатогранну перевагу росту раковим клітинам, включаючи стійкість до антиестрогенної терапії, стимуляцію ангиогенезу та підвищену інвазивність [25,27], а клінічні прояви мутацій можуть відрізнятися залежно від статусу добре відомих молекулярних маркерів при PГЗ (ERa (estrogen receptor alpha), PGR (progesterone receptor) та HER2) [14,43].

Декілька груп дослідників виявили, що мутації PIK3CA у хворих на PГЗ асоціюються з ER-альфа-, PGR-позитивними та ERBB2-негативними пухлинами, а також з низьким гістопатологічним ступенем. Мутація PIK3CA пов'язана зі значно довшою виживаністю без метастазів у загальній популяції, особливо в пацієнтів із PGR-позитивними та ERBB2-позитивними пухлинами [14,25]. Про сильний зв'язок мутацій PIK3CA з ER-позитивними випадками PГЗ за відсутності гіперекспресії HER2 повідомляли і в іншому дослідженні, але зв'язку між загальною виживаністю та мутаційним статусом PIK3CA не виявили. Учені припускають, що PIK3CA може являти собою молекулярну подію, що характеризує люмінальний тип раку. Такий висновок також підтверджується рідкісною наявністю мутації PIK3CA у спорадичних потрібно негативних випадках PГЗ (ER-/PGR-/HER2-) [37]. Китайські науковці у своєму нещодавньому дослідженні також виявили позитивний кореляційний зв'язок між мутаціями PIK3CA з ER-позитивними, PGR-позитивними пухлинами та низьким індексом Ki67. Але відзначали негативну кореляцію з потрібно негативним підтипом раку молочної залози. Зв'язок із віком, стадією пухлинного процесу, ступенем ураження лімфатичних вузлів, розміром пухлини або статусом HER2 був відсутній. Надалі досліджувався взаємозв'язок між клініко-патологічними ознаками та розподілом мутацій PIK3CA, включаючи мутації екзона 9/20 та мутації гарячих точок (p.542/545 та p.1047). Вірогідна кореляція простежувалась між ER і PGR-позитивними пухлинами та мутаціями в екзоні 9 і в p.542/545. Крім того, низький індекс Ki67 виявлений у пацієнтів із мутаціями екзона 20 та p.1047. Тим часом, у пацієнтів із потрібно-негативним раком грудної залози було істотно менше p.1047 мутацій [23]. Інше дослідження зв'язку мутацій PIK3CA з клініко-морфологічними характеристиками PГЗ продемонструвало збільшення частоти мутацій генів PIK3CA з прогресуванням захворювання та тенденцію до її зростання в пухлинах із несприятливими прогностичними характеристиками (високий ступінь злоякісності, потрібний негативний фенотип). Наявність досліджуваних мутацій генів PIK3CA в пухлинах статистично значущо знижувала виживаність без рецидивів як у загальній групі, так і при III стадії захворювання [19]. Також виявлено, що мутаційний статус PIK3CA може змінюватися під час рецидиву захворювання або прогресування раку молочної залози;

та найголовніше, наявність мутацій PIK3CA може бути пов'язана з гіршою виживаністю в пацієнтів із клінічно підтвердженими метастазами. У цьому контексті оцінювання мутаційного статусу PIK3CA є стратегією з потенційним клінічним застосуванням [9].

Дані численних досліджень, що вивчали зв'язок між наявністю мутацій гена PIK3CA з прогностичними та клінічними особливостями раку грудної залози, включаючи гістологічний підтип, експресію рецепторів естрогену та прогестерону, статус рецептора Her2/neu, ступінь та/або стадію онкологічного процесу [26], доволі суперечливі. Це можна пояснити різноманітністю методів, що застосовуються для виявлення мутацій, популяційними особливостями пацієнтів і часто недостатніми розмірами вибірок. Україй важливо, щоб вплив мутацій гена PIK3CA на патофізіологію пухлини та її відповідь на терапію були ретельніше проаналізовані на різних стадіях прогресії пухлини [6, 42], адже PIK3CA може бути корисним як для діагностичних, так і терапевтичних цілей [41].

Таргетна терапія PIK3CA-мутованого РГЗ. Рандомізоване дослідження BELLE-2, що провели José Baselga та його колеги, – це перше дослідження, що підтверджує: PIK3CA може бути цільовим у клінічній практиці [10,13]. Оцінювалась ефективність рап-PI3K інгібітора бупарлісіба плюс фулвестранта в пацієнтів із поширеним раком грудної залози, включаючи оцінювання статусу активації PI3K шляху як біомаркера для визначення клінічної користі [10]. Однак, незважаючи на перспективні результати у виживанні без прогресії в поєднанні з ендокринною терапією, особливо в пацієнтів із пухлинами, що демонструють мутації PIK3CA [10,29,47], дальші дослідження не проводились через токсичність, що пов'язана з цією комбінацією [10]. PI3K має кілька каталітичних субодиниць, і токсичність бупарлісібу частково є наслідком неселективного інгібування всіх чотирьох ізоформ класу 1 PI3K (α , β , γ і δ). Більш селективне інгібування мутантної субодиниці PIK3CA- α має потенціал покращити ефективність внаслідок потужнішого інгібування PI3K у пухлинних клітинах [13,24,36]. Це продемонструвало подвійне засліплене, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження фази 3, SOLAR-1, що включало 572 пацієнти, зокрема 341 пацієнта з підтвердженими мутаціями PIK3CA в пухлинній тканині. Оцінювались виживання без прогресії, а також загальна реакція та безпека. Дослідження показало, що лікування альпелісібом у комбінації з фулвестрантом продовжувало виживаність без прогресування серед пацієнтів із PIK3CA-мутованим, HR (hormone receptor)-позитивним, HER2-негативним поширеним раком молочної залози, які раніше отримували ендокринну терапію [17]. Базуючись на результатах цього дослідження, 24 травня 2019 року Управління з контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило таблетований препарат альпелісіб (Piqray) в поєднанні з фулвестрантом для жінок у постменопаузі та чоловіків із гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним, PIK3CA-мутованим, поширеним або метастатичним раком грудної залози (визначали за допомогою тесту, що затверджений FDA) після прогресії, яка наставала під час або після гормональної терапії. FDA також схвалив супутній діагностичний тест, theascreen PIK3CA RGQ PCR Kit

(QIAGEN Manchester, Ltd.), що здатний визначати мутації PIK3CA у зразках пухлинної тканини та/або в циркулюючій пухлинній ДНК (цпДНК), виділеній зі зразків плазми (рідинна біопсія). Пацієнтам із негативним результатом тесту theascreen із використанням методу рідинної біопсії має бути виконана тканинна біопсія з подальшим тестуванням на мутацію PIK3CA [18].

Висновки

Останнім часом в науковій літературі з'являється все більша кількість досліджень, котрі спрямовані на вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку онкологічних захворювань, зокрема такої гетерогенної патології, як рак грудної залози, що характеризується широким спектром генних мутацій. Одні з найпоширеніших – мутації гена PIK3CA. Частота, з якою виявляються ці мутації у хворих на рак грудної залози, свідчить про важливу роль гена PIK3CA в онкогенезі. За таких обставин зміни, що призводять до онкогенної трансформації, відбуваються з залученням сигнального шляху PI3K/Akt, який регулює численні клітинні процеси, включаючи проліферацію, виживання та ріст клітин. Нині актуальним є вивчення мутацій гена PIK3CA як діагностичного та прогностичного маркера РГЗ.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках дослідницької теми кафедри хірургії та онкології СумДУ № 0118U003570 «Ефективність «liquid biopsy» та тканинної біопсії в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2020

Відомості про авторів:

Привалова А. О., аспірант каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3445-7303](https://orcid.org/0000-0002-3445-7303)

Винниченко І. О., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2339-6509](https://orcid.org/0000-0002-2339-6509)

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор каф. фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна

ORCID ID: [000-0001-7183-6997](https://orcid.org/000-0001-7183-6997)

Винниченко О. І., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5651-0323](https://orcid.org/0000-0001-5651-0323)

Москаленко Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5398-0298](https://orcid.org/0000-0002-5398-0298)

Information about authors:

Pryvalova A. O., MD, PhD student of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.

Vynnychenko I. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.

Harbuzova V. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.

Vynnychenko O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.

Moskalenko Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Сведения об авторах:

Привалова А. А., аспирант каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.
Винниченко И. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.
Гарбузова В. Ю., д-р биол. наук, проф. каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.
Винниченко А. И., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.
Москаленко Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.

Список літератури

- [1] PI3K: общие сведения. *База знаний по биологии человека*. URL : <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm>
- [2] Бондаренко И. Н., Эльхажж М. Х., Прохач А. В., Завизион В. Ф., Чебанов К. О. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонализированной терапии. *Морфология*. 2016. Т. 10. № 1. С. 18-25.
- [3] Експресія та активація протеїнкінази Akt/PKB в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини / Б. Б. Гуда та ін. *Доповіді НАН України*. 2016. № 7. С. 120-124. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.07.120>
- [4] Остапченко Л. І., Синельник Т. Б., Компанець І. В. Біологічні мембрани та основи внутрішньоклітинної сигналізації. Теоретичні аспекти : навч. посіб. Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка. Київ : Київський університет, 2016. 639 с.
- [5] Рак в Україні, 2017 – 2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2019. № 20. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
- [6] Соматические мутации гена PIK3CA в опухолях больных раком молочной железы / М. Л. Филипенко и др. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. Т. 19. № 12. С. 28-33.
- [7] Розробка методу виявлення соматических мутацій гена PIK3CA с помощью мультіплексної аллель-специфічної ПЦР в режимі реального часу і його валідація в опухолях больных раком молочной железы / Филипенко М. Л. и др. *Альманах клинической медицины*. 2015. № 41. С. 12-18. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-41-12-18>
- [8] Рак молочной железы: анализ спектра соматических драйверных мутаций с применением высокопроизводительного секвенирования / Цуканов К. Ю. и др. *Вестник РГМУ*. 2017. № 6. С. 52-58.
- [9] PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer / A. Markou et al. *Clinical Cancer Research*. 2014. Vol. 20. Issue 22. P. 5823-5834. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0149>
- [10] Vaparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. Baselga et al. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18. Issue 7. P. 904-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- [11] Cantley L. C. The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*. 2002. Vol. 296. Issue 5573. P. 1655-1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>
- [12] COSMIC v91, released 07-APR-20. COSMIC. 5 September 2019. URL : <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- [13] Chopra N., Turner N. C. Targeting PIK3CA-mutant advanced breast cancer in the clinical setting. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18. Issue 7. P. 842-843. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30430-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30430-8)
- [14] PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups / M. Cizkova et al. *Breast Cancer Research*. 2012. Vol. 14. Issue 1. P. R28. <https://doi.org/10.1186/bcr3113>
- [15] Courtney K. D., Corcoran R. B., Engelman J. A. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. Issue 6. P. 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3641>
- [16] Dumont A. G., Dumont S. N., Trent J. C. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chinese Journal of Cancer*. 2012. Vol. 31. Issue 7. P. 327-334. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10032>
- [17] Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer / F. André et al. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380. Issue 20. P. 1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- [18] FDA approves first PI3K inhibitor for breast cancer. FDA. 24 May 2019. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer>
- [19] Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients / M. L. Filipenko et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163. Issue 2. P. 250-254. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3777-z>
- [20] PIK3CA, phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (3q26.32). *GenAtlas*. URL : <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=3220>
- [21] Investigating the structure and dynamics of the PIK3CA wild-type and H1047R oncogenic mutant / P. Gkeka et al. *PLoS Computational Biology*. 2014. Vol. 10. Issue 10. P. e1003895. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003895>
- [22] Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways / J. P. Gustin et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106. Issue 8. P. 2835-2840. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813351106>
- [23] The distinct clinicopathological and prognostic implications of PIK3CA mutations in breast cancer patients from Central China / H. Wu et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 1473-1492. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195351>
- [24] Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors / D. Juric et al. *Cancer Discovery*. 2017. Vol. 7. Issue 7. P. 704-715. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1080>
- [25] PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer / K. Kalinsky et al. *Clinical Cancer Research*. 2009. Vol. 15. Issue 16. P. 5049-5059. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0632>
- [26] Karakas B., Bachman K. E., Park B. H. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 94. Issue 4. P. 455-459. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>
- [27] PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer / S. Kato et al. *International Journal of Cancer*. 2007. Vol. 121. Issue 8. P. 1771-1778. <https://doi.org/10.1002/ijc.22890>
- [28] Comprehensive molecular portraits of human breast tumours / D. C. Koboldt et al. *Nature*. 2012. Vol. 490. Issue 7418. P. 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [29] Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer / A. R. Kodahl et al. *Molecular Oncology*. 2018. Vol. 12. Issue 6. P. 925-935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12305>
- [30] PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma / K. Kozaki et al. *Cancer Science*. 2006. Vol. 97. Issue 12. P. 1351-1358. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00343.x>
- [31] AKT kinase pathway: a leading target in cancer research / A. Kumar, V. Rajendran, R. Sethumadhavan, R. Purohit. *The Scientific World Journal*. 2013. Vol. 2013. P. 756134. <https://doi.org/10.1155/2013/756134>
- [32] Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Press release № 263. WHO. 12 September 2018. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- [33] PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas / J. W. Lee et al. *Oncogene*. 2005. Vol. 24. Issue 8. P. 1477-1480. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208304>
- [34] Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer / P. Liu, H. Cheng, T. M. Roberts, J. J. Zhao. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009. Vol. 8. Issue 8. P. 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- [35] Luo J., Manning B. D., Cantley L. C. Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: rationale and promise. *Cancer Cell*. 2003. Vol. 4. Issue 4. P. 257-262. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00248-4](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00248-4)
- [36] A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kα-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer / I. A. Mayer et al. *Clinical Cancer Research*. 2017. Vol. 23. Issue 1. P. 26-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0134>
- [37] PIK3CA in breast carcinoma: a mutational analysis of sporadic and hereditary cases / A. Michelucci et al. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2009. Vol. 18. Issue 4. P. 200-205. <https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e31818e5fa4>
- [38] Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2015. Vol. 7. P. 111-123. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>

- [39] Quinn M., Uk Statistics Authority. Cancer atlas of the United Kingdom and Ireland, 1991-2000. Basingstoke : Palgrave Macmillan. 2005. 432 p.
- [40] PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma / L. H. Saal et al. (2005). *Cancer Research*, Vol. 65. Issue 7. P. 2554-2559. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3913>
- [41] High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers / Y. Samuels et al. *Science*. 2004. Vol. 304. Issue 5670. P. 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
- [42] Al-Sukhun S., Lataifeh I., Al-Sukhun R. Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Current Breast Cancer Reports*. 2016. Vol. 8. Issue 2. P. 73-79. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0215-6>
- [43] Prognostic role of PIK3CA mutations of cell-free DNA in early-stage triple negative breast cancer / T. Takeshita et al. *Cancer Science*. 2015. Vol. 106. Issue 11. P. 1582-1589. <https://doi.org/10.1111/cas.12813>
- [44] Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene / S. Volinia et al. *Genomics*. 1994. Vol. 24. Issue 3. P. 472-477. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1655>
- [45] Landscape of somatic mutations in different subtypes of advanced breast cancer with circulating tumor DNA analysis / Z. Yi et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 5995. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06327-4>
- [46] Zhao L., Vogt P. K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. Issue 41. P. 5486-5496. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.244>
- [47] Zhao W., Qiu Y., Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.006>

References

- [1] (n.d.). *PI3K: obshchie svedeniya [PI3K: general information]*. Baza znaniy po biologii cheloveka. <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm> [in Russian].
- [2] Bondarenko, I. N., Elhajj, M. H., Prokhach, A. V., Zavizion, V. F., & Chebanov, K. O. (2016). Rak molochnoi zhelezy. Ot molekulyarnoi biologii k personifitsirovannoi terapii [Breast cancer. From molecular biology to personalized therapy]. *Morfologiya*, 10(1), 18-25. [in Russian].
- [3] Guda, B. B., Pushkarev, V. M., Zhuravel, O. V., Pushkarev, V. V., Kovalenko, A. Ye., Tarachenko, Y. M., & Tronko, M. D. (2016). Ekspresiya ta aktyvatsiya proteinkinazy Akt/RKV v normalnykh tkanyakh, dobroiakisnykh ta vysokodyferentsiiovanykh zloiakisnykh pukhlynakh shchytopydibnoi zalozy liudyny [The expression and the activation of protein kinase Akt/PKB in normal tissues, benign and highly differentiated malignant human thyroid tumors]. *Dopovidi NAN Ukrainy*, (7), 120-124. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.07.120> [in Ukrainian].
- [4] Ostapchenko, L. I., Sinelnik, T. B., & Kompanets, I. V. (2016). *Biologichni membrany ta osnovy vnutrishnoklitynoyi syhnalizatsii. Teoretychni aspekty [Biological membranes and bases of intracellular signaling. Theoretical aspects]*. Kyivskyi universytet. [in Ukrainian].
- [5] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2019). Rak v Ukraini, 2017 – 2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017 – 2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service]. *Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, (20). http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm [in Ukrainian].
- [6] Filipenko, M. L., Oskina, N. A., Oskorbin, I. P., Mishukova, O. V., Ovchinnikova, L. K., Ermilova, V. D., Gershtein, E. S., & Kushlinskii, N. E. (2016). Somaticheskie mutatsii gena PIK3CA v opakholiyakh bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [PIK3CA gene somatic mutations in the tumors of breast cancer patients]. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 19(12), 28-33. [in Russian].
- [7] Filipenko, M. L., Shamovskaya, D. V., Oskina, N. A., Oskorbin, I. P., Khrapov, E. A., Ovchinnikova, L. K., & Gershteyn, E. S. (2015). Razrabotka metoda vyyavleniya somaticheskikh mutatsii gena PIK3CA s pomoshch'yu mul'tipleksnoi allel'-spetsifichnoi PTsR v rezhime real'nogo vremeni i ego validatsiya v opakholiyakh bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [Development of a multiplex allele-specific real-time PCR method for detection of PIK3CA gene somatic mutations and its validation in the tumors of breast cancer patients]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, (41), 12-18. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-41-12-18> [in Russian].
- [8] Tsukanov, K. Yu., Krasnenko, A. Yu., Korostin, D. O., Churov, A. V., Stetsenko, I. F., Plotnikov, N. A., Zarubina, S. A., Belova, V. A., Kovyryshina, A. V., Vorotnikov, I. K., Mescheryakov, A. A., & Ilyinsky, V. V. (2017). Rak molochnoi zhelezy: analiz spektra somaticheskikh draivernykh mutatsii s primeneniem vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya [Breast cancer: analysis of driver somatic mutations detected by next-generation sequencing]. *Vestnik RGMU*, (6), 52-58. [in Russian].
- [9] Markou, A., Farkona, S., Schiza, C., Efstathiou, T., Kounelis, S., Malamos, N., Georgoulas, V., & Lianidou, E. (2014). PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(22), 5823-5834. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0149>
- [10] Baselga, J., Im, S. A., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., Arteaga, C. L., Jonat, W., Clemons, M., Ito, Y., Awada, A., Chia, S., Jagiello-Gruszfeld, A., Pistilli, B., Tseng, L. M., Hurvitz, S., Masuda, N., Takahashi, M., Vuylsteke, P., Hachemi, S., ... Campone, M. (2017). Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 904-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- [11] Cantley, L. C. (2002). The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*, 296(5573), 1655-1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>
- [12] Cosmic. (2019, September 5). COSMIC v91, released 07-APR-20. COSMIC. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- [13] Chopra, N., & Turner, N. C. (2017). Targeting PIK3CA-mutant advanced breast cancer in the clinical setting. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 842-843. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30430-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30430-8)
- [14] Cizkova, M., Susini, A., Vacher, S., Cizeron-Clairac, G., Andrieu, C., Driouch, K., Fourme, E., Lidereau, R., & Bièche, I. (2012). PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups. *Breast Cancer Research*, 14(1), Article R28. <https://doi.org/10.1186/bcr3113>
- [15] Courtney, K. D., Corcoran, R. B., & Engelman, J. A. (2010). The PI3K pathway as drug target in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3641>
- [16] Dumont, A. G., Dumont, S. N., & Trent, J. C. (2012). The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 31(7), 327-334. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10032>
- [17] André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y. S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A. S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., Juric, D., ... SOLAR-1 Study Group. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- [18] FDA. (2019, May 24). FDA approves first PI3K inhibitor for breast cancer. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer>
- [19] Filipenko, M. L., Os'kina, N. A., Oskorbin, I. A., Mishukova, O. V., Ovchinnikova, L. K., Gershtein, E. S., & Kushlinskii, N. E. (2017). Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 163(2), 250-254. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3777-z>
- [20] GenAtlas. (n.d.). PIK3CA, phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (3q26.32). GenAtlas. <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=3220>
- [21] Gkeka, P., Evangelidis, T., Pavlaki, M., Lazani, V., Christoforidis, S., Agianian, B., & Cournia, Z. (2014). Investigating the structure and dynamics of the PIK3CA wild-type and H1047R oncogenic mutant. *PLoS Computational Biology*, 10(10), Article e1003895. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003895>
- [22] Gustin, J. P., Karakas, B., Weiss, M. B., Abukhdeir, A. M., Lauring, J., Garay, J. P., Cosgrove, D., Tamaki, A., Konishi, H., Konishi, Y., Mohseni, M., Wang, G., Rosen, D. M., Denmeade, S. R., Higgins, M. J., Vitolo, M. I., Bachman, K. E., & Park, B. H. (2009). Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2835-2840. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813351106>
- [23] Wu, H., Wang, W., Du, J., Li, H., Wang, H., Huang, L., Xiang, H., Xie, J., Liu, X., Li, H., & Lin, W. (2019). The distinct clinicopathological and prognostic implications of PIK3CA mutations in breast cancer patients from Central China. *Cancer Management and Research*, 11, 1473-1492. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195351>
- [24] Juric, D., Krop, I., Ramanathan, R. K., Wilson, T. R., Ware, J. A., Sanabria Bohorquez, S. M., Savage, H. M., Sampath, D., Salphati, L., Lin, R. S., Jin, H., Parmar, H., Hsu, J. Y., Von Hoff, D. D., & Baselga, J. (2017). Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discovery*, 7(7), 704-715. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1080>
- [25] Kalinsky, K., Jacks, L. M., Heguy, A., Patil, S., Drobnjak, M., Bhanot, U. K., Hedvat, C. V., Traina, T. A., Solit, D., Gerald, W., & Moynahan, M. E. (2009). PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(16), 5049-5059. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0632>

- [26] Karakas, B., Bachman, K. E., & Park, B. H. (2006). Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *British journal of cancer*, 94(4), 455-459. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>
- [27] Kato, S., Iida, S., Higuchi, T., Ishikawa, T., Takagi, Y., Yasuno, M., Enomoto, M., Uetake, H., & Sugihara, K. (2007). PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 121(8), 1771-1778. <https://doi.org/10.1002/ijc.22890>
- [28] Koboldt, D. C., Fulton, R. S., McLellan, M. D., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., McMichael, J. F., Fulton, L. L., Dooling, D. J., Ding, L., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Ally, A., Balasundaram, M., Butterfield, Y. S. N., Carlsen, R., Carter, C., Chu, A., Chuah, E., Chun, H.-J. E., ... Palchik, J. D. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [29] Kodahl, A. R., Ehmsen, S., Pallisgaard, N., Jylling, A., Jensen, J. D., Laenkholm, A. V., Knoop, A. S., & Ditzel, H. J. (2018). Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Molecular Oncology*, 12(6), 925-935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12305>
- [30] Kozaki, K., Imoto, I., Pimkhaokham, A., Hasegawa, S., Tsuda, H., Omura, K., & Inazawa, J. (2006). PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Science*, 97(12), 1351-1358. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00343.x>
- [31] Kumar, A., Rajendran, V., Sethumadhavan, R., & Purohit, R. (2013). AKT kinase pathway: a leading target in cancer research. *The Scientific World Journal*, 2013, Article 756134. <https://doi.org/10.1155/2013/756134>
- [32] WHO. (2018, September 12). *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018* [Press release]. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- [33] Lee, J. W., Soung, Y. H., Kim, S. Y., Lee, H. W., Park, W. S., Nam, S. W., Kim, S. H., Lee, J. Y., Yoo, N. J., & Lee, S. H. (2005). PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene*, 24(8), 1477-1480. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208304>
- [34] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., & Zhao, J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(8), 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- [35] Luo, J., Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2003). Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: rationale and promise. *Cancer Cell*, 4(4), 257-262. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00248-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00248-4)
- [36] Mayer, I. A., Abramson, V. G., Formisano, L., Balko, J. M., Estrada, M. V., Sanders, M. E., Juric, D., Solit, D., Berger, M. F., Won, H. H., Li, Y., Cantley, L. C., Winer, E., & Arteaga, C. L. (2017). A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3K α -Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 23(1), 26-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0134>
- [37] Michelucci, A., Di Cristofano, C., Lami, A., Collecchi, P., Caligo, A., Decarli, N., Leopizzi, M., Aretini, P., Bertacca, G., Porta, R. P., Ricci, S., Della Rocca, C., Stanta, G., Bevilacqua, G., & Cavazzana, A. (2009). PIK3CA in breast carcinoma: a mutational analysis of sporadic and hereditary cases. *Diagnostic Molecular Pathology*, 18(4), 200-205. <https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e31818e5fa4>
- [38] Mukohara, T. (2015). PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 7, 111-123. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>
- [39] Quinn, M., & UK Statistics Authority. (2005). *Cancer atlas of the United Kingdom and Ireland, 1991-2000*. Palgrave Macmillan.
- [40] Saal, L. H., Holm, K., Maurer, M., Memeo, L., Su, T., Wang, X., Yu, J. S., Malmström, P. O., Mansukhani, M., Enoksson, J., Hibshoosh, H., Borg, A., & Parsons, R. (2005). PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Research*, 65(7), 2554-2559. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3913>
- [41] Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., Yan, H., Gazdar, A., Powell, S. M., Riggins, G. J., Willson, J. K., Markowitz, S., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., & Velculescu, V. E. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, 304(5670), 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
- [42] Al-Sukhun, S., Lataifeh, I., & Al-Sukhun, R. (2016). Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Current Breast Cancer Reports*, 8(2), 73-79. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0215-6>
- [43] Takeshita, T., Yamamoto, Y., Yamamoto-Ibusuki, M., Inao, T., Sueta, A., Fujiwara, S., Omoto, Y., & Iwase, H. (2015). Prognostic role of PIK3CA mutations of cell-free DNA in early-stage triple negative breast cancer. *Cancer Science*, 106(11), 1582-1589. <https://doi.org/10.1111/cas.12813>
- [44] Volinia, S., Hiles, I., Ormondroyd, E., Nizetic, D., Antonacci, R., Rocchi, M., & Waterfield, M. D. (1994). Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 α (PIK3CA) gene. *Genomics*, 24(3), 472-477. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1655>
- [45] Yi, Z., Ma, F., Li, C., Chen, R., Yuan, L., Sun, X., Guan, X., Li, L., Liu, B., Guan, Y., Qian, H., & Xu, B. (2017). Landscape of somatic mutations in different subtypes of advanced breast cancer with circulating tumor DNA analysis. *Scientific Reports*, 7(1), Article 5995. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06327-4>
- [46] Zhao, L., & Vogt, P. K. (2008). Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*, 27(41), 5486-5496. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.244>
- [47] Zhao, W., Qiu, Y., & Kong, D. (2017). Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.006>

Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури)

С. М. Коваль  *A,E,F, К. О. Юшко  B,C,D, І. О. Снігурська  E

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

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 – аналіз та узагальнення літературних даних щодо ролі порушень кишкової мікробіоти в патогенезі артеріальної гіпертензії та визначення перспектив дальших досліджень.

Результати. У статті наведені результати досліджень, що свідчать про значущу роль порушень різних компонентів кишкової мікробіоти в розвитку артеріальної гіпертензії в експериментальних тварин та в людей. Накоплені дані дають можливість розглядати кишкову мікробіоту як частину складної системи, що бере участь у регуляції артеріального тиску. В роботах із застосуванням фекальної трансплантації показано, що пересадка фекального трансплантату від гіпертензивних тварин і хворих на артеріальну гіпертензію нормотензивним тваринам призводила до підвищення в цих тварин артеріального тиску. Водночас трансплантація мікробіоти від нормотензивних тварин гіпертензивним сприяла зниженню в реципієнтів артеріального тиску. Виявлено, що провідними дисбіотичними факторами, що відіграють найбільш значущу роль у механізмах розвитку артеріальної гіпертензії, є склад кишкової мікробіоти, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, стан білків щільних контактів епітелію кишечника, проникність епітелію кишечника для ліпополісахаридів, ендотоксинемія, субклінічне системне запалення, рівні продукції триметиламін N-оксиду та коротколанцюгових жирних кислот, а також зв'язки останніх зі специфічними рецепторами Olfr і GPR.

Висновки. Результати проаналізованих досліджень свідчать про залучення порушень мікробіоти кишечника в патогенез артеріальної гіпертензії. Однак роль окремих компонентів кишкової мікробіоти в механізмах регуляції артеріального тиску та розвитку гіпертензивних уражень органів-мішеней та ускладнень залишається недостатньо вивченою. Перспективним напрямом досліджень є розроблення інформативних методів оцінювання стану кишкової мікробіоти та принципово нових підходів до зниження ризику розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії за допомогою корекції її порушень.

Ключові слова:

мікробіота кишечника, артеріальна гіпертензія, *Firmicutes/Bacteroidetes*, ендотоксинемія, триметиламін N-оксид, коротколанцюгові жирні кислоти, бутират.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 561-567

*E-mail: sergekovalmd@gmail.com

Gut microbiota and arterial hypertension (a literature review)

S. M. Koval, K. O. Yushko, I. O. Snihurska

The aim of the work was to analyze and collate literature data on the role of the gut microbiota disorders in the pathogenesis of arterial hypertension and to determine the prospects for further research.

Results. The article presents the results of studies that indicate the significant role of various components of the gut microbiota disorders in the development of arterial hypertension in experimental animals and humans. The accumulated data allow for consideration of the gut microbiota as a part of a complex system involved in the regulation of blood pressure. Studies using fecal microbiota transplantation showed that the fecal microbiome transfer from hypertensive animals or patients with arterial hypertension to normotensive animals led to an increase in blood pressure in the latter. At the same time, transplantation of microbiota from normotensive animals to hypertensive resulted in a decrease in blood pressure in recipients. It was revealed that the leading dysbiotic factors that play the most significant role in the mechanisms of arterial hypertension development are the composition of the gut microbiota, the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, the state of the tight junction proteins in the gut epithelium, the gut epithelial permeability to lipopolysaccharides, endotoxemia, subclinical systemic inflammation, the levels of trimethylamine N-oxide and short-chain fatty acids production, as well as the relationship between the latter and specific Olfr and GPR receptors.

Conclusions. The analyzed results of the studies indicate the involvement of gut microbiota disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. However, the role of individual components of the gut microbiota in the mechanisms of blood pressure regulation and the development of hypertensive damage to target organs and complications remains poorly understood. Promising areas of the research are the development of informative methods for assessing the state of gut microbiota and fundamentally new approaches for reducing the risk of hypertension development and progression by the correction of occurring disorders.

Key words:

gut microbiota, hypertension, *Firmicutes/Bacteroidetes*, endotoxemia, trimethylamine N-oxide, short chain fatty acids, butyrate.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 561-567

Кишечная микробиота и артериальная гипертензия (обзор литературы)

С. Н. Коваль, К. А. Юшко, И. А. Снегурская

Цель работы – анализ и обобщение литературных данных о роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе артериальной гипертензии и определение перспектив дальнейших исследований.

Результаты. В статье приведены результаты исследований, которые свидетельствуют о значительной роли нарушений различных компонентов кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии у экспериментальных животных и людей. Накопленные данные позволяют рассматривать кишечную микробиоту как часть сложной системы, принимающей участие в регуляции артериального давления. В работах с применением фекальной трансплантации показано, что пересадка фекального трансплантата от гипертензивных животных и больных артериальной гипертензией нормотензивным

Ключевые слова:

микробиота кишечника, артериальная гипертензия, Firmicutes/Bacteroidetes, эндотоксинемия, триметиламин N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты, бутират.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 561-567

животным приводила к повышению у этих животных артериального давления. В то же время трансплантация микробиоты от нормотензивных животных гипертензивным способствовала снижению у реципиентов артериального давления. Выявлено, что ведущими дисбиотическими факторами, которые играют наиболее значительную роль в механизмах развития артериальной гипертензии, являются состав кишечной микробиоты, соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, состояние белков плотных контактов эпителия кишечника, проницаемость эпителия кишечника для липополисахаридов, эндотоксинемия, субклиническое системное воспаление, уровни продукции триметиламин N-оксида и короткоцепочечных жирных кислот, а также взаимоотношения последних со специфическими рецепторами Olfr и GPR.

Выводы. Результаты проанализированных исследований свидетельствуют о вовлеченности нарушений микробиоты кишечника в патогенез артериальной гипертензии. Однако роль отдельных компонентов кишечной микробиоты в механизмах регуляции артериального давления и развитии гипертензивных поражений органов-мишеней и осложнений остается недостаточно изученной. Перспективным направлением исследований является разработка информативных методов оценки состояния кишечной микробиоты и принципиально новых подходов к снижению риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии с помощью коррекции ее нарушений.

Серцево-судинні захворювання та їх ускладнення посідають перше місце в структурі смертності та інвалідизації населення. Провідним фактором кардіоваскулярного ризику є артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше хронічне неінфекційне захворювання, яке, по суті, детермінує тривалість та якість життя переважної більшості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Показано, що адекватний контроль АГ і досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) істотно знижує частоту госпіталізації та ризик ускладнень і смертності від серцево-судинних захворювань [1–3]. Дослідження останніх років поглибили знання щодо впливу різних факторів зовнішнього середовища, генетичних, гуморальних та епігенетичних чинників на розвиток і прогресування АГ [4–6]. Але, незважаючи на суттєві досягнення у вивченні патогенезу АГ і наявність великого арсеналу антигіпертензивних засобів, проблема АГ залишається невирішеною. Спостерігається постійне збільшення як кількості хворих на АГ, так і частоти життєвонебезпечних ускладнень цього захворювання. Це обґрунтовує необхідність пошуку та детального вивчення нових механізмів розвитку та прогресування АГ, а також нових методів її лікування та профілактики [7].

Одним із таких нових і перспективних напрямів дослідження патогенезу цілого ряду метаболічних і серцево-судинних захворювань є вивчення ролі кишкової микробиоти людини [8,9].

Під кишковою микробиотою розуміють сумарну кількість мікробів, усіх їх представників (бактерії, гриби, археї, віруси та протозоа), які колонізують шлунково-кишковий тракт свого «господаря». Кишкова микробиота представлена понад 5000 видів мікроорганізмів, понад 100 трильйонами мікробів, що вдесятеро більше, ніж кількість клітин, з яких складається організм людини [10]. Сумарний вміст геномів микробиоти (микробиом) у 150 разів більше, ніж геном людини, а його розшифровка визнана одним із десяти найбільших наукових відкриттів XXI століття [11]. Такі обставини спричинили назву кишкової микробиоти – «забутий орган» [12,13] і розгляд всього масиву мікроорганізмів кишечника як потужного ендокринного органа [14].

Генетика «людини-господаря», фактори довілля, дієта, хвороби, стрес і деякі інші фактори визначають структуру кишкової микробиоти, тоді як микробиота детермінує здоров'я та хвороби «господаря» через гени, білки, метаболіти [15,16]. Кишкова микробиота може визначати, яким буде характер відповіді «господаря» на фактори довілля (зокрема, дієту) і, відповідно, який кардіометаболічний фенотип у нього сформується [17].

Остаточне визначення, що таке «нормальна» микробиота кишечника, на тепер не встановлено. Низка авторів виділяють 3 енетротипи микробиоти кишечника залежно від переважання таких її представників, як *Bacteroides*, *Prevotella* або *Ruminococcus*. Але такий розподіл піддається критиці, оскільки різноманітність можливих енетротипів може бути істотно більшою [18]. Серед бактерій, які населяють шлунково-кишковий тракт, переважають «шкідливі» – *Firmicutes* і «корисні» – *Bacteroidetes*. Загальна їхня оцінка характеризується відношенням *Firmicutes/Bacteroidetes*, і саме це відношення пропонується розглядати як один із найважливіших маркерів патологічних порушень микробиоти кишечника в організмі людини [10,19,20].

В останні роки чималу увагу привертає вивчення ролі микробиоти кишечника і в розвитку первинної АГ [21,22]. На тепер у цьому напрямі накопичена велика кількість даних, що дають можливість розглядати кишкову микробиоту як частину складної системи, що підтримує рівень АТ у людському організмі [23]. Так, на думку деяких вчених, микробиота кишечника, напевно, може відігравати важливу роль у спадкуванні фенотипу АГ від батьків дітям [24].

Безпосередня асоціація кишкової микробиоти та АГ у людей була знайдена в нещодавньому популяційному дослідженні, де показано, що показник мікробного різноманіття кишечника негативно корелює з частотою АГ і рівнем систолічного АТ [25]. Однак в іншому дослідженні отримані дані про збільшення кишкового мікробного різноманіття загалом, а також підвищення співвідношення *Firmicutes/Bacteroides* асоціюються з розвитком важкої АГ 3 ступеня [20]. В низці робіт встановлено, що у хворих на АГ переважає енетротип із домінуванням *Prevotella* та зниженням кількості представників філотипів: *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* та інших продуцентів коротколанцюгових жирних кислот [20,26]. Ці зміни кишкової микробиоти вже спостерігають і в осіб із прегіпертензією (при рівнях систолічного АТ у межах: >125 мм рт. ст. і <139 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ >80 мм рт. ст. і <89 мм рт. ст.) [26]. Дослідники підкреслюють важливість того факту, що дисбактеріоз кишечника виявляють ще на стадії прегіпертензії та, ймовірно, є одним із важливих чинників формування стабільної АГ. З урахуванням цього перспективним напрямом профілактики розвитку АГ може бути рання корекція порушень кишкової микробиоти.

Переконливими доказами ролі порушень кишкової микробиоти в патогенезі АГ є результати достатньо вели-

кої кількості досліджень, що здійснені на різних моделях експериментальної гіпертензії у тварин.

Так, показано, що порушення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* може бути важливим маркером розвитку та прогресування АГ. У спонтанно гіпертензивних щурів порівняно з нормотензивними тваринами співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у 5 разів вище на тлі значущого зменшення біомаси бактерій у кишечнику загалом. Визначили зменшення вмісту бактерій, що продукують ацетат і бутират (коротколанцюгові жирні кислоти), і збільшення вмісту популяції бактерій, що виробляють лактат [27]. У цьому дослідженні схожі зміни у складі кишкової мікробіоти характерні й для другої експериментальної моделі – для щурів, які отримували хронічну інфузію ангіотензину II [27], а також для пацієнтів із первинною АГ [27]. Вважається, що у разі збільшення відношення *Firmicutes/Bacteroidetes* відбувається порушення кишкового бар'єра, більш активна penetрація ліпополісахаридів (ендотоксинів) і транслокація бактерій із кишечника у кровотік, де вони сприяють розвитку субклінічного запалення, з яким пов'язується розвиток АГ [28,29].

Роль мікробіоти в розвитку системного запалення та підвищенні АТ показана і в інших роботах. Так, встановлено, що рівні АТ у стерильних мишей зіставні з такими в мишей, які вирощені у звичайних умовах. Але у стерильних мишей не вдається досягти індукованого ангіотензином II підйому АТ. Автори пов'язують виявлені відмінності з недостатньою індукцією оксидативного стресу та запалення під дією ангіотензину II за відсутності кишкової мікробіоти [30,31].

Результати низки досліджень свідчать, що саме патологічні зміни кишечника передують розвитку гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів [32,33]. Досліджуючи кишкові стінки спонтанно гіпертензивних щурів, спостерігали виражене зменшення довжини ворсинок, зниження кількості келихоподібних клітин, суттєвий рівень фіброзних змін порівняно з нормотензивними щурами [32]. Крім того, щури з прегіпертензією демонстрували зниження рівня білків щільних контактів при збереженій проникності кишки порівняно з нормотензивними тваринами [33].

Цікаві дані про взаємозв'язок порушень кишкової мікробіоти та патогенез АГ отримані в роботах із фекальної трансплантації.

Так, при трансплантації мікробіоти від спонтанно гіпертензивних щурів нормотензивній групі щурів в останніх спостерігали підвищення АТ. Поряд із тим пересадка фекального трансплантату від нормотензивних гризунів до спонтанно гіпертензивних тварин призводила до зниження систолічного та діастолічного АТ у реципієнтів [32,34].

В іншому дослідженні з пересадки фекального трансплантату нормотензивним щурам від спонтанно гіпертензивних гризунів не тільки показано, що в реципієнтної групи щурів відзначали підвищення АТ, але й спостерігали підвищення активності симпатичної нервової системи: вищі рівні норадреналіну плазми, що позитивно корелювали з вищим рівнем АТ [32].

Заслужують окремої уваги дані, що отримані при трансплантації кишкової мікробіоти лабораторним тваринам від хворих на АГ. Виявлено, що така тран-

сплантація викликала підйом АТ у нормотензивних тварин. Однак надалі завдяки збереженню активності первісної кишкової флори у тварин спостерігали поступове зниження рівня АТ [26]. Це дослідження, окрім підтвердження впливу кишкової мікробіоти на регуляцію АТ, вказує на перспективи відкриття нових біомаркерів розвитку АГ на підставі вивчення генетичного складу мікробіому кишечника.

Чимала кількість досліджень присвячена пошуку найбільш вагомих механізмів, котрі можуть зумовлювати підвищення АТ і розвиток АГ при різних порушеннях мікробіоти кишечника. У цьому плані інтерес викликають дані про роль мікробних метаболітів у патогенезі АГ.

Одним із важливих мікробних метаболітів, що регулює рівень АТ, є триметиламін N-оксид (ТМАО) [35]. Він синтезується в печінці з триметиламіну, який, своєю чергою, утворюється також завдяки мікробному метаболізму. Показано, що ТМАО в експериментах на гризунах пролонгує гіпертензивну дію ангіотензину II [36,37]. За результатами нещодавнього метааналізу з залученням 11750 осіб, продемонстрована чимала позитивна дозозалежна асоціація між рівнями циркуляційного ТМАО та ризиком гіпертензії [38].

Крім того, в експериментальних щурів з індукованою гіпертрофією лівого шлуночка відзначали істотне збільшення рівня ТМАО. Введення тваринам ТМАО викликало гіпертрофію та фіброз міокарда, а зниження синтезу ТМАО антибіотиками послаблювало ці процеси. Автори вважають, що ТМАО може бути потенційною терапевтичною мішенню у профілактиці та лікуванні гіпертрофії лівого шлуночка [39].

Однак є дані і про позитивні серцево-судинні ефекти ТМАО. В експерименті показано: хронічне застосування ТМАО в низьких дозах у гіпертензивних щурів призводило до зниження натрійуретичного пептиду та поліпшення діастолічної дисфункції гіпертензивного серця [40]. Тому патогенетичне значення ТМАО при АГ потребує дальшого вивчення.

Важливу роль у патогенезі АГ можуть відігравати й інші метаболіти кишкової мікробіоти – коротколанцюгові жирні кислоти, що утворюються в результаті мікробної ферментації складних полісахаридів і потрапляють у системний кровотік через епітелій кишечника. Найбільше значення в механізмах розвитку серцево-судинних захворювань макроорганізму належить масляній кислоті, або бутирату [41]. Провідні продуценти бутирату належать до типу *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*) [42]. В експерименті на моделях гризунів виявлена асоціація *Odoribacter spp.*, яка продукує бутират зі зниженням АТ після фекальної трансплантації від нормотензивних щурів до спонтанно гіпертензивних тварин [43].

Важливий аспект дії бутирату при захворюваннях серцево-судинної системи полягає в можливому причиненні біосинтезу та абсорбції холестерину в кишечнику [44]. Бутират проявляє протизапальні ефекти, що пов'язані з його антигіпертензивною дією [45]. Бутират завдяки здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр може впливати на центральні механізми регулювання АТ, що підтверджено в експерименті на моделях щурів при інтракраніальному введенні [46]. У спонтанно гіпертензивних щурів показано збільшення рівня бутирату в кишечнику на тлі зниження його рівня у крові та

зменшення кількості бутират-чутливих рецепторів у гіпоталамусі [47]. Позитивний вплив бутирату на рівні АТ спостерігали і в людей – у вагітних жінок з ожирінням. До того ж зниження бутират-продукуючих мікроорганізмів і, відповідно, зниження рівня бутирату в таких пацієнток асоціювалось з підвищенням АТ [48].

Взаємовідносини між макроорганізмом і кишковою мікробіотою стали зрозумілишими після відкриття впливу коротколанцюгових жирних кислот на специфічні нюхові білкові рецептори Olf78 (olfactory receptors), які були виявлені у стінках дрібних кровоносних судин, у ниркових артеріях, серці, скелетній і гладкій мускулатурі, шкірі, а також на Gpr41 і Gpr43 рецептори (G-protein coupled receptors), які пов'язані з G-білком рецептори [49,50].

Стимуляція цих рецепторів модулює секрецію реніну й тонує судин, так метаболіти мікроорганізмів можуть регулювати АТ у макроорганізмі. Показано, що рецептори Olf78, які виявили в юстагломерулярному апараті нирок, мають прогіпертензивну дію [51]. Стимуляція рецепторів Olf78 призводить до підвищення АТ, а миші, які позбавлені цих рецепторів, мають знижений вміст реніну у плазмі та гіпотонію [52]. Водночас стимуляція рецепторів GPR41, що розташовані в ендотелії, призводить до зниження АТ, а нокаутовані за цими рецепторами миші мають АГ [50].

В експерименті показано, що зниження АТ у експериментальних щурів при підвищенні концентрації бутирату в товстій кишці залежить від аферентної сигналізації блукаючого нерва (nervus vagus) і рецепторів GPR41/43 [53].

Вважається, що рецептори Gpr41 і Gpr43 набагато чутливіші до коротколанцюгових жирних кислот, ніж Olf78, і саме зв'язування жирних кислот, рівень яких у крові підвищений, із рецепторами Gpr41 і Gpr43 призводить до зниження АТ. Водночас для активації Olf78 і підвищення АТ потрібне істотне збільшення концентрації жирних кислот [52].

Одним із провідних факторів, що відіграє роль у системному субклінічному запаленні при дисбіозі кишечника, є метаболіти кишкової мікробіоти – ендотоксини, які діють через Toll-подібні рецептори 4 типу (TLR4) клітин. Джерелом ендотоксину є грамнегативні бактерії кишкової мікробіоти. Під час загибелі цих бактерій ліпополісахариди, які є компонентами їхньої мембрани, проникають у капіляри кишечника й потім – у циркуляційну кров [54]. При кишковому дисбіозі експресія білків щільних контактів, що відповідають за міжклітинні стики, знижується, міцність кишкового бар'єра зменшується, що призводить до збільшення ендотоксемії. Водночас модуляція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків або введення пребіотиків, навпаки, підвищує міцність кишкового бар'єра, і ці засоби протидіють ендотоксемії [55]. Крім того, в експерименті показано, що підвищення АТ у щурів також асоціюється зі зменшенням кількості білків щільних контактів [32,33]. Цей факт дає підставу стверджувати, при АГ порушується бар'єрна функція кишечника, внаслідок чого підвищується швидкість проникнення ендотоксину в циркуляцію.

Важливими свідченнями ролі порушень мікробіоти кишечника в патогенезі АГ є дані, що відновлення балансу мікробіоти як медикаментозними, так і аліментарними шляхами може знижувати АТ без застосування будь-яких антигіпертензивних препаратів [22].

Одним із підходів до корекції порушень кишкової мікробіоти, ефективність якого показана в низці епідеміологічних досліджень, є підвищення споживання клітковини овочів і фруктів, що асоціюється зі зниженням смертності від серцево-судинних захворювань [56]. Підтвердженням позитивного впливу такої дієти і на перебіг гіпертензії можуть бути результати експериментального дослідження на гіпертензивних мишах. Так, ця дієта була здатна змінювати склад мікробіоти кишечника тварин: знижувати співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і збільшувати кількість бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти, і через зміну рівня експресії певних генів сповільнювати розвиток у них гіпертензивного ураження серця – гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [57].

Висновки

1. Результати досліджень свідчать про беззаперечне залучення порушень мікробіоти кишечника в патогенез АГ. При цьому провідними дисбіотичними факторами, котрі відіграють ключову роль у механізмах розвитку АГ, є власне склад кишкової мікробіоти, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, стан і кількість білків щільних контактів епітелію кишечника, ступінь проникності епітелію кишечника для ліпополісахаридів, наявність і вираженість ендотоксинемії та субклінічного системного запалення, рівні продукції ТМАО та коротколанцюгових жирних кислот і зв'язки останніх зі специфічними рецепторами Olf78 і GPR.

2. Однак, незважаючи на наявні дані, зв'язки «кишкова мікробіота – господар» ще далекі від повного розуміння. Украй недостатньо вивчений вплив кишкової мікробіоти та її генома на механізми регуляції АТ, на розвиток уражень органів-мішеней і зумовлених гіпертензією серцево-судинних ускладнень.

Перспективний напрям досліджень – розроблення інформативних методів оцінювання стану мікробіоти кишечника та принципово нових підходів до зниження серцево-судинного ризику ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та профілактики розвитку цього захворювання за допомогою корекції порушень мікробіоти кишечника.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 05.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 10.02.2020

Відомості про авторів:

Коваль С. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-8699-2324](https://orcid.org/0000-0002-8699-2324)

Юшко К. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-9186-4784](https://orcid.org/0000-0001-9186-4784)

Снігурська І. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-9273-8907](https://orcid.org/0000-0001-9273-8907)

Information about authors:

Koval S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Yushko K. O., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Snihurska I. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Коваль С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Юшко К. А., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Снегурская И. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European heart journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] The ESC textbook of cardiovascular medicine / ed. A. Camm, T. Lüscher, G. Maurer, P. Serruys. 3rd ed. Oxford University Press/ European Society of Cardiology, 2019. 3408 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199566990.001.0001>
- [3] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 3-тє вид., переробл. і допов. Київ: Мопіон, 2018. 224 с.
- [4] Koval S., Iushko K., Starchenko T. Relations of Apelin with Cardiac Remodeling in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Folia Medica*. 2018. Issue 60. Issue 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0066>
- [5] Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. M. Koval et al. *Arterial Hypertension*. 2019. Vol. 23. Issue 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0012>
- [6] Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension / S. Koval et al. *Georgian medical news*. 2019. Issue 290. P. 52-59.
- [7] Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension / ed. G. Mancia et al. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2019. 674 p. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [8] The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease / H. Xu et al. *Microbial biotechnology*. 2020. Vol. 13. Issue 3. P. 637-656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
- [9] Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges / N. Kazemian et al. *Microbiome*. 2020. Vol. 8. Issue 1. P. 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] Tang W. H., Kitai T., Hazen S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*. 2017. Vol. 120. Issue 7. P. 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [11] The Gut, Its Microbiome, and Hypertension / E. M. Richards, C. J. Pepine, M. K. Raizada, S. Kim. *Current Hypertension Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 4. P. 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>
- [12] The intestinal microbiota and cardiovascular disease / T. Katsimichas et al. *Cardiovascular Research*. 2019. Vol. 115. Issue 10. P. 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [13] Микробиота / под ред. Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. Москва: Медиа Сфера, 2019. 256 с.
- [14] Busnelli M., Manzini S., Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019. Vol. 12. Issue 1. P. 79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>
- [15] Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease / B. Sánchez et al. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. Vol. 61. Issue 1. P. 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- [16] Miro-Blanch J., Yanes O. Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. P. 638. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
- [17] Mithieux G. Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. *Neuroendocrinology*. 2018. Vol. 106. Issue 4. P. 352-356. <https://doi.org/10.1159/000484526>
- [18] Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition / P. I. Costea et al. *Nature Microbiology*. 2018. Vol. 3. Issue 1. P. 8-16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- [19] Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population / A. Koliada et al. *BMC Microbiology*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
- [20] Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension / N. Mushtaq et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44. Issue 2. P. 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Oyama J. I., Node K. Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*. 2019. Vol. 42. Issue 5. P. 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [22] Kang Y., Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018. Vol. 42. Issue 2. P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [23] The gut microbiome and hypertension / M. Pevsner-Fischer et al. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017. Vol. 26. Issue 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000293>
- [24] The Interplay between Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet and Gut Microbiota in the Developmental Programming of Hypertension / C. N. Hsu et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 1982. <https://doi.org/10.3390/nu11091982>
- [25] Gut Microbiota Composition and Blood Pressure / S. Sun et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. Issue 5. P. 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [26] Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension / J. Li et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- [27] Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65. Issue 6. P. 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [28] The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus / M. Kanbay et al. *International Urology and Nephrology*. 2018. Vol. 50. Issue 8. P. 1453-1466. <https://doi.org/10.1007/s12255-018-1873-2>
- [29] Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population / G. Silveira-Nunes et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 258. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00258>
- [30] Jama H. A., Kaye D. M., Marques F. Z. The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2019. Vol. 28. Issue 2. P. 97-104. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000476>
- [31] Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction / S. H. Karbach et al. *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5. Issue 9. P. e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
- [32] Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure / M. Toral et al. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- [33] Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut / M. M. Santisteban et al. *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. Issue 2. P. 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- [34] Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats / S. Adnan et al. *Physiological Genomics*. 2017. Vol. 49. Issue 2. P. 96-104. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00081.2016>
- [35] Nowiński A., Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*. 2018. Vol. 46. P. 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>
- [36] Cho C. E., Caudill M. A. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 28. Issue 2. P. 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.005>
- [37] Tang W. H., Hazen S. L. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational Research*. 2017. Vol. 179. P. 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.007>
- [38] The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis / X. Ge et al. *Advances in Nutrition*. 2020. Vol. 11. Issue 1. P. 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>

- [39] Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis / Z. Li et al. *Laboratory Investigation*. 2019. Vol. 99. Issue 3. P. 346-357. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0091-y>
- [40] Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats / T. Huc et al. *American journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018. Vol. 315. Issue 6. P. H1805-H1820. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00536.2018>
- [41] Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health / E. S. Chambers, T. Preston, G. Frost, D. J. Morrison. *Current Nutrition Reports*. 2018. Vol. 7. Issue 4. P. 198-206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
- [42] Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017. Vol. 19. Issue 1. P. 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [43] The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation / J. Miyamoto et al. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2016. Vol. 25. Issue 5. P. 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [44] Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Y. Chen et al. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018. Vol. 56. P. 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>
- [45] Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? / H. Liu et al. *Advances in Nutrition*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [46] Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system / L. Wang et al. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Issue 9. P. 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001378>
- [47] Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats / T. Yang et al. *Acta Physiologica*. 2019. Vol. 226. Issue 2. P. e13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [48] Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy / L. F. Gomez-Arango et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 68. Issue 4. P. 974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [49] Maßberg D., Hatt H. Human Olfactory Receptors: Novel Cellular Functions Outside of the Nose. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98. Issue 3. P. 1739-1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2017>
- [50] Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 / N. Natarajan et al. *Physiological Genomics*. 2016. Vol. 48. Issue 11. P. 826-834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- [51] Natarajan N., Pluznick J. L. Olfaction in the kidney: «smelling» gut microbial metabolites. *Experimental Physiology*. 2016. Vol. 101. Issue 4. P. 478-481. <https://doi.org/10.1113/EP085285>
- [52] Pluznick J. L. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 4. P. 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [53] Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors / M. Onyszkiewicz et al. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2019. Vol. 471. Issue 11-12. P. 1441-1453. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- [54] Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions / F. Di Lorenzo, C. De Castro, A. Silipo, A. Molinaro. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019. Vol. 43. Issue 3. P. 257-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz002>
- [55] Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics / J. Moludi et al. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020. Vol. 47. Issue 6. P. 927-939. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>
- [56] Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune et al. *International Journal of Epidemiology*. 2017. Vol. 46. Issue 3. P. 1029-1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- [57] High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice / F. Z. Marques et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 10. P. 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>
- [2] Camm, A., Lüscher, T., Maurer, G., & Serruys, P. (Eds.). (2019). *The ESC textbook of cardiovascular medicine* (3rd ed.). Oxford University Press/European Society of Cardiology. <https://doi.org/10.1093/med/9780199566990.001.0001>
- [3] Kovalenko, V. M., Lutai, M. I., Sirenko, Yu. M., & Sychoy, O. S. (Eds.). (2018). *Sertsevo-sudylni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnostic and therapeutic standards]* (3rd ed.). Monor. [in Ukrainian].
- [4] Koval, S., Iushko, K., & Starchenko, T. (2018). Relations of Apelin with Cardiac Remodeling in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Folia Medica*, 60(1), 117-123. <https://doi.org/10.1515/foamed-2017-0066>
- [5] Koval, S. M., Yushko, K. O., Snihurska, I. O., Starchenko, T. G., Pankiv, V. I., Lytvynova, O. M., & Mysnychenko, O. V. (2019). Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*, 23(3), 183-189. <https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0012>
- [6] Koval, S., Snihurska, I., Yushko, K., Lytvynova, O., & Berezin, A. (2019). Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension. *Georgian medical news*, (290), 52-59.
- [7] Mancia, G., Grassi, G., Tsoufous, K. P., Dominiczak, A. F., & Rosei, E. A. (Eds.). (2019). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429199189>
- [8] Xu, H., Wang, X., Feng, W., Liu, Q., Zhou, S., Liu, Q., & Cai, L. (2020). The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial biotechnology*, 13(3), 637-656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
- [9] Kazemian, N., Mahmoudi, M., Halperin, F., Wu, J. C., & Pakpour, S. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(1), Article 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [10] Tang, W. H., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*, 120(7), 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [11] Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(4), Article 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>
- [12] Katsimichas, T., Antonopoulos, A. S., Katsimichas, A., Ohtani, T., Sakata, Y., & Tousoulis, D. (2019). The intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 115(10), 1471-1486. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz135>
- [13] Nikonov, E. L., & E. N., Popova. (Eds.). (2019). *Mikrobiota [Microbiota]*. Media Sfera. [in Russian].
- [14] Busnelli, M., Manzini, S., & Chiesa, G. (2019). The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 12(1), Article 79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>
- [15] Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), Article 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- [16] Miro-Blanch, J., & Yanes, O. (2019). Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. *Frontiers in Genetics*, 10, Article 638. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
- [17] Mithieux, G. (2018). Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. *Neuroendocrinology*, 106(4), 352-356. <https://doi.org/10.1159/000484526>
- [18] Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., de Vos, W. M., Ehrlich, S. D., Fraser, C. M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I. B., Knights, D., Lewis, J. D., Ley, R. E., Ochman, H., O'Toole, P. W., Quince, C., Relman, D. A., Shanahan, F., ... Bork, P. (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature Microbiology*, 3(1), 8-16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- [19] Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V., Gavalko, Y., Dorofeyev, A., Romanenko, M., Tkach, S., Sineok, L., Lushchak, O., & Vaiserman, A. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology*, 17(1), Article 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
- [20] Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., Wang, Y., & Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(2), 513-522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235>
- [21] Oyama, J. I., & Node, K. (2019). Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*, 42(5), 741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- [22] Kang, Y., & Cai, Y. (2018). Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research*

References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

- in *Hepatology and Gastroenterology*, 42(2), 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>
- [23] Pevsner-Fischer, M., Blacher, E., Tatirovsky, E., Ben-Dov, I. Z., & Elinav, E. (2017). The gut microbiome and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 26(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000293>
- [24] Hsu, C. N., Hou, C. Y., Lee, C. T., Chan, J., & Tain, Y. L. (2019). The Interplay between Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet and Gut Microbiota in the Developmental Programming of Hypertension. *Nutrients*, 11(9), Article 1982. <https://doi.org/10.3390/nu11091982>
- [25] Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., Winglee, K., Wu, M. C., Jacobs, D. R., Jr, Shikany, J. M., Lloyd-Jones, D. M., Launer, L. J., Fodor, A. A., & Meyer, K. A. (2019). Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*, 73(5), 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [26] Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., Wu, S., Liu, W., Cui, Q., Geng, B., Zhang, W., Weldon, R., Auguste, K., Yang, L., Liu, X., Chen, L., Yang, X., Zhu, B., & Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), Article 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- [27] Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzaadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [28] Kanbay, M., Onal, E. M., Afsar, B., Dagal, T., Yerlikaya, A., Covic, A., & Vaziri, N. D. (2018). The crossstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 50(8), 1453-1466. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1873-2>
- [29] Silveira-Nunes, G., Durso, D. F., Jr, L., Cunha, E., Maioli, T. U., Vieira, A. T., Speziali, E., Corrêa-Oliveira, R., Martins-Filho, O. A., Teixeira-Carvalho, A., Franceschi, C., Rampelli, S., Turrioni, S., Brigidi, P., & Faria, A. (2020). Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 258. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00258>
- [30] Jama, H. A., Kaye, D. M., & Marques, F. Z. (2019). The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 28(2), 97-104. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000476>
- [31] Karbach, S. H., Schönfelder, T., Brandão, I., Wilms, E., Hörmann, N., Jäckel, S., Schöler, R., Finger, S., Knorr, M., Lagrange, J., Brandt, M., Waisman, A., Kossmann, S., Schäfer, K., Münzel, T., Reinhardt, C., & Wenzel, P. (2016). Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), Article e003698. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003698>
- [32] Toral, M., Robles-Vera, I., de la Visitación, N., Romero, M., Yang, T., Sánchez, M., Gómez-Guzmán, M., Jiménez, R., Raizada, M. K., & Duarte, J. (2019). Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- [33] Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., Cole-Jeffrey, C. T., Lobaton, G. O., Stewart, D. C., Rubiano, A., Simmons, C. S., Garcia-Pereira, F., Johnson, R. D., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2017). Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*, 120(2), 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- [34] Adnan, S., Nelson, J. W., Ajami, N. J., Venna, V. R., Petrosino, J. F., Bryan, R. M., Jr, & Durgan, D. J. (2017). Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiological Genomics*, 49(2), 96-104. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00081.2016>
- [35] Nowiński, A., & Ufnal, M. (2018). Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*, 46, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>
- [36] Cho, C. E., & Caudill, M. A. (2017). Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(2), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.005>
- [37] Tang, W. H., & Hazen, S. L. (2017). Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational Research*, 179, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.007>
- [38] Ge, X., Zheng, L., Zhuang, R., Yu, P., Xu, Z., Liu, G., Xi, X., Zhou, X., & Fan, H. (2020). The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 11(1), 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>
- [39] Li, Z., Wu, Z., Yan, J., Liu, H., Liu, Q., Deng, Y., Ou, C., & Chen, M. (2019). Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory Investigation*, 99(3), 346-357. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0091-y>
- [40] Huc, T., Drapala, A., Gawrys, M., Konop, M., Bielinska, K., Zaorska, E., Samborowska, E., Wyczalkowska-Tomasik, A., Pażczek, L., Dadlez, M., & Ufnal, M. (2018). Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(6), H1805-H1820. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00536.2018>
- [41] Chambers, E. S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D. J. (2018). Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Current Nutrition Reports*, 7(4), 198-206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
- [42] Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [43] Miyamoto, J., Kasubuchi, M., Nakajima, A., Irie, J., Itoh, H., & Kimura, I. (2016). The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25(5), 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [44] Chen, Y., Xu, C., Huang, R., Song, J., Li, D., & Xia, M. (2018). Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>
- [45] Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. (2018). Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition*, 9(1), 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [46] Wang, L., Zhu, Q., Lu, A., Liu, X., Zhang, L., Xu, C., Liu, X., Li, H., & Yang, T. (2017). Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*, 35(9), 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001378>
- [47] Yang, T., Magee, K. L., Colon-Perez, L. M., Larkin, R., Liao, Y. S., Balazic, E., Cowart, J. R., Arocha, R., Redler, T., Febo, M., Vickroy, T., Martyniuk, C. J., Reznikov, L. R., & Zubcevic, J. (2019). Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiologica*, 226(2), Article e13256. <https://doi.org/10.1111/apha.13256>
- [48] Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., Dekker Nitert, M., & SPRING Trial Group. (2016). Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*, 68(4), 974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
- [49] Maßberg, D., & Hatt, H. (2018). Human Olfactory Receptors: Novel Cellular Functions Outside of the Nose. *Physiological Reviews*, 98(3), 1739-1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2017>
- [50] Natarajan, N., Hori, D., Flavahan, S., Steppan, J., Flavahan, N. A., Berkowitz, D. E., & Pluznick, J. L. (2016). Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiological Genomics*, 48(11), 826-834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- [51] Natarajan, N., & Pluznick, J. L. (2016). Olfaction in the kidney: 'smelling' gut microbial metabolites. *Experimental Physiology*, 101(4), 478-481. <https://doi.org/10.1113/EP085285>
- [52] Pluznick, J. L. (2017). Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 19(4), Article 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- [53] Onyszkiewicz, M., Gawrys-Kopczynska, M., Konopelski, P., Aleksandrowicz, M., Sawicka, A., Koźniwska, E., Samborowska, E., & Ufnal, M. (2019). Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 471(11-12), 1441-1453. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- [54] Di Lorenzo, F., De Castro, C., Silipo, A., & Molinaro, A. (2019). Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(3), 257-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz002>
- [55] Moludi, J., Maleki, V., Jafari-Vayghyan, H., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh, M. (2020). Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(6), 927-939. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>
- [56] Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norrat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 1029-1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- [57] Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, N., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, 135(10), 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>

Influence of pulmonary neuroendocrine cells on lung homeostasis

S. S. Popko^{A-D,F}, V. M. Yevtushenko^{A,E,F}, V. K. Syrtsov^{C,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

neuroendocrine cells, airways, allergic inflammation, innate lymphoid cells, stem cells, calcitonin gene-related peptide, γ -aminobutyric acid

Zaporizhzhie
medical journal
2020; 22 (4), 568-574

*E-mail:
kluchkovs@gmail.com

Pulmonary neuroendocrine cells (PNECs) – a unique cell population identified at all levels in the epithelium of the respiratory tract, histophysiology of which is still poorly understood. Given its important role as one of the main regulators of the respiration processes and homeostasis, its studying is one of the urgent tasks of medicine.

According to the International Terms for Human Cytology and Histology published by the Federative International Committee on Anatomical Terminology (FICAT) under the writing of Wolters Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins (2008), these cells are called respiratory neuroendocrine cells (in the trachea) or respiratory endocrine cells (in the bronchial tree). However, these cells have documented in modern international scientific literature as pulmonary neuroendocrine cells.

The aim of this work is to analyze the modern scientific literature data on the effect of PNECs on the lung homeostasis in normal and pathological conditions.

PNECs and their clusters – neuroepithelial bodies act as factors that regulate lung growth and maturation in embryogenesis via secretion of serotonin and gastrin-releasing hormone. In postnatal ontogenesis, PNEC secretion products – amines and neuropeptides, are characterized by participation in various physiological and pathological processes in the lung. PNECs normally maintain neurohumoral control over vascular and airway smooth muscle tone, act as peripheral chemoreceptors, and also are responsible for regulation of cell proliferation, differentiation, and mucus production from the respiratory epithelium. In case of respiratory tract damage, PNECs are capable of transdifferentiation by activating the Notch signaling pathway and renewal of other cellular types of respiratory epithelium. PNECs have a neuroimmunomodulating effect by means of neuropeptides and neurotransmitters secretion, which maintain and enhance the airways inflammatory response to an allergen. After the allergen exposition, PNECs activate type 2 innate lymphoid cells (ILC2) which being modulated by the neuropeptide CGRP produce type 2 cytokines IL-5 and IL-13, thereby contributing to an allergic response in the airways. At the same time, secreted by the PNECs neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA) interacts with IL-13 to activate goblet cell mucus secretion. ILC2 induce eosinophilic inflammation and airways hypersensitivity. Recent studies have shown that ILC2 cells also stimulate Th2-associated immune response. Thus, CGRP and GABA are the key products of PNEC, which stimulate the Th2-associated immune response in the lung.

Conclusions. Pulmonary neuroendocrine cells together with immune cells form a neuroimmunological module for the reception and response to environmental chemoattractants. The data on the role of pulmonary neuroendocrine cells in the airways allergic inflammation are still controversial in the literature, which necessitates further study of this issue.

Ключові слова:

нейроендокринні клітини, дихальні шляхи, алергічне запалення, вроджені лімфоїдні клітини, пептид, асоційований з геном кальцитоніну, γ -аміномасляна кислота.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 568-574

Вплив дихальних нейроендокриноцитів на гомеостаз легень

С. С. Попко, В. М. Євтушенко, В. К. Сирцов

Дихальні нейроендокриноцити (ДН) – унікальна клітинна популяція, що виявлена на всіх рівнях в епітелії дихальних шляхів (ДШ), гістофізіологія якої дотепер недостатньо вивчена. З огляду на її важливу роль як одного з основних регуляторів процесів дихання та гомеостазу організму, її вивчення є одним з актуальних завдань медицини.

Відповідно до Міжнародної номенклатури з цитології та гістології людини, яка розроблена Федеративним міжнародним комітетом з анатомічної термінології (FICAT) авторами Wolters Kluwer і Lippincott Williams & Wilkins (2008), ці клітини називаються дихальними нейроендокринними клітинами (у трахеї) або дихальними ендокринними клітинами (у бронхіальному дереві). Однак ці клітини описані в сучасній міжнародній науковій літературі як легеневі нейроендокринні клітини.

Мета роботи – аналіз даних сучасної наукової літератури про вплив дихальних ендокриноцитів на гомеостаз легень у нормі та патології.

ДН та їхні кластери – нейроепітеліальні тіла, діють як фактори регуляції росту й дозрівання легень в ембріогенезі з допомогою секретії серотоніну і гастрин-релізінг гормона. У постнатальному онтогенезі продукти секретії ДН – аміни та нейропептиди характеризуються участю в різноманітних фізіологічних і патологічних процесах у легенях. ДН у нормі здійснюють нейрогуморальний контроль тону гладких міоцитів судин і повітроносних шляхів, діють як периферичні хеморецептори, а також беруть участь у регуляції клітинної проліферації, диференціюванні, регуляції продукції слизу дихальним епітелієм. При пошкодженні ДШ здатні до трансдиференціювання за допомогою сигнального шляху Notch і поповнюють популяції інших клітинних типів дихального епітелію. ДН здійснюють нейроімунomodulatory вплив шляхом секретії нейропептидів і нейротрансмітерів, які посилюють запальну реакцію ДШ на алерген. Після дії алергену ДН активують вроджені лімфоїдні клітини 2 типу за допомогою нейропептида, асоційованого з геном кальцитоніну CGRP, які продукують цитокіни 2 типу ІЛ-5 і ІЛ-13, у такий спосіб спричиняючи розвиток алергічної реакції ДШ. Водночас ДН виділяють нейротрансмітер – γ -аміномасляну кислоту ГАМК, яка взаємодіє з ІЛ-13 для активації секретії слизу келихоподібними клітинами. Вроджені лімфоїдні клітини 2 типу провокують еозинофільне запалення та гіперчутливість ДШ. Недавні дослідження показали, що вроджені лімфоїдні клітини 2 типу також стимулюють розвиток Th2-імунної відповіді. Отже, CGRP і ГАМК є ключовими продуктами секретії ДН, що стимулюють Th2-імунну відповідь у легенях.

Висновки. ДН разом із клітинами імунної системи утворюють нейроімунологічний модуль для рецепції та реагування на подразники довкілля. Дані про роль ДН у розвитку алергічного запалення ДШ у фаховій літературі дотепер неоднозначні, що зумовлює необхідність дальшого вивчення проблеми.

Влияние дыхательных нейроэндокриноцитов на гомеостаз легких

С. С. Попко, В. М. Евтушенко, В. К. Сырцов

Дыхательные нейроэндокриноциты (ДН) – уникальная клеточная популяция, выявленная на всех уровнях в эпителии дыхательных путей (ДП), гистофизиология которой до сих пор плохо изучена. Учитывая ее важную роль как одного из основных регуляторов процессов дыхания и гомеостаза организма, ее изучение является одной из актуальных задач медицины.

Согласно Международной номенклатуре по цитологии и гистологии человека, разработанной Федеративным международным комитетом по анатомической терминологии (FICAT) авторами Wolters Kluwer и Lippincott Williams & Wilkins (2008), эти клетки называются дыхательными нейроэндокринными клетками (в трахее) или дыхательными эндокринными клетками (в бронхиальном дереве). Однако эти клетки описаны в современной международной научной литературе как легочные нейроэндокринные клетки.

Цель работы – анализ данных современной научной литературы о влиянии дыхательных эндокриноцитов на гомеостаз легких в норме и патологии.

ДН и их кластеры – нейроэпителиальные тела, действуют как факторы регуляции роста и созревания легких в эмбриогенезе с помощью выделяемых ими серотонина и гастрин-рилизинг гормона. В постнатальном онтогенезе продукты секреции ДН – амины и нейропептиды характеризуются участием в разнообразных физиологических и патологических процессах в легких. ДН в норме осуществляют нейрогуморальный контроль тонуса гладких миоцитов сосудов и воздухоносных путей, действуют как периферические хеморецепторы, а также принимают участие в клеточной пролиферации, дифференцировке, регуляции продукции слизи респираторным эпителием. При повреждении ДП способны к трансдифференцировке с помощью сигнального пути Notch и пополняют популяции других клеточных типов дыхательного эпителия. ДН оказывают нейроиммунотенезирующее действие путем секреции нейропептидов и нейротрансмиттеров, которые поддерживают и усиливают воспалительную реакцию ДП на аллерген. При воздействии аллергена ДН активируют врожденные лимфоидные клетки 2 типа с помощью нейропептида, связанного с геном кальцитонина CGRP, которые продуцируют цитокины 2 типа ИЛ-5 и ИЛ-13, тем самым способствуя развитию аллергической воспалительной реакции ДП. Одновременно выделяемый ДН нейротрансмиттер – γ -аминомасляная кислота ГАМК – взаимодействует с ИЛ-13 для активации секреции слизи бокаловидными клетками. Врожденные лимфоидные клетки 2 типа провоцируют эозинофильное воспаление и гиперчувствительность ДП. Недавние исследования показали, что врожденные лимфоидные клетки 2 типа также стимулируют развитие Th2-иммунного ответа. Таким образом, CGRP и ГАМК являются ключевыми продуктами секреции ДН, стимулирующими Th2-иммунный ответ в легких.

Выводы. ДН вместе с клетками иммунной системы образуют нейроиммунологический модуль для рецепции и реагирования на раздражители окружающей среды. Данные о роли ДН в развитии аллергического воспаления ДП в литературе пока неоднозначны, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова:

нейроэндокринные клетки, дыхательные пути, аллергическое воспаление, врожденные лимфоидные клетки, пептид, связанный с геном кальцитонина, γ -аминомасляная кислота.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 568-574

Pulmonary neuroendocrine cells (PNECs) are a small unique cell population of the epithelium of the trachea and bronchi, histophysiology of which is still poorly understood. They are derivatives of endoderm, first appear during embryonic lung development and make up only 1 % of epithelial cells of the respiratory tract [1].

According to the International Terms for Human Cytology and Histology published by the Federative International Committee on Anatomical Terminology (FICAT) under the writing of Wolters Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins (2008), these cells are called respiratory neuroendocrine cells (in the trachea) or respiratory endocrine cells (in the bronchial tree). However, these cells are documented under different names in modern international scientific literature, and among a wide range of researchers, are better known as pulmonary neuroendocrine cells located near airway branch points of the trachea and the bronchial tree [1–3,7–9].

Despite the fact that PNECs have the same functions as afferent neurons with which they are associated by synaptic contacts, they are still considered as neuroepithelial cells [2]. PNECs are the part of the bronchial epithelium, communicating with other epithelial cells by specific intercellular contacts, such as ciliated airway epithelial cells and bronchiolar exocrinocytes. All of these cells have a common

endodermal source of development. During embryonic development, undergoing certain epithelial-mesenchymal transitions, PNECs migrate and form clusters of 20–40 cells appear towards places of the airway bifurcations [3]. These clusters are called neuroepithelial bodies – specialized clusters of cells, which, as is known today, are characterized by the ability to secrete amines and neuropeptides involved in various physiological and pathological processes in the airways [4].

Aim

The aim of this work is to analyze the modern scientific literature data on the effect of PNECs on the lung homeostasis in normal and pathological conditions.

To date, it has been found that PNECs and neuroepithelial bodies are present in the lung in a large number during the prenatal and early postnatal period performing the functions of the lung maturation promoters and lung functional state regulators according to oxygen level in inhaled air (chemoreceptor function), that is similar to the carotid sinus [2–4]. Other studies have indicated that in adult airways, PNECs and neuroepithelial bodies are in a smaller number [5,6]. Therefore, the questions arise as to their role in the postnatal life and a functional difference

between single PNEC and neuroepithelial body. Further studies are also needed on the role of airway stem cells and PNECs in tissue repair responses, carcinogenesis, induction of inflammatory processes in adults, since these issues are yet to be fully understood.

Among the most important functions of PNECs that are known today, the following can be distinguished. PNEC secretion products act as factors regulating the lung growth and maturation in embryogenesis (serotonin, gastrin-releasing hormone) [4,5]. Both single PNEC and neuroepithelial bodies contain dense core vesicles filled with bioactive neuropeptides or amines. Neuroepithelial bodies are richly innervated by both afferent and efferent nerve endings; serve as intrapulmonary chemoreceptors that are sensitive to hypoxia and environmental factors affecting the respiratory tract [6,7]. These negative factors include a chronic inflammatory process, hypoxia, hyperoxia, tobacco smoking, and nitrosamine. The latter ultimately cause a hyperproliferation and neoplastic transformation of PNECs [8]. PNECs control the tone of the bronchi and vascular smooth muscle cells, thus regulating the volume of inhaled air and the lung blood supply. In addition, PNECs directly mediate immune response, simulating its activity, and are also potential stem cells in the airways [9].

The data of scientific studies have confirmed that after damage to the epithelium of the respiratory tract, PNECs can function as progenitor cells for the renewal of other cellular phenotypes of the respiratory tract, such as bronchiolar exocrinocytes and ciliated airway epithelial cells [10]. These data are coincided with the results presented in the works of other scientists regarding the role of PNECs in the regeneration of the airway epithelium [3–5,11].

But only a small subset of PNECs belongs to potential stem cells – 2–4 cells per one neuroepithelial body. These cells are highly differentiated and function to maintain homeostasis similar to other PNECs. After damage to the respiratory epithelium, they take on the properties of undifferentiated stem cells. A part of them proliferate directly to own neuroepithelial body, renewing their population. Other cells are “scattered” in the surrounding epithelium. The latter are capable of transdifferentiation by activating the Notch signaling pathway and renewal of other cellular types of respiratory epithelium in case of respiratory tract damage [11]. The lung tissue demonstrates remarkable capability to renovate after various kinds of injuries. In this regard, the ability of lung cells to epigenetic modification and transdifferentiation is an important mechanism for reproducing the required number of cells for the regeneration of both epithelial and mesenchymal derivatives.

Until now, the possibilities and limitations of these mechanisms of cell differentiation and proliferation have not been fully studied, both in normal and in any lung damaging factor influence. Both during the lung embryogenesis and for reparative regeneration, the same signaling cascade pathways, such as the Wnt-signaling pathway and Notch, are involved.

Indeed, in the study of Y. Ouadah, (2019), Notch-active PNECs demonstrated the suppression of neuroendocrine phenotype and simultaneous activation of specific markers of other cell types, such as bronchiolar exocrinocytes, ciliated airway epithelial cells, type 2 alveolar cells, and even pulmonary stromal cells [12]. Thus, a subpopulation of

PNECs isolated from their neuroepithelial body, expresses the Notch2 receptor and demonstrates active Notch-signaling initiates deprogramming of the neuroendocrine line and reprogramming to various other cellular types of respiratory epithelium.

At the same time, the gene transcription factor GFi1 plays an essential role in the transdifferentiation of PNECs into other cellular phenotypes. In its absence or mutation, the proliferation of PNECs is impaired, which leads to the development of a tumor blasttransformation reaction [13].

Recent studies of L. Meder et al. (2016), D. Lafkas et al. (2015) have proved the hypothesis that activation of the Notch pathway is a key factor in the induction of transdifferentiation of PNECs into other cellular phenotypes following lung damage. In this case, PNECs lose the expression of neuroendocrine differentiation markers. In addition, the studied mechanism of the PNEC transdifferentiation consists in the epigenetic modification of the cells. In other words, there is a change in gene expression and cell phenotype caused by mechanisms that do not affect the DNA sequence of the genes. Along with this, polycomb repressive complex 2 (PRC2), a complex of proteins with histone methyl transferase activity, plays an important role. These proteins are necessary for long-term “rest” of chromatin and responsible for the differentiation of stem cells being the basis of cell memory after differentiation [13,14].

Notch-signaling is one of the mostly used intercellular communication pathways [15]. Key components of the Notch signaling pathway are studied by scientists as drug targets for therapeutic modalities. The Notch receptor family includes a group of transmembrane proteins, extracellular and intracellular domains of which are involved in ligand binding and signaling to the cell nucleus controlling the expression of Notch target genes.

An increase in the number of PNECs was recorded in a wide range of chronic lung diseases, including bronchial asthma, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, congenital diaphragmatic hernia, infant death syndrome and pulmonary hypertension [16]. They also are target cells for tumor blasttransformation reactions for small-cell lung cancer which is common nowadays [17].

PNECs express gene of the Robo receptor (Roundabout receptor) [16]. Signal transmission through this transmembrane protein plays a crucial role in neurogenesis, angiogenesis, tumorigenesis, and even organogenesis of a large number of internal organs, including the airways. When the Robo receptor is inactivated in experimental mice, disorganization of PNECs occurs, as well as an impossibility to form the neuroepithelial bodies, and most importantly, an increase in the secretion of neuropeptides after air – lung interaction. In turn, excess neuropeptides lead to an increase in immune infiltration in the lung, irreversible disorganization processes and a change in the alveolar structure – lung remodeling.

PNECs are airway sensors which activate immune responses mediated by their neuropeptides action [18]. PNECs have a neuroimmunomodulating effect owing to secretion of neuropeptides and neurotransmitters, which support and enhance the inflammatory response in the respiratory tract triggered by allergen challenge [19].

Innate immunity, which is a non-specific mechanism of protection against numerous pathogenic factors, provides immediate recognition and response to pathogens. Relatively little was known about the role of innate immunity in the pathology of allergic airway inflammation until the recent discovery of innate lymphoid cells (ILCs) that produce a large amount of type 2 cytokines after stimulation by cytokines of the respiratory epithelial cells (IL-25, IL-33, TSLP – thymic stromal lymphopoietin) [20,21].

For the first time, these cells were discovered by scientists in 2010. A classification of ILCs was proposed in 2013. It is based on the phenotypic and functional characteristics of ILCs. So, ILCs were divided into three groups: group 1 (IFN- γ -producing cells), group 2 (IL-5- and IL-13-producing) and group 3 (IL-17- and/or IL-22-producing). ILC2s depend on the transcription factors GATA3 and ROR α , necessary for their maturation and functioning. Recent studies have shown that ILC2s in mice are the main source of IL-5 and IL-13 in airways, so ILC2s can play a major role in the induction of allergic airway inflammation.

ILC2-derived cytokine IL-5 activates eosinophils. It serves to increase their number and secretion of leukotriene C4 and platelet-activating factor [22]. The latter, in its turn, increases secretion of mucin by goblet cells and stimulates contraction of the bronchial smooth muscle component [23,24]. ILC2-derived IL-13 stimulates goblet cell hyperplasia and mucin secretion.

An important fact is that PNECs are localized in close proximity to ILC2s at the sites of bifurcation of the trachea and bronchi of different diameter. PNECs interact with ILC2s through calcitonin gene-related peptide (CGRP) and elicit downstream immune responses. Furthermore, PNECs act through neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA) resulting in goblet cell hyperplasia. ILC2s have been found to be direct target cells for the implementation of signals from PNECs (Fig. 1).

This fact is proved by the results of studies of J. Barrios, et al. (2017, 2019), showing that ILC2s express CGRP co-receptors Calcrl and Ramp1 and GABA receptor Gabrr1 [25,26]. These findings are coincided with the results presented in the works of other scientists regarding the role of ILC2s in the regulation of the local airway immune responses to allergens [20,21].

In vivo model of the PNECs study has shown that CGRP increases IL-5 production by ILC2s in culture conditions in response to IL-25 and / or IL-33 [27]. IL-33 is a new member of the IL-1 cytokine superfamily, which is expressed by epithelial cells and endotheliocytes after pro-inflammatory stimulation. IL-33 can function both as a traditional cytokine and as a nuclear factor regulating gene transcription. It is believed that it acts as an "alarm" signal in case of cell damage in order to inform the immune system. IL-33 mediates its biological effects through interaction with ST2 receptors (IL-1RL1) and auxiliary protein of the IL-1 receptor (IL-1RAcP). The latter is expressed by ILC2s and Th2. IL-33 activates the production of Th2 cytokines by these cells and may contribute to the pathogenesis of Th2-related diseases such as bronchial asthma, atopic dermatitis and anaphylaxis. However, IL-33 demonstrated various protective effects in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, and heart remodeling. Thus, the effects of IL-33 are either pro-in-

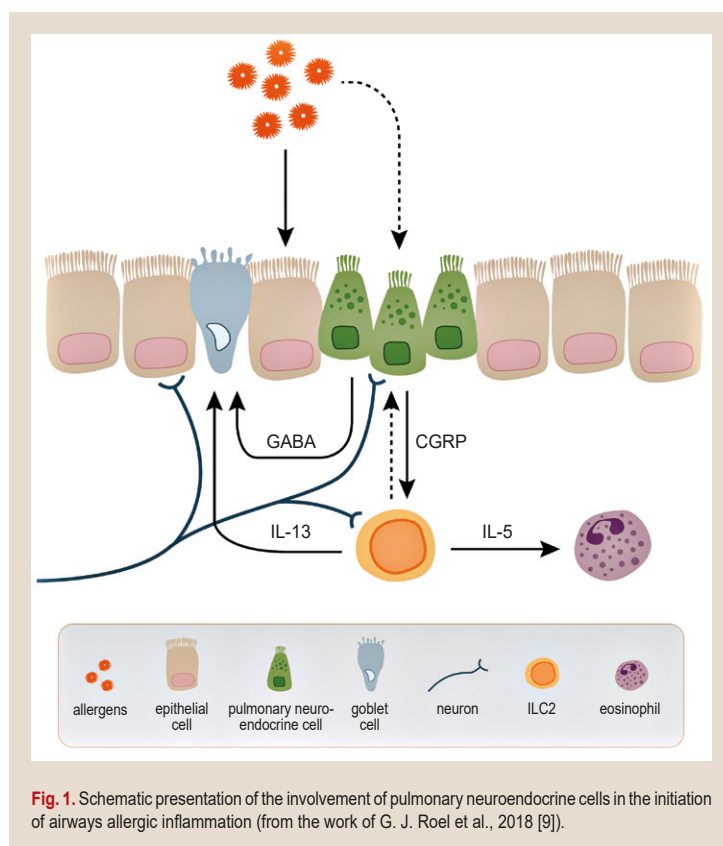


Fig. 1. Schematic presentation of the involvement of pulmonary neuroendocrine cells in the initiation of airways allergic inflammation (from the work of G. J. Roel et al., 2018 [9]).

flammatory or anti-inflammatory, depending on the disease and the model [28].

An interesting fact is that CGRP has not stimulated secretion of IL-5 from ILC2s providing that IL-33 was absent. In addition, it has been shown that CGRP activates only cytokine secretion, but not ILC2s proliferation [29]. Th2 adaptive immunity cells did not respond to CGRP and GABA signals from PNECs at all. GABA also had no significant effect on ILC2s. Based on these data, we can assume a completely different way of the Th2 adaptive immune response activation in airway allergic process development.

Once again, the indisputable participation of PNECs in the initiation of the Th2 immune response during ovalbumin (OVA) allergization proves the study result showing that the introduction of a CGRP and GABA mixture into the respiratory tract of *Ascl1* – mutant mice (lacking PNECs) reconstructs the immune response in experimentally induced allergic inflammation [19,30].

Recently, the study results of Y. Vázquez, et al. (2019) have shown that the neuroimmunological modules of PNEC-ILC2 function towards airway bifurcation, enhancing the reactions of allergic inflammation [31]. In turn, ILC2s provoke eosinophilic inflammation, accompanied by hypersensitivity of the respiratory tract. Moreover, recent studies in mice have shown that ILC2s also stimulate acquired immunity towards differentiation of Th₀ into Th₂ inducing a Th₂ immune response [32]. Thus, CGRP and GABA are key biologically active PNEC products that stimulate the Th2 immune response in the airways.

Ascl1 mutant mice were studied by P. Sui et al. (2018) in the early stages of lung development [19]. They blocked *Ascl1*, a transcription factor that plays a key role in the dif-

ferentiation of neurons and neuroendocrine cells. Subsequently, CGRP⁺- and Synaphtysin⁺- cells were not found in the lung of such mice. Interestingly, *Ascl1*⁻ mutant mice were viable at birth, which is counter to the role of PNECs in transition from intra-uterine environment to air breathing. Moreover, mutant lungs showed normal morphogenesis without defects of the bronchiolar exocrinocytes (Clara cells), ciliated airway epithelial cells as well as type 1 and 2 alveolocytes. This fact indicates that although PNECs are the first differentiated cellular phenotype in the fetal lung maturation, they do not significantly affect the other cell types development.

Other authors suggest that the differentiation and functioning of PNECs and the neuroendocrine system of the respiratory tract as early as the stage of prenatal ontogenesis indicates their involvement in the processes of histogenesis and organogenesis of the respiratory system [2–4]. This issue is currently debatable and should be studied further.

A completely different situation arises with respect to OVA-induced pneumonia [19]. In the control group, sensitization and subsequent allergization of OVA caused persistent goblet cell hyperplasia. At the same time, there was a significant decrease in the expression of *Muc5ac*, a goblet cell marker in *Ascl1*⁻ mutant mice. Changes in other cell populations (Clara cells, ciliated airway epithelial cells) were not observed. Thus, PNECs stimulate hyperplasia of the goblet cells and abnormal patterns of mucin secretion [30,31].

PNECs enhanced the development of eosinophilic infiltration and Th2 immune response in the airways of mice exposed to OVA, since *Ascl1*⁻ mutant mice lacking PNECs had significantly less eosinophils, ILC2s, Th2 lymphocytes, as well as less expression of IL-5 and IL-13 after allergization induced by OVA [33].

OVA-induced allergy resulted in an increased expression of various neuropeptides from PNECs such as *Calca* (encoding CGRP), *chromogranin A* (*ChgA*), *neuropeptide Y* (*Npy*) and the GABA neurotransmitter [19]. The role of GABA in the airways, as IL-13, is to enhance goblet cell hyperplasia and mucus overproduction [25,26]. In mice with reduced PNECs combined with OVA-induced allergy, the GABA level was significantly lower than that in the control group. There is no doubt that bronchial asthma patients have an increased number of PNECs in the airways [33].

However, studies have shown [34] that mast cell tryptase stimulates the release of CGRP from afferent nerves in inflammation. CGRP receptors are expressed in multiple cell types of the immune system, including macrophages (TLR4). Activation of CGRP receptors in macrophages caused an increase in the cellular level of cAMP and activation of protein kinase A, followed by an increased secretion of IL-10. Thus, scientists have found that CGRP promotes the development of a regulatory phenotype in activated macrophages that has an anti-inflammatory effect in immune responses. CGRP is a mediator in neuroimmune interaction in the development of inflammation [35].

Therefore, the role of PNECs in the amplifying an allergic inflammatory response in the airways is currently debatable. On the one hand, PNEC-derived secretion of neuropeptides such as CGRP and GABA stimulates the ILC2s to produce type 2 cytokines IL-5 and IL-13 [20–22,31–34]. On the other hand, scientists postulated that CGRP activates

TLR4 in M2 macrophages, providing an anti-inflammatory effect [35]. Though concerning the latter claim, scientific data and research results published in the modern scientific literature cover studies on other systems and organs, rather than lungs [35,36]. Probably, the effect of CGRP and its implementation differ in organs and tissues, based on scientific papers available [29,36].

Thus, PNECs transmit signals directly to ILC2s, and together they form a neuroimmunological module for reception and response to environmental stimuli that enter the airway [36]. A specific localization of these modules, namely, in places of airway bifurcations, is of great moment, which was established as early as in the embryonic period. Branch points of the airways are the prime sites to sample various chemoattractants. It is worth noting that PNECs are essential for protection against pathogens and lung damage [37].

Conclusions

1. PNEC together with the cells of the immune system form a neuroimmunological module for responding to chemoattractants. The data on the role of pulmonary neuroendocrine cells in the airways allergic inflammation are still controversial in the literature, which necessitates further study of this issue.

2. The extreme importance of studying the histophysiology of PNECs in health and pathology is clear since it will help to understand how their functions or the functions of neuropeptides and neurotransmitters secreted from them can be blocked for the effective and safe treatment of allergic airway diseases, including bronchial asthma.

3. A better understanding of the specific PNEC responses to various effects on lung functions in normal conditions and in the pathogenesis of pulmonary diseases is a determining factor in the development of targeted therapeutic agents for pulmonary neuroendocrine system disorders.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 14.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Information about authors:

Popko S. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5533-4556](https://orcid.org/0000-0002-5533-4556)

Yevtushenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syrtsov V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Євтушенко В. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сирцов В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Евтушенко В. М., д-р мед. наук, профессор каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сырцов В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. гистологии, цитологии, эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Garg, A., Sui, P., Verheyden, J. M., Young, L. R., & Sun, X. (2019). Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. *Current topics in developmental biology*, 132, 67-89. <https://doi.org/10.1016/j.cdtb.2018.12.002>
- [2] Kuo, C. S., & Krasnow, M. A. (2015). Formation of a Neurosensory Organ by Epithelial Cell Slithering. *Cell*, 163(2), 394-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.021>
- [3] Noguchi, M., Sumiyama, K., & Morimoto, M. (2015). Directed Migration of Pulmonary Neuroendocrine Cells toward Airway Branches Organizes the Stereotypic Location of Neuroepithelial Bodies. *Cell Reports*, 13(12), 2679-2686. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.11.058>
- [4] Hockman, D., Burns, A. J., Schlosser, G., Gates, K. P., Jevans, B., Mongera, A., Fisher, S., Unlu, G., Knapik, E. W., Kaufman, C. K., Mosimann, C., Zon, L. I., Lancman, J. J., Dong, P., Lickert, H., Tucker, A. S., & Baker, C. V. (2017). Evolution of the hypoxia-sensitive cells involved in amniote respiratory reflexes. *ELife*, 6, Article e21231. <https://doi.org/10.7554/elife.21231>
- [5] Tata, P. R., & Rajagopal, J. (2017). Plasticity in the lung: making and breaking cell identity. *Development*, 144(5), 755-766. <https://doi.org/10.1242/dev.143784>
- [6] de Jong, P. R., Takahashi, N., Peiris, M., Bertin, S., Lee, J., Gareau, M. G., Paniagua, A., Harris, A. R., Herdman, D. S., Corr, M., Blackshaw, L. A., & Raz, E. (2015). TRPM8 on mucosal sensory nerves regulates colitogenic responses by innate immune cells via CGRP. *Mucosal immunology*, 8(3), 491-504. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.82>
- [7] Gu, X., Karp, P. H., Brody, S. L., Pierce, R. A., Welsh, M. J., Holtzman, M. J., & Ben-Shahar, Y. (2014). Chemosensory Functions for Pulmonary Neuroendocrine Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 50(3), 637-646. <https://doi.org/10.1165/rccm.2013-0199oc>
- [8] Kobayashi, Y., & Tata, P. R. (2018). Pulmonary Neuroendocrine Cells: Sensors and Sentinels of the Lung. *Developmental Cell*, 45(4), 425-426. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.05.009>
- [9] Klein Wolterink, R., Pirzagska, R. M., & Veiga-Fernandes, H. (2018). Neuroendocrine Cells Take Your Breath Away. *Immunity*, 49(1), 9-11. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.010>
- [10] van den Brink, S. C., Sage, F., Vértessy, Á., Spanjaard, B., Peterson-Maduro, J., Baron, C. S., Robin, C., & van Oudenaarden, A. (2017). Single-cell sequencing reveals dissociation-induced gene expression in tissue subpopulations. *Nature Methods*, 14(10), 935-936. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4437>
- [11] Yao, E., Lin, C., Wu, Q., Zhang, K., Song, H., & Chuang, P.-T. (2017). Notch Signaling Controls Transdifferentiation of Pulmonary Neuroendocrine Cells in Response to Lung Injury. *Stem Cells*, 36(3), 377-391. <https://doi.org/10.1002/stem.2744>
- [12] Ouadah, Y., Rojas, E. R., Riordan, D. P., Capostagno, S., Kuo, C. S., & Krasnow, M. A. (2019). Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Are Stem Cells Regulated by Rb, p53, and Notch. *Cell*, 179(2), 403-416. e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.010>
- [13] Meder, L., König, K., Ozretić, L., Schultheis, A. M., Ueckerth, F., Ade, C. P., Albus, K., Boehm, D., Rommerscheidt-Fuss, U., Florin, A., Buhl, T., Hartmann, W., Wolf, J., Merkelbach-Bruse, S., Eilers, M., Perner, S., Heukamp, L. C., & Buettner, R. (2015). NOTCH, ASCL1, p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas. *International Journal of Cancer*, 138(4), 927-938. <https://doi.org/10.1002/ijc.29835>
- [14] Lafkas, D., Shelton, A., Chiu, C., de Leon Boenig, G., Chen, Y., Stawicki, S. S., Siltanen, C., Reichelt, M., Zhou, M., Wu, X., Eastham-Anderson, J., Moore, H., Roose-Girma, M., Chinn, Y., Hang, J. Q., Warming, S., Egen, J., Lee, W. P., Austin, C., ... Siebel, C. W. (2015). Therapeutic antibodies reveal Notch control of transdifferentiation in the adult lung. *Nature*, 528(7580), 127-131. <https://doi.org/10.1038/nature15715>
- [15] Tumanskyi, V. O., & Kovalenko, I. S. (2019). Rakovyie stvolovye i mezenkhimal'nye stvolovye kletki v protokovoi adenokartsinome podzheludochnoi zhelezy [Cancer stem cells and mesenchymal stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma]. *Pathologia*, 16(1), 131-138. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166476> [in Russian].
- [16] Branchfield, K., Nantie, L., Verheyden, J. M., Sui, P., Wienhold, M. D., & Sun, X. (2016). Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science*, 351(6274), 707-710. <https://doi.org/10.1126/science.aad7969>
- [17] Baudarbakova, M. M. (2019). Immunohistochemical study of neoangiogenesis markers in squamous cell lung cancer. *Pathologia*, 16(2), 164-169. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177090>
- [18] Veiga-Fernandes, H., & Artis, D. (2018). Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis. *Science*, 359(6383), 1465-1466. <https://doi.org/10.1126/science.aap9598>
- [19] Sui, P., Wiesner, D. L., Xu, J., Zhang, Y., Lee, J., Van Dyken, S., Lashua, A., Yu, C., Klein, B. S., Locksley, R. M., Deutsch, G., & Sun, X. (2018). Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*, 360(6393), Article eaan8546. <https://doi.org/10.1126/science.aan8546>
- [20] Klose, C. S., & Artis, D. (2016). Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nature Immunology*, 17(7), 765-774. <https://doi.org/10.1038/ni.3489>
- [21] Klose, C., Mahlköv, T., Moeller, J. B., Rankin, L. C., Flamar, A. L., Kabata, H., Monticelli, L. A., Moriyama, S., Putzel, G. G., Rakhilin, N., Shen, X., Kostenis, E., König, G. M., Senda, T., Carpenter, D., Farber, D. L., & Artis, D. (2017). The neuropeptide neurokinin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature*, 549(7671), 282-286. <https://doi.org/10.1038/nature23676>
- [22] Wallrapp, A., Riesenfeld, S. J., Burkett, P. R., Abdounour, R. E., Nyman, J., Dionne, D., Hofree, M., Cuoco, M. S., Rodman, C., Farouq, D., Haas, B. J., Tickle, T. L., Trombetta, J. J., Baral, P., Klose, C., Mahlköv, T., Artis, D., Rozenblatt-Rosen, O., Chiu, I. M., Levy, B. D., ... Kuchroo, V. K. (2017). The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature*, 549(7672), 351-356. <https://doi.org/10.1038/nature24029>
- [23] Li, S., Koziol-White, C., Jude, J., Jiang, M., Zhao, H., Cao, G., Yoo, E., Jester, W., Morley, M. P., Zhou, S., Wang, Y., Lu, M. M., Panettieri, R. A., Jr, & Morrissey, E. E. (2016). Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *The Journal of clinical investigation*, 126(5), 1978-1982. <https://doi.org/10.1172/JCI81389>
- [24] Löser, S., & Maizels, R. M. (2018). Immunology: The Neuronal Pathway to Mucosal Immunity. *Current Biology*, 28(1), R33-R36. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.025>
- [25] Barrios, J., Patel, K. R., Aven, L., Achey, R., Minns, M. S., Lee, Y., Trinkaus-Randall, V. E., & Ai, X. (2017). Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *The FASEB Journal*, 31(9), 4117-4128. <https://doi.org/10.1096/fj.201700115f>
- [26] Barrios, J., Kho, A. T., Aven, L., Mitchel, J. A., Park, J.-A., Randell, S. H., Miller, L. A., Tantisira, K. G., & Ai, X. (2019). Pulmonary Neuroendocrine Cells Secrete γ -Aminobutyric Acid to Induce Goblet Cell Hyperplasia in Primate Models. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 60(6), 687-694. <https://doi.org/10.1165/rccm.2018-0179oc>
- [27] Huang, Y., Guo, L., Qiu, J., Chen, X., Hu-Li, J., Siebenlist, U., Williamson, P. R., Urban, J. F., Jr, & Paul, W. E. (2015). IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nature immunology*, 16(2), 161-169. <https://doi.org/10.1038/ni.3078>
- [28] Molofsky, A. B., Savage, A. K., & Locksley, R. M. (2015). Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation. *Immunity*, 42(6), 1005-1019. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.006>
- [29] Mason, B. N., Kaiser, E. A., Kuburas, A., Loomis, M. M., Latham, J. A., Garcia-Martinez, L. F., & Russo, A. F. (2016). Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 37(1), 204-216. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2967-16.2016>
- [30] Moro, K., Kabata, H., Tanabe, M., Koga, S., Takeno, N., Mochizuki, M., Fukunaga, K., Asano, K., Betsuyaku, T., & Koyasu, S. (2015). Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nature Immunology*, 17(1), 76-86. <https://doi.org/10.1038/ni.3309>
- [31] Vázquez, Y., González, L., Noguera, L., González, P. A., Riedel, C. A., Bertrand, P., & Bueno, S. M. (2019). Cytokines in the Respiratory Airway as Biomarkers of Severity and Prognosis for Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 1154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01154>
- [32] Mitchel, J. A., Antoniak, S., Lee, J. -H., Kim, S. -H., McGill, M., Kasahara, D. I., Randell, S. H., Israel, E., Shore, S. A., Mackman, N., & Park, J. -A. (2016). IL-13 Augments Compressive Stress-Induced Tissue Factor Expression in Human Airway Epithelial Cells. *American*

- Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 54(4), 524-531. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0252oc>
- [33] Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16(1), 45-56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>
- [34] Schuster, N. M., & Rapoport, A. M. (2017). Calcitonin Gene-Related Peptide-Targeted Therapies for Migraine and Cluster Headache: A Review. *Clinical neuropharmacology*, 40(4), 169-174. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000227>
- [35] Liao, C.-F., Chen, C.-C., Lu, Y.-W., Yao, C.-H., Lin, J.-H., Way, T.-D., Yang, T.-Y., & Chen, Y.-S. (2019). Effects of endogenous inflammation signals elicited by nerve growth factor, interferon- γ , and interleukin-4 on peripheral nerve regeneration. *Journal of Biological Engineering*, 13, Article 86. <https://doi.org/10.1186/s13036-019-0216-x>
- [36] Hrebniak, M. P., & Fedorchenko, R. A. (2019). Influence of industrial atmospheric pollution on the development of pathology of respiratory organs. *Pathologia*, 16(1), 81-86. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166314>
- [37] Popko, S. S., Evtushenko, V. M., & Syrtsov, V. K. (2019). Neuroendokryna systema lehen: suchasnyi stan ta perspektyvy podalshykh doslidzhen (ohliad literatury) [Lung neuroendocrine system: current state and prospects for further research (review of literature)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 23(3), 131-137. https://doi.org/10.24061/2413-0737_XXIII.3.91.2019.73 [in Ukrainian].

Сучасні принципи діагностики та лікування енцефалопатії Кінсбурна (клінічний випадок)

А. Г. Кириченко^{*1,A,C-F}, В. В. Огоренко^{2,C,E,F}, В. М. Агафонов^{3,B,F}, К. О. Дереза^{3,B,F},
Т. О. Залізник^{3,B,F}, Т. О. Ніколаєнко^{3,B,F}

¹Дніпровський інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна, ²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ³КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, м. Дніпро, Україна

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

Синдром опсоклонус-міоклонус (COM), або енцефалопатія Кінсбурна – унікальне й рідкісне неврологічне захворювання, що викликає труднощі в діагностиці, тактиці обстеження, лікування. У цій статті наведені деякі організаційні клініко-психологічні та реабілітаційно-профілактичні аспекти.

Мета роботи – розробити тактику лікування та засоби запобігання рецидивного розвитку неврологічних, поведінкових і когнітивних порушень при цій патології.

Результати. Діагностика захворювання проведена на підставі детального вивчення анамнестичних, молекулярно-генетичних, скінтиграфічних, нейровізуалізаційних, ультразвукових, лімфоцитарних і неврологічних (опсоклонус, міоклонус, атаксія, розлади поведінки та сну) ознак. Важкість стану дитини визначали за допомогою шкал M. Pranzatelli і K. Matthey. Клінічна картина представлена специфічними мимовільними, аритмічними, хаотичними, різноспрямованими саккадичними рухами очей із горизонтальним, вертикальним, торсійним компонентами, зміною поведінки, порушеннями сну, координації, наявністю міоклонічних судом, сипанням в кінцівках і тулубі, мозочковою атаксією та тремором. У лікворі дитини відзначався невисокий лімфоцитарний плеоцитоз, що відповідає даним фахової літератури. У зв'язку з тим, що енцефалопатія Кінсбурна має паранеопластичну форму захворювання, дитині проведено МРТ і КТ головного мозку, лабораторно-інструментальні методи дослідження внутрішніх органів. Під час нейровізуалізаційного обстеження головного мозку дитини вогнищевих змін щільності не виявили.

Для виключення нейробластоми здійснили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору, дослідження крові на онкомаркери та визначення рівня катехоламінів. Для виключення парайнфекційних та аутоімунних процесів проведені дослідження антитіл у крові до різних вірусів. Діагностика COM ґрунтувалася на аналізі клінічної картини, анамнестичних відомостях і скринінговому дослідженні щодо визначення онкопатології, яка після цитологічного дослідження була виключена.

Запорукою успішного лікування стало багаторазове тривале застосування комбінації глюкокортикоїдних, імуносупресорних та імуноглобулінових препаратів. На цей період можна говорити про відносно поліпшення в емоційно-вольовій сфері: інтелектуальний розвиток, словниковий запас відповідають віку, дитина самостійно встає та пересувається без опори. Опсоклонус очей виникає рідко – частіше під час хвилювання.

Висновки. Рідкість виникнення та анатомо-біологічні особливості цієї хвороби підкреслюють важливість пошуку нових специфічних методів діагностики та лікування для своєчасного вжиття заходів, що спрямовані на уповільнення прогресування захворювання.

Ключові слова:

дитина, опсоклонус-міоклонус-синдром, діагностика, лікування, прогноз.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 575-582

*E-mail: grial2401@gmail.com

Modern principles of diagnosis and treatment of Kinsbourne encephalopathy (a clinical case)

A. H. Kyrychenko, V. V. Ohorenko, V. M. Ahafonov, K. O. Dereza, T. O. Zalizniak, T. O. Nikolaienko

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) or Kinsbourne encephalopathy is a unique, rare neurological disease that causes difficulties in diagnosis, examination and treatment tactics. This article presents some organizational clinical, psychological and rehabilitation issues.

The aim of the study was to develop treatment tactics and means of preventing the recurrent development of neurological, behavioral and cognitive impairment in this pathology.

Results. Diagnosis of the disease was carried out based on a detailed study of anamnestic, molecular genetic, scintigraphic, neuroimaging, ultrasound, lymphocytic and neurological (opsoclonus, myoclonus, ataxia, behavioral and sleep disorders) signs. The severity of a child condition was determined using the Pranzatelli M. and Matthey K. scales. The clinical picture was represented by specific involuntary, arrhythmic, chaotic, multidirectional saccadic eye movements with horizontal, vertical, torsional components, behavioral changes, sleep disturbances, motor coordination dysfunction, the presence of myoclonic seizures, myoclonic jerks in the limbs and trunk, cerebellar ataxia and tremor. Slight cerebrospinal fluid lymphocytic pleocytosis was noted in the child, as it was described in the literature. Due to the fact that Kinsbourne encephalopathy has a paraneoplastic etiology in most cases, the child underwent brain MRI and CT as well as laboratory and instrumental examinations of the internal organs. The neuroimaging examination of the child's brain indicated no focal density changes.

Key words:

child, opsoclonus-myoclonus syndrome, diagnosis, treatment, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 575-582

To rule out neuroblastoma, the child underwent ultrasound examination of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space, a blood test for tumor markers, and measurements of catecholamine levels. To rule out parainfection and autoimmune processes, serum antibodies to various viruses were studied. Diagnosis of OMS was based on the analysis of the clinical picture, medical history and screening tests for oncopathology which was ruled out after a cytological study.

The prolonged multiple use of a combination of glucocorticoid, immunosuppressive and immunoglobulin therapy has been the essence of successful treatment. Currently, relative improvements in the emotional-volitional sphere can be reported – age-appropriate intelligence and vocabulary skills, pulls himself up to stand and walks without support. Ocular opsoclonus rarely occurs – more often in jitteriness.

Conclusions. The rare occurrence and anatomical and biological characteristics of this disease emphasize the importance of search for new specific methods of diagnosis and treatment to implement timely measures aimed at slowing the disease progression.

Ключевые слова:

ребенок, опсоклонус-миоклонус-синдром, диагностика, лечение, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 575-582

Современные принципы диагностики и лечения энцефалопатии Кинсбурна (клинический случай)

А. Г. Кириченко, В. В. Огоренко, В. Н. Агафонов, К. А. Дереза, Т. А. Зализняк, Т. А. Николаенко

Синдром опсоклонус-миоклонус (СОМ), или энцефалопатия Кинсбурна является уникальным, редким неврологическим заболеванием, которое вызывает трудности в диагностике, тактике обследования и лечения. В данной статье приведены некоторые организационные клинико-психологические и реабилитационно-профилактические аспекты.

Цель работы – разработать тактику лечения и средства предотвращения рецидивирующего развития неврологических, поведенческих и когнитивных нарушений при данной патологии.

Результаты. Диагностика заболевания проведена на основании детального изучения анамнестических, молекулярно-генетических, сцинтиграфических, нейровизуализационных, ультразвуковых, лимфоцитарных и неврологических (опсоклонус, миоклонус, атаксия, расстройства поведения и сна) признаков. Тяжесть состояния ребенка определяли с помощью шкал M. Pranzatelli и K. Matthay. Клиническая картина представлена специфическими произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным, торсионным компонентами, изменением поведения, нарушением сна, координации, наличием миоклонических судорог, подергиванием в конечностях и туловище, мозжечковой атаксией и тремором. В ликворе ребенка отмечался невысокий лимфоцитарный плеоцитоз, что соответствует литературным данным. В связи с тем, что в большинстве случаев энцефалопатия Кинсбурна имеет паранеопластическую форму заболевания, ребенку было выполнено лабораторно-инструментальное обследование головного мозга и внутренних органов. При проведении нейровизуализационного обследования головного мозга ребенка очаговые изменения плотности не обнаружены.

Для исключения нейробластомы ребенку выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, исследование крови на онкомаркеры, установлен уровень катехоламинов. Для исключения паранеопластических и аутоиммунных процессов проведено исследование антител в крови к различным вирусам. Диагностика СОМ основывалась на анализе клинической картины, анамнестических и скрининговых данных на предмет определения онкопатологии, которая после цитологического исследования была исключена.

Залогом успешного лечения стало многократное длительное применение комбинации глюкокортикоидных, иммуносупрессорных и иммуноглобулиновых препаратов. На данный период можно говорить об относительном улучшении в эмоционально-волевой сфере: интеллектуальное развитие, словарный запас соответствует возрасту, ребенок самостоятельно встает и передвигается без опоры. Опсоклонус глаз возникает редко – чаще при волнении.

Выводы. Редкость возникновения и анатомо-биологические особенности данной болезни подчеркивают важность поиска новых специфических методов диагностики и лечения для своевременного принятия мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

Енцефалопатія Кінсбурна, або опсоклонус-міоклонус-синдром (ОМС) – важке захворювання, рідкісне за частотою, хронічно рецидивне за перебігом, мало досліджене з медичного та клініко-психологічного погляду. Дані про поширеність цього синдрому нечисленні: у США реєструють 1 випадок на 10 млн осіб; у Великій Британії, за даними популяційного дослідження, – 0,018 на 100 тис. населення всіх вікових груп [1,2]. Поширеність захворювання нині невідома. Вважається, що ОМС – доволі рідкісний стан, приблизно однаково виникає в дівчаток і хлопчиків віком від 4 місяців до 6 років [4–8]. Хоча є дані про виникнення ОМС і в дорослих: захворювання розвивається як прояви паранеопластичного процесу при різних онкологічних захворюваннях [9–11]. Генез захворювання до кінця невідомий, як і фактори, від яких залежить перебіг, успіх лікування та прогноз. Провокатори захворювання – перенесені інфекційні

хвороби, пухлини, черепно-мозкова травма (ЧМТ) або імунізація.

Розрізняють дві основні форми захворювання: паранеопластичну (нейробластома або гангліонейробластома) та паранеопластичну (віруси герпесу, поліомієліту, тогавіруси, хвороба Лайма тощо). В основі патогенезу захворювання припускають аутоімунні механізми [16–18].

У структурі дефекту при цьому синдромі – сукупність неврологічних порушень, а також окремі клініко-психологічні симптоми [3–8]. Основними клінічними проявами є хаотичний рух очних яблук («танцюючі очі») або опсоклонус-міоклонус (міоклонічний гіперкінез окорухових м'язів), порушення координації (атаксія), міоклонус, тремор і патологічні зміни у поведінці [12,13]. Опсоклонус часто поєднується не тільки з блискавичними рухами повік (тріпотіння «крил метелика»), але й міоклоніями в різних м'язових групах кінцівок (синдром «танцюючих рук

чи ніг»), тулуба, обличчя, що нагадують м'язовий генералізований тремор, що зберігаються під час сну. В усіх дітей наявні поведінкові розлади, що супроводжуються підвищеним збудженням, агресивністю [14,15]. Дані клінічних спостережень показують: наслідки захворювання, особливо кількість рецидивів, можуть призводити до розвитку неврологічних, емоційних, поведінкових і когнітивних порушень [6–12]. Дослідження особливостей психічного розвитку дитини та його окремих психічних функцій залежно від неврологічних порушень дасть можливість здійснити корекцію розладів, оцінити не тільки збиток, який завдає хвороба, але й можливості дитини для дальшого перебування та навчання і у дитсадку, і в загальноосвітній школі, для поліпшення якості життя і соціальної адаптації [13–17, 19–24].

Мета роботи

Розробити тактику лікування та засоби запобігання рецидивного розвитку неврологічних, поведінкових і когнітивних порушень при цій патології.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження включало аналіз медичної документації, даних неврологічного та психічного статусів, молекулярно-генетичного, сцинтиграфічного, нейровізуалізаційного, лімфоцитарного та психопатологічного обстежень, даних спостереження за поведінкою дитини, за емоційними реакціями в різних ситуаціях, зокрема даних бесід із батьками стосовно психічного розвитку пацієнта [25,26]. Стандарт діагностики – детальне клінічне обстеження з використанням спеціальних шкал: шкали М. Pranzatelli (оцінювання 12 неврологічних симптомів); шкали 5 параметрів (стабільність тулуба, хода, функція рук, опсоклонус і порушення поведінки). Психологічне дослідження дитини виконали за допомогою методів нейропсихологічного тестування (за А. Р. Лурія, адаптованого для дитячого віку) та оцінювання поведінкових, емоційних реакцій і психічних функцій [27–33].

Результати

Провели клініко-психологічне дослідження дівчинки Б., 2012 р. н., яка госпіталізована в невролого-нейрохірургічне відділення КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР у 2014 р. вперше з відсутністю ходьби, тремором, сіпанням очних яблук, порушенням поведінки та мовлення, занепокоєнням, плаксивістю, що з'явилися через 8 днів після того, як дитина вдарилася головою об асфальт. Свідомості не втрачала, нудоти, блювоти не було. Через добу дитина перестала самостійно ходити, з'явився тремор кінцівок і багаторазова блювота. Під час спілкування з батьками з'ясували: до захворювання дитина вимовляла майже 60 слів, потім стала поступово втрачати мовленнєві навички.

Анамнестичні дані свідчать: дівчинка народилася від першої вагітності, що мала звичайний перебіг. Пологи відбулися на 39 тижні. Маса при народженні – 3150 г, зріст – 54 см, оцінка за шкалою Апгар – 7/8 балів. До грудей прикладена відразу. Пренатальний період не обтяжений. Ранній розвиток відбувався за віком: голову

почала тримати з 2 місяців, перевертатися – з 4,5 місяця, сидіти – з 6, а повзати – з 7 місяців. До 1 року 8 місяців росла та розвивалася за віком. Щеплення зроблені згідно з Національним календарем профілактичних щеплень до 1,5 року, потім – медичний відвід. Від кору щеплена (одноразово). З перенесених захворювань батьки назвали ГРВІ, ларингіт. Зверталася до ортопеда з приводу плоско-вальгусної деформації стоп.

Під час обстеження виявили, що стан дитини важкий, вимовляє тільки початкові склади, свої прохання висловлює переважно жестами, мовлення розтягнуте, вимовляє окремі склади слів. Самостійно не ходить, не сидить, голову не тримає. У дівчинки було триразове блювання. Дитина була млявою, вкрай примхливою. Втрачені моторні навички. Черепні нерви – без патології.

Зіниці округлої форми, до 3 мм у діаметрі, фотореакції збережені. Очні щілини ОС = ОД. Горизонтальний ністагм. Хаотичні рухи очей (опсоклонус). Обличчя симетричне. Лицьові міоклонії. Слух збережений. Голос дзвінкий. Глоткові та піднебінні рефлексі підвищені. Язик – по середній лінії, непостійні гіперкінези язика. Руки плечей – у повному обсязі, повороти голови необмежені. Рефлекторно-рухова сфера: голову тримає, самостійно перевертається, повзає рачки з атаксією, самостійно сідає, сидить сама доволі впевнено, але при виконанні рухів (потягнулася за іграшкою, підняла руку тощо) – виражена атаксія, падіння. Самостійно біля опори не може піднятися. Стоїть з опорою короткий час. Гіперрефлексія – без чіткої різниці. Періодично відзначаються клонуси стоп, непостійні патологічні рефлексі. Черевні рефлексі знижені. М'язова сила не порушена. Відзначається виражена атаксія. Дифузна м'язова гіпотонія. При вертикалізації – перерозгинання в колінних суглобах. Під час рухів та емоцій у дитини виникає помірно виражений тремор голови. Коли дівчинка бере іграшку, фіксуємо у неї хореоатетозну установку пальців і промахи, значущо виражені справа. Наявні непостійні гіперкінези у стопах із дистонічною позою, розмовні розлади. Чутливість не порушена.

З діагностичною метою виконали люмбальну пункцію: в лікворі незначний лімфоцитоз (23 лімфоцити). ПЛР ліквору до герпесвірусних інфекцій, ентеровірусів, парвовірусів В19, мікоплазмової інфекції, токсоплазмозу, кліщового енцефаліту (ВКЕ) – негативна. Проведена магнітно-резонансна томографія головного мозку – даних щодо об'ємного утворення головного мозку, гострого порушення мозкового кровообігу, вірусного церебеліту не отримали.

У зв'язку з наявністю опсоклонусу-міоклонусу очей, грубої атаксії, розладів мовлення та відсутності ефекту від лікування запідозрили синдром Кінсбурна.

Для оцінювання рухової функції використали шкалу М. R. Pranzatelli. Отримали 10 балів, що відповідає першому ступеню важкості (від 1 до 12 балів).

Диференційний діагноз здійснили між парайнфекційною, паранеобластичною та дисметаболическою природою захворювання.

Згідно з нашими рекомендаціями, дитині виконали генетичне обстеження: дослідження ТМС, арилсульфатаза А, скринінг сечі, білкові проби. Проби Фелінга, Сулковича, на гіперамінацидурию, Бенедикта, ДНФГ були негативні. Біоптериновий тест – негативний. Висновок

генетика: аміноацидопатія, лактазна недостатність, поліморфізм MTRR 66 GG алель ризику, що вказує на ризик порушення обміну нейротрансмітерів (біогенних амінів, зниження тирозину, фенілаланіну, попередників допаміну). Також не можна виключити маніфестацію лейкодистрофії.

Дитину оглянув психіатр у зв'язку з порушенням сну, істотно вираженою емоційною нестабільністю, агресивною поведінкою. Емоційний стан дівчинки характеризувався слабкістю, почуттям тривоги, емоційною лабільністю та дратівливістю з поодинокими випадками агресивної поведінки. Також зафіксовано значущі порушення сну.

До нейродинамічних особливостей психічних процесів належало суттєве зниження загальної психічної активності з проявами відставання в розвитку, наявність психічної астенії з уповільненням психічних процесів, зокрема труднощі перемикання уваги та зниження обсягу уваги. Крім того, у хворої визначили порушення вимовляння окремих слів і формування зв'язного мовлення, зорово-просторових функцій і дрібної моторики.

Дівчинці призначили препарати: преднізолон 80 мг/с; цефтріаксон 80 мг/с; імуноглобулін (ВВІГ); глюкозо-поляризувальна суміш, лактовіт, альмогель, аспаркам. Після лікування стан дитини поліпшився, почала тримати голову, самостійно сидіти. У спокої зберігаються слабо виражені хаотичні рухи очей (опсоклонус), що посилюються під час хвилювання та супроводжуються міоклонією повік.

Маленьку пацієнтку виписали з відділення з клінічним діагнозом: синдром опсоклонус-міоклонус (енцефалопатія Кінсбурна, гостра мозочкова атаксія) неуточної етіології. Рекомендували диференціювати з паранеопластичною чи паранеопластичною природою цього синдрому.

При повторних загостреннях захворювання ступінь важкості становив 10–12 балів за шкалою M. R. Pranzatelli. МРТ головного та спинного мозку (січень 2015 р.) з в/в контрастуванням – без патологічних ознак. УЗД органів черевної порожнини – без патології, крім жовчного міхура – S-подібної форми з конкрементами до 5 мм і акустичною тінню. Комп'ютерно-томографічне дослідження голови, ОГК, ОЧП і таза (вересень 2015 р.) – без вогнищевих змін. Легені без патологічних змін. Трахея, бронхи прохідні. Лімфовузли середостіння не збільшені. У черевній порожнині селезінка, печінка, нирки, підшлункова залоза також не збільшені. Лівий наднирник – 14 x 16 мм із звапненням медіальної ніжки 10 x 3 мм. Збільшених лімфовузлів не виявили. Органи малого таза без особливостей. Головний мозок без вогнищевих змін. Серединні структури не зміщені. Шлуночки мозку не деформовані. Висновок: новоутворення лівого наднирника.

У зв'язку з цим у жовтні 2015 р. здійснили операційне видалення новоутворення. Гістологічне дослідження не підтвердило наявності паранеопластичної форми захворювання в дитини. Визначили, що це гістологічно організована гематома з вираженим фіброзом і кальцинозом. Операційне лікування без ускладнення. Після операційного лікування відзначили поліпшення – зменшення атаксії та тремору.

Після дообстеження та оперативного лікування дитина в умовах стаціонара отримала курс лікування: «пульс»-терапія дексаметазоном 20 мг/кг/с і площі поверхні тіла дитини на розчині NaCl 0,9 % – 100,0 в/в повільно протягом 2 годин і впродовж 3 діб під контролем артеріального тиску. Після «пульс»-терапії рекомендовано курсове повторення, розв'язання питання про призначення комбінації цитостатиків і глюкокортикоїдів.

З 2014 р. у дитини спостерігали хвилеподібний перебіг захворювання з загостреннями, відзначено 5 загострень, із приводу яких дитина отримувала курсове лікування глюкокортикоїдами у вигляді «пульс»-терапії дексаметазоном 20 мг/м² поверхні дитини протягом 3 днів та імуноглобулінами (ВВІГ) 2 г/кг протягом 3–5 днів, зокрема курси імуносупресивної терапії (циклофосфамід) під наглядом лікаря-онколога, а також щомісячне внутрішньовенне введення імуноглобулінів у дозі 1 г/кг/курс.

Останнє загострення спостерігали у травні 2018 р., проявилось частковим регресом набутих практичних і ментальних навичок відповідно дитячого віку, зокрема вираженими поведінковими розладами та порушенням сну. Під час нейропсихологічного дослідження виявили дефіцит зорово-просторових функцій, порушення моторного компонента реалізації психічної діяльності, складнощі формування експресивного мовлення, деякі особливості нейродинаміки психічних процесів і ментальних можливостей (астенічність, тривожність, утруднення з перемиканням і зниження обсягу уваги).

Дані клініко-психологічного обстеження, що отримали, дали можливість виділити загальні особливості психічної активності та поведінки дитини, які свідчили про певний ступінь формування в неї пізнавального інтересу та наполегливості при виконанні окремих знайомих їй завдань. Використання засобів психокорекції та нейрореабілітації призвело до позитивних тенденцій у психічному розвитку (загальний пізнавальний інтерес, готовність до комунікації з дорослими), що свідчать про потенційні ресурси компенсації.

Клініко-психологічне дослідження визначило відставання дівчинки у психічному розвитку, яке посилювалося при рецидивах захворювання та зумовлене не тільки неврологічними розладами, але і психо-мовленнєвими, що в майбутньому може призвести до труднощів соціалізації та адаптації дівчинки до навколишнього середовища.

Після глюкокортикоїдного, імуноглобулінового та імуносупресивного лікування у дитини відзначають клінічну ремісію: опсоклонусу та координаторних порушень немає, хода рівна, емоційний стан відносно спокійний, зберігаються деякі складнощі формування експресивної мови та розбіжність між сприйняттям і розумінням мови дорослих.

Обговорення

Енцефалопатія Кінсбурна, або синдром опсоклонусу-міоклонусу є унікальним рідкісним клінічним синдромом, що потребує подальших досліджень для вивчення етіології та патогенезу цього захворювання, пошуку нових специфічних методів діагностики й лікування для своєчасного вживання заходів, що спрямовані на уповільнення прогресування захворювання.

Враховуючи, що енцефалопатія Кінсбурна належить до орфанних захворювань, опис кожного випадку з цієї патології є значущим внеском для дальших наукових досліджень. Патогенез захворювання остаточно в цьому випадку не визначений. У нашому випадку передусім виключили вірусну та паранеобластичну природу захворювання, об'ємні процеси головного мозку. Передбачається, що цей клінічний випадок спровоковано ЧМТ, що стала провокатором розвитку аутоімунних процесів. Хоча в фаховій науковій літературі є дані про зв'язок ОМС із вакцинацією або інфекцією [4, 11, 17–18].

Наукові літературні дані та результати власних спостережень показують, що нейровізуалізаційні методи діагностики – оптимальні для виявлення нейробластом при ОМС [14–25, 45–49].

Для діагностики цієї патології та оцінювання важкості захворювання необхідно використовувати спеціальні шкали: шкалу M. Pranzatelli, 2002 (оцінювання 12 неврологічних симптомів) і шкалу 5 параметрів (стабільність тулуба, хода, функція рук, опоклонус і порушення поведінки), які достовірно оцінюють неврологічні розлади [6].

Отже, діагностика СОМ ґрунтується на аналізі клінічної картини, анамнестичних даних і скринінговому дослідженні щодо виключення онкопатології [34, 35, 40–43].

На цьому прикладі визначили, що проведення тривалого багаторазового комбінованого лікування, котре включало застосування глюкокортикоїдів, імуноглобулінів (один раз на місяць) та імуносупресорів дало можливість поліпшити віддалені неврологічні наслідки захворювання, запобігти розвитку прогресування, отримати певний ступінь формування пізнавального інтересу й наполегливості під час виконання окремих знайомих завдань.

Протягом останнього року в дитини відзначають позитивні тенденції у психічному розвитку: формування загального пізнавального інтересу, готовність до комунікації з дорослими. Оцінювання поведінкових, емоційних реакцій і психічних функцій при цій патології дає змогу прогнозувати потенційні ресурси компенсації для нейрореабілітації та психотерапії.

Отже, СОМ – доволі унікальний клінічний синдром. Випадок, що описали, показав складнощі в діагностиці та терапії, з якими можуть також стикатися лікарі різних спеціальностей. Аналіз фахової літератури показав, що нині відсутні дані про патогенез і критерії діагностики захворювання, зазначив синдромологічний зв'язок із найрізноманітнішими патологіями. Отже, в пацієнтки виключали пухлини головного мозку, вірусну та паранеопластичну етіологію захворювання. Анамнестичні дані в цьому випадку дали можливість припустити виникнення ОМС унаслідок ЧМТ, що стала пусковим механізмом для аутоімунних процесів. Наведені факти зумовлюють необхідність наукового дослідження етіології та патогенезу цього захворювання, клінічного спостереження, а також актуальність пошуку нових методів і способів профілактики розвитку та прогресування цієї патології.

Висновки

1. Неврологічні та психічні порушення в маленькій пацієнтки можна схарактеризувати як синдром опсо-

клонусу-міоклонусу (наявність 3 ознак): опоклонус, міоклонус/атаксія та розлади поведінки/сну, що відповідає міжнародним діагностичним критеріям. Гістологічну наявність нейробластоми не підтверджено.

2. «Золотим стандартом» консервативної терапії є одночасне застосування кортикостероїдів (дексаметазон, метилпреднізолон), імуносупресантів (азатиоприн, метотрексат) і внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) – імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G у вигляді тривалих і багаторазових курсів.

3. Дослідження загальних особливостей психічного розвитку, стану окремих психічних функцій дитини дає можливість оцінити не тільки збиток, який завдає хвороба її розвитку, але й уточнити можливість прогнозу соціально-психологічної адаптації.

4. Позитивні тенденції у психічному розвитку (загальний пізнавальний інтерес, готовність до комунікації з дорослими) свідчать про потенційні ресурси компенсації, які потрібно використовувати для психокорекції та реабілітації дітей з ОМС.

5. Ефект лікування дівчинки з рідкісними (орфаними) захворюваннями залежить не тільки від ерудиції невролога, але й від його вміння працювати з клініцистами різноманітних спеціальностей: онкологами, психіатрами, генетиками, імунологами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.07.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2020

Відомості про авторів:

Кириченко А. Г., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини з курсом нейродисциплін, Дніпровський інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна.
Огоренко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Агафонов В. М., зав. невролого-нейрохірургічного відділення КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, м. Дніпро, Україна.

Дережа К. О., лікар-ординатор невролого-нейрохірургічного відділення КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР м. Дніпро, Україна.

Залізник Т. О., лікар-ординатор невролого-нейрохірургічного відділення КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, м. Дніпро, Україна.

Ніколасенко Т. О., лікар-ординатор невролого-нейрохірургічного відділення КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, м. Дніпро, Україна.

Information about authors:

Kyrychenko A. H., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine with a Course of Neurodisciplines, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine.

Ohorenko V. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.
Ahafonov V. M., MD, Head of the Neurological and Neurosurgical Department of the Medical Center of Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of DRC, Dnipro, Ukraine.

Dereza K. O., MD, Resident doctor of the Neurological and Neurosurgical Department of the Medical Center of Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of DRC, Dnipro, Ukraine.

Zalizniak T. O., MD, Resident doctor of the Neurological and Neurosurgical Department of the Medical Center of Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of DRC, Dnipro, Ukraine.

Nikolaenko T. O., MD, Resident doctor of the Neurological and Neurosurgical Department of the Medical Center of Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of DRC, Dnipro, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кириченко А. Г., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины с курсом нейродисциплин, Днепровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, г. Днипро, Украина.

Огоренко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. психиатрии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина.

Агафонов В. Н., зав. невролого-нейрохирургическим отделением КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днипро, Украина.

Дереза К. А., врач-ординатор невролого-нейрохирургического отделения КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днипро, Украина.

Залезняк Т. А., врач-ординатор невролого-нейрохирургического отделения КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днипро, Украина.

Николаенко Т. А., врач-ординатор невролого-нейрохирургического отделения КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днипро, Украина.

Список літератури

- [1] Ильина Е. С. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса, в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2006. № 5. URL : <https://www.lvrach.ru/2006/05/4533867/>
- [2] Childhood opsoclonus – myoclonus syndrome: A case series from Tunisia / N. Ben Achour et al. *Brain & Development*. 2017. Vol. 39. Issue 9. P. 751-755. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.05.001>
- [3] Children with opsoclonus myoclonus syndrome: Types of psychological development / N. Burlakova et al. *Abstract of the 25th European Congress of Psychiatry*. 2017. Vol. 41. Issue S1. P. S432.
- [4] Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом / Н. С. Бурлакова и др. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. Т. 10. № 2. С. 52-56. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-52-56>
- [5] Вильниц А. А., Иоэфович О. В., Харит С. М. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна. *Журнал Инфектологии*. 2014. Том 6. № 3. С. 92-96.
- [6] Effect of Increased Immunosuppression on Developmental Outcome of Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS) / W. G. Mitchell et al. *Journal of child neurology*. 2015. Vol. 30. Issue 8. P. 976-982. <https://doi.org/10.1177/0883073814549581>
- [7] Pranzatelli M. R., Tate E. D. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain & Development*. 2016. Vol. 38. Issue 5. P. 439-448. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.007>
- [8] Panayiotopoulos C. P., Engel J. Eyelid myoclonia with and without absences. *MedLink Neurology*. Retrieved 9 April 2019. https://www.medlink.com/article/eyelid_myoclonia_with_and_without_absences
- [9] Опсоклонус-миоклонус синдром у детей / Р. Ц. Бембева и др. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2007. Т. 107. № 2. С. 4-11.
- [10] Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Handbook of clinical neurology*. 2013. Vol. 112. P. 1209-1211. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00042-8>
- [11] Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma / P. Krug et al. *European journal of paediatric neurology*. 2010. Vol. 14. Issue 5. P. 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.005>
- [12] Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) / Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская, О. Б. Малевич, С. Р. Варфоломеева. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. Т. 1. № 1. С. 62-69.
- [13] Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус / Д.Ю. Качанов и др. *Онкопедиатрия*. 2016. Т. 3. № 3. С. 228-239. <https://doi.org/10.15690/onco.v3i3.1602>
- [14] Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). *Международный неврологический журнал*. 2011. № 8. С. 9-21.

- [15] Дворецкий Л. И. Паранеопластические синдромы. *Справочник поликлинического врача*. 2003. Т. 3. № 3. С. 3-7. URL : http://old.consilium-medicum.com/media/refer/03_03/3.shtml
- [16] Honnorat J., Antoine J. C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007. Vol. 2. P. 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-22>
- [17] Аркаиди Ж. Заболевания нервной системы у детей / под ред. А. А. Скоромца. М. : Издательство Панфилова, 2013. Т. 1. 596 с.
- [18] Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А., Ежикова В. В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журнал*. 2011. № 3. С. 82-90.
- [19] Мументалер М., Бассетти К., Дэтвайлер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. 3-е изд. М. : Медпресс-информ, 2012. 359 с.
- [20] Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review / N. E. Nour-Eldin et al. *Magnetic resonance imaging*. 2012. Vol. 30. Issue 7. P. 893-906. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.02.028>
- [21] Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life / A. Brunklaus, K. Pohl, S. M. Zuberi, C. de Sousa. *Pediatrics*. 2011. Vol. 128. Issue 2. P. e388-e394. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3114>
- [22] Ofatumumab for a rituximab-allergic child with chronic-relapsing paraneoplastic opsoclonus-myoclonus / M. R. Pranzatelli, E. D. Tate, S. Shenoy, A. L. Travelstead. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012. Vol. 58. Issue 6. P. 988-991. <https://doi.org/10.1002/xbc.23187>
- [23] Gorman M. P. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010. Vol. 22. Issue 6. P. 745-750. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833fde3f>
- [24] Hero B., Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013. Vol. 44. Issue 6. P. 324-329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358604>
- [25] Mueller W. P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatric Radiology*. 2013. Vol. 43. Issue 4. P. 418-427. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2512-1>
- [26] Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд / Т. В. Шаманская и др. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 1. С. 83-88. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88>
- [27] Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma/ L. Raffaghello, M. Conte, E. De Grandis, V. Pistoia. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009. Vol. 13. Issue 3. P. 219-223. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.04.012>
- [28] Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study) / G. Schleiermacher et al. *British Journal of Cancer*. 2011. Vol. 105. Issue 12. P. 1940-1948. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.472>
- [29] Роль скintiграфии с ¹²³I-металлоидбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4-й и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая / Т. В. Шаманская и др. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Т. 3. № 4. С. 91-95. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2016-3-4-91-95>
- [30] BAFF/APRIL system in pediatric OMS: relation to severity, neuroinflammation, and immunotherapy / M. R. Pranzatelli et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 806. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-10>
- [31] The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review / A. B. Rothenberg et al. *Pediatric Radiology*. 2009. Vol. 39. Issue 7. P. 723-726. <https://doi.org/10.1007/s00247-009-1282-x>
- [32] Liver transplantation as a potentially lifesaving measure in neuroblastoma stage 4S / T. Holsten et al. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2017. Vol. 34. Issue 1. P. 17-23. <https://doi.org/10.1080/0880018.2016.1266535>
- [33] Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg) Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg). Institut Curie. *ClinicalTrials.gov*. Retrieved 12 February 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868269>
- [34] Cyclophosphamide and Prednisone With or Without Immunoglobulin in Treating Abnormal Muscle Movement in Children With Neuroblastoma. Children's Oncology Group, & National Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov*. Retrieved 25 March 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00033293?cond=NCT00033293&draw=2&rank=1>
- [35] Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / J. L. Liang et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 1-44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6702a1>

- [36] De Grandis E. Pediatric Neuroblastoma-Associated Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome: Early Diagnosis. *Neuroblastoma. Pediatric Cancer* / ed. M. Hayat. Springer, Dordrecht, 2012. Vol. 1. P. 21-29. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2418-1_3
- [37] Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan / Y. Takama et al. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2016. Vol. 26. Issue 1. P. 54-59. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564714>
- [38] Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome / A. Brunklaus, K. Pohl, S. M. Zuberi, C. de Sousa. *Archives of disease in childhood*. 2012. Vol. 97. Issue 5. P. 461-463. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204792>
- [39] High ¹²³I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology / W. P. Fendler et al. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013. Vol. 40. Issue 11. P. 1701-1710. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2491-y>
- [40] Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А., Ежикова В. А. Синдром опсоклоноуса-миоклонуса. *Нервно-мышечные болезни*. 2013. № 3. С. 22-26.
- [41] Лебединская К. С., Лебединский В. В. Нарушения психического развития в детском и подростковом возрасте. 9 изд. М.: Академический проект, 2019. 303 с.
- [42] Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses / F. Ertle et al. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008. Vol. 50. Issue 3. P. 683-687. <https://doi.org/10.1002/pbc.21107>
- [43] Neuropsychological profile in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome presenting as neuroblastic tumours / J. Bravo et al. *Revista de neurologia*. 2016. Vol. 62. Issue 6. P. 249-257.
- [44] Effect of Increased Immunosuppression on Developmental Outcome of Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS) / W. G. Mitchell et al. *Journal of Child Neurology*. 2015. Vol. 30. Issue 8. P. 976-982. <https://doi.org/10.1177/0883073814549581>
- [45] Pranzatelli M. R., Tate E. D. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain & Development*. 2016. Vol. 38. Issue 5. P. 439-448. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.007>
- [46] Микадзе Ю. В. Нейропсихология детского возраста: учебное пособие. Санкт-Петербург: Питер, 2013. 288 с.
- [47] Заваденко Н. Н., Козлова Е. В. Дисфазия развития у детей: перспективы нейротрофической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 5-2. С. 43-47.
- [48] Савченко О. И., Федущка Г. М. Клінічні випадки рідких неврологічних захворювань, що мають у своїй основі імунологічні механізми. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 8. С. 122-123. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.8.94.2017.120707>
- [49] Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А. Краткая история изучения паранеопластического неврологического синдрома. *Российский онкологический журнал*. 2016. Т. 21. № 1-2. С. 105-109. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-1-105-109>
- [8] Panayiotopoulos, C. P., & Engel, J. (n.d.). *Eyelid myoclonia with and without absences*. MedLink Neurology. Retrieved April 9, 2019. https://www.medlink.com/article/eyelid_myoclonia_with_and_without_absences
- [9] Bembeeva, R. Ts., Petrukhin, A. S., Bologov, A. A., Baidun, L. V., Il'ina, E. S., Samoilo, M. V., Kolpakchi, L. M., Semakina, L. I., & Fedonyuk, I. D. (2007). Opsoklonus-mioklonus sindrom u detei [Opsoclonus-myoclonus syndrome in children]. *Zhurnal neuropatologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 107(2), 4-11. [in Russian].
- [10] Pike, M. (2013). Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Handbook of clinical neurology*, 112, 1209-1211. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00042-8>
- [11] Krug, P., Schleiermacher, G., Michon, J., Valteau-Couanet, D., Brisse, H., Peuchmaur, M., Sarnacki, S., Martelli, H., Desguerre, I., & Tardieu, M. (2010). Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *European journal of paediatric neurology*, 14(5), 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.005>
- [12] Kachanov, D. Yu., Shamanskaya, T. V., Malevich, O. B., & Varfolomeeva S.R. (2014). Sindrom opsooklonus-mioklonus i neuroblastoma (obzor literatury) [Opsoclonus-myoclonus syndrome and neuroblastoma (a review of literature)]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*, 1(1), 62-69. [in Russian].
- [13] Kachanov, D. Yu., Shamanskaya, T. V., Il'ina, E. S., Tereschenko, G. V., Likar, Y. N., Andreev, E. S., Malevich, O. B., Homiyakova, S. P., Shcherbakov, A. P., Roschin, V. Y., Konovalov, D. M., Olshanskaya, Y. V., Kazakova, A. N., Ostrovskaya, M. A., & Varfolomeeva, S. R. (2016). Osobennosti neirogennykh opukhlei u patientsov s sindromom opsooklonus-mioklonus [Sympathetic Nervous System Tumors in Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome]. *Onkopediatriya*, 3(3), 228-239. <https://doi.org/10.15690/onco.v3i3.1602> [in Russian].
- [14] Yevtushenko, S. K. (2011). Paraneoplasticheskie neurologicheskie sindromy (klinika, diagnostika i vozmozhnosti lecheniya) [Paraneoplastic neurologic syndromes (Clinical Picture, Diagnosis, Ways of Treatment)]. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*, (8), 9-21. [in Russian].
- [15] Dvoretiskii, L. I. (2003). Paraneoplasticheskie sindromy [Paraneoplastic syndromes]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 3(3), 3-7. URL: http://old.consilium-medicum.com/media/refer/03_03/3.shtml [in Russian].
- [16] Honnorat, J., & Antoine, J. -C. (2007). Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, Article 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-22>
- [17] Arkaidi, Zh. (2013). In A. A. Skoromets (Ed.), *Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei* [Diseases of the nervous system in children] (Vol. 1). Izdatel'stvo Panfilova. [in Russian].
- [18] Shnayder, N. A., Dykhno, Yu. A., & Ezzhikova, V. V. (2011). Klinicheskaya geterogennost' paraneoplasticheskogo neurologicheskogo sindroma [Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (3), 82-90. [in Russian].
- [19] Mumentaler, M., Bassetti, K., & Detweiler, K. (2012). *Differential'nyi diagnost v neurologii* [Differential diagnosis in neurology] (3rd ed.). Medpress-inform. [in Russian].
- [20] Nour-Eldin, N. E., Abdelmonem, O., Tawfik, A. M., Naguib, N. N., Klingebiel, T., Rolle, U., Schwabe, D., Harth, M., Eltoukhy, M. M., & Vogl, T. J. (2012). Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review. *Magnetic resonance imaging*, 30(7), 893-906. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.02.028>
- [21] Brunklaus, A., Pohl, K., Zuberi, S. M., & de Sousa, C. (2011). Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics*, 128(2), Article e388-e394. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3114>
- [22] Pranzatelli, M. R., Tate, E. D., Shenoy, S., & Travelstead, A. L. (2012). Ofatumumab for a rituximab-allergic child with chronic-relapsing paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Pediatric Blood & Cancer*, 58(6), 988-991. <https://doi.org/10.1002/pbc.23187>
- [23] Gorman, M. P. (2010). Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*, 22(6), 745-750. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833fde3f>
- [24] Hero, B., & Schleiermacher, G. (2013). Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*, 44(6), 324-329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358604>
- [25] Mueller, W. P., Coppenrath, E., & Pfluger, T. (2013). Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 43(4), 418-427. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2512-1>
- [26] Tereshchenko, G. V., Likar, Yu. N., Muftakhova, G. M., Talypov, S. R., & Varfolomeeva, S. R. (2017). Geterogennost' 4S stadii neuroblastomy: mul'tidisciplinarnyi vzglyad [Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*, 4(1), 83-88. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88> [in Russian].
- [27] Raffaghello, L., Conte, M., De Grandis, E., & Pistoia, V. (2009). Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13(3), 219-223. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.04.012>

- [28] Schliermacher, G., Michon, J., Ribeiro, A., Pierron, G., Mosseri, V., Rubie, H., Munzer, C., Bénard, J., Auger, N., Combaret, V., Janoueix-Lerosey, I., Pearson, A., Tweddle, D. A., Bown, N., Gerrard, M., Wheeler, K., Noguera, R., Villamon, E., Cañete, A., Castel, V., ... Couturier, J. (2011). Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEL collaborative study). *British Journal of Cancer*, 105(12), 1940-1948. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.472>
- [29] Shamanskaya, T. V., Kachanov, D. Yu., Likar, Yu. N., Shcherbakov, A. P., & Varfolomeeva, S. R. (2016). Rol' stintigrafii s ¹²³I-metaiodobenzilguanidinom v differentsialnoi diagnostike 4-i i 4S stadii neuroblastomy: opisaniye klinicheskogo sluchaya [The role of scintigraphy with ¹²³I meta-iodobenzylguanidine in the differential diagnosis of 4 and 4S neuroblastoma stage: description of a clinical case]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*, 3(4), 91-95. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2016-3-4-91-95> [in Russian].
- [30] Pranzatelli, M. R., Tate, E. D., McGee, N. R., Travelstead, A. L., Colliver, J. A., Ness, J. M., & Ransohoff, R. M. (2013). BAFF/APRIL system in pediatric OMS: relation to severity, neuroinflammation, and immunotherapy. *Journal of Neuroinflammation*, 10, Article 806. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-10>
- [31] Rothenberg, A. B., Berdon, W. E., D'Angio, G. J., Yamashiro, D. J., & Cowles, R. A. (2009). The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. *Pediatric Radiology*, 39(7), 723-726. <https://doi.org/10.1007/s00247-009-1282-x>
- [32] Holsten, T., Schuster, T., Grabhorn, E., Hero, B., & Frühwald, M. C. (2017). Liver transplantation as a potentially lifesaving measure in neuroblastoma stage 4S. *Pediatric Hematology and Oncology*, 34(1), 17-23. <https://doi.org/10.1080/08880018.2016.1266535>
- [33] Institut Curie. (n.d.). *Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg) Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg)*. ClinicalTrials.gov. Retrieved February 12, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868269>
- [34] Children's Oncology Group, & National Cancer Institute. (n.d.). *Cyclophosphamide and Prednisone With or Without Immunoglobulin in Treating Abnormal Muscle Movement in Children With Neuroblastoma*. ClinicalTrials.gov. Retrieved March 25, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00033293?cond=NCT00033293&draw=2&rank=1>
- [35] Liang, J. L., Tiwari, T., Moro, P., Messonnier, N. E., Reingold, A., Sawyer, M., & Clark, T. A. (2018). Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 67(2), 1-44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6702a1>
- [36] De Grandis, E. (2012). Pediatric Neuroblastoma-Associated Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome: Early Diagnosis. In M. Hayat (Ed.), *Neuroblastoma. Pediatric Cancer* (Vol. 1, pp. 21-29). Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2418-1_3
- [37] Takama, Y., Yoneda, A., Nakamura, T., Nakaoka, T., Higashio, A., Santo, K., Kuki, I., Kawawaki, H., Tomiwa, K., & Hara, J. (2016). Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan. *European Journal of Pediatric Surgery*, 26(1), 54-59. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564714>
- [38] Brunklaus, A., Pohl, K., Zuberi, S. M., & de Sousa, C. (2012). Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Archives of disease in childhood*, 97(5), 461-463. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204792>
- [39] Fendler, W. P., Melzer, H. I., Walz, C., von Schweinitz, D., Copenrath, E., Schmid, I., Bartenstein, P., & Pfluger, T. (2013). High ¹²³I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(11), 1701-1710. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2491-y>
- [40] Shnayder, N. A., Kantimirova, E. A., & Ezhikova, V. A. (2013). Sindrom opsoklonusa-mioklonusa [Opsoclonus-myoclonus syndrome]. *Nervno-myshechnye bolezni*, (3), 22-26. [in Russian].
- [41] Lebedinskaya, K. S. & Lebedinskii, V. V. (2019). *Narusheniya psikhicheskogo razvitiya v detskom i podrostkovom vozraste [Mental development disorders in childhood and adolescence]* (9th ed.). Akademicheskii proekt. [in Russian].
- [42] Ertle, F., Behnisch, W., Al Mulla, N. A., Bessisso, M., Rating, D., Mechttersheimer, G., Hero, B., & Kulozik, A. E. (2008). Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(3), 683-687. <https://doi.org/10.1002/pbc.21107>
- [43] Bravo, J., López-Almaraz, R., Mateos, M., Díaz, L., & Hernández-Expósito, S. (2016). Neuropsychological profile in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome presenting as neuroblastic tumours. *Revista de neurologia*, 62(6), 249-257.
- [44] Mitchell, W. G., Wooten, A. A., O'Neil, S. H., Rodriguez, J. G., Cruz, R. E., & Wittern, R. (2015). Effect of Increased Immunosuppression on Developmental Outcome of Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS). *Journal of Child Neurology*, 30(8), 976-982. <https://doi.org/10.1177/0883073814549581>
- [45] Pranzatelli, M. R., & Tate, E. D. (2016). Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain & Development*, 38(5), 439-448. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.007>
- [46] Mikadze, Yu. V. (2013). *Neiropsikhologiya detskogo vozrasta [Pediatric Neuropsychology]*. Piter. [in Russian].
- [47] Zavadenko, N. N. & Kozlova, E. V. (2013). Disfaziya razvitiya u detei: perspektivy neurotroficheskoi terapii [Developmental dysphasia in children: perspectives of neurotrophic therapy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 113(5-2), 43-47. [in Russian].
- [48] Savchenko, O. I., & Fedushka, H. M. (2017). Klinichni vypadky ridkykh nevrolohichnykh zakhvoriuvan, shcho maiut u svoii osnovi imunolohichni mekhanizmy [Clinical cases of rare neurological diseases with underlying immunological mechanisms]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, (8), 122-123. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.8.94.2017.120707> [in Ukrainian].
- [49] Shnayder, N. A. & Dykhno, Yu. A. (2016). Kratkaya istoriya izucheniya paraneoplasticheskogo nevrolohicheskogo sindroma [Short history of the study of paraneoplastic neurological syndrome]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 21(1-2), 105-109. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-1-105-109> [in Russian].

Fatal cerebral and cardiac infarction due to embolism of a mobile thrombus from aorta sinotubular junction atheroma in a 40-year-old female

V. Kavalerychuk^{1,A-F}, M. Kolesnyk^{2,A,C-F}, M. Woehlke^{4,B}, A. Staudt^{1,B},
A. Hagendorff^{3,C,E}

¹Helios Kliniken Schwerin, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Schwerin, Germany, ²Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Leipzig, Germany, ⁴Helios Kliniken Schwerin, Institut für Pathologie, Schwerin, Germany

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

Strokes in young adults present a challenging problem in terms of care and social impact. Most of cases in this cohort are classified as strokes of uncertain etiology. Application of multimodality diagnostic approach could help in the estimation of risk factors and underlying mechanisms. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction is a rare manifestation, especially in young individuals. Large artery atherosclerosis should be excluded as a potential cause. Transesophageal echocardiography plays an important role in the diagnostic algorithm.

The current article presents a clinical case of a fatal acute cardio-cerebral infarction in a 40-year old female without previous cardiovascular diseases and negative family history. Transesophageal echocardiography identified a large mobile thrombus at the sinotubular junction of ascending aorta. Transthoracic echocardiography revealed regional akinesia of the inferior wall, despite normal electrocardiogram. The autopsy findings confirmed co-occurrence of thromboembolic stroke in the right middle cerebral artery area and left ventricular inferior myocardial infarction due to thrombosis of the right coronary artery. This case documents an exceedingly rare phenomenon in this cohort of a cardio-cerebral thromboembolism due to single atherosclerotic plaque destabilization.

Key words:
sinotubular junction atheroma, mobile thrombus, cerebral infarction, myocardial infarction, young age.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (4), 583-586

*E-mail:
zsmumk@gmail.com

Фатальний інфаркт мозку та міокарда внаслідок емболії мобільного тромбу з атероми синотубулярного з'єднання аорти в 40-річній жінки

В. Кавалерчик, М. Колесник, М. Вольке, А. Штаудт, А. Гагендорф

Інсульту в молодому віці – складна проблема з точки зору тактики ведення пацієнтів і соціальних наслідків. Більшість випадків у цій групі класифікуються як інсульту з невизначеною етіологією. Застосування мультимодального діагностичного підходу може допомогти в оцінюванні факторів ризику та основних механізмів. Поєднання інсульту з гострим інфарктом міокарда в молодому віці виявляють украй рідко. Атеросклероз великих артерій повинен бути виключений як потенційна причина розвитку цього стану. Черезстравохідна ехокардіографія відіграє важливу роль у діагностичному алгоритмі.

У цій статті представлений клінічний випадок фатального поєднання гострого інсульту та інфаркту міокарда в 40-річній жінки без попередніх клінічних проявів серцево-судинних захворювань та обтяжливого сімейного анамнезу. Під час черезстравохідної ехокардіографії виявили великий рухливий тромб в області синотубулярного з'єднання висхідної аорти. За допомогою трансторакальної ехокардіографії виявили акінезію нижньої стінки лівого шлуночка, незважаючи на відсутність змін на електрокардіограмі. Результати аутопсії підтвердили одночасний розвиток тромбоемболічного інсульту в басейні правої середньої мозкової артерії та інфаркту міокарда нижньої стінки лівого шлуночка внаслідок тромбозу правої коронарної артерії. Цей випадок документує надзвичайно рідкісний для цієї вікової категорії фатальний епізод кардіо-церебральної тромбоемболії внаслідок дестабілізації однієї атеросклеротичної бляшки.

Ключові слова:
атерома синотубулярного з'єднання, мобільний тромб, інфаркт мозку, інфаркт міокарда, молодий вік.

Зaporozhskyi medycynskyi zhurnal.
2020. T. 22, № 4(121).
С. 583-586

Фатальный инфаркт мозга и миокарда в результате эмболии мобильного тромба из атеромы синотубулярного соединения аорты у 40-летней женщины

В. Кавалерчик, М. Колесник, М. Вельке, А. Штаудт, А. Хагендорф

Инсульты в молодом возрасте представляют собой сложную проблему с точки зрения тактики ведения пациентов и социальных последствий. Большинство случаев в этой группе классифицируются как инсульты с неопределенной этиологией. Применение мультимодального диагностического подхода может помочь в оценке факторов риска и основных механизмов. Сочетание инсульта с острым инфарктом миокарда в молодом возрасте встречается крайне редко. Атеросклероз крупных артерий должен быть исключен как потенциальная причина развития этого состояния. Чреспищеводная эхокардиография играет важную роль в диагностическом алгоритме.

В данной статье представлен клинический случай фатального сочетания острого инсульта и инфаркта миокарда у 40-летней женщины без предшествующих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и отягощенного семейного анамнеза. При проведении чреспищеводной эхокардиографии был обнаружен большой подвижный тромб

Ключевые слова:
атерома синотубулярного соединения, мобільний тромб, інфаркт мозгу, інфаркт міокарда, молодий вік.

Зaporozhskyi medycynskyi zhurnal.
2020. T. 22, № 4(121).
С. 583-586

в области синотубулярного соединения восходящей аорты. С помощью трансторакальной эхокардиографии выявлена акинезия нижней стенки левого желудочка, несмотря на отсутствие изменений на электрокардиограмме. Результаты аутопсии подтвердили одновременное развитие тромбоэмболического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии и инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка вследствие тромбоза правой коронарной артерии. Этот случай документирует чрезвычайно редкий для данной возрастной категории фатальный эпизод кардио-церебральной тромбоэмболии вследствие дестабилизации одной атеросклеротической бляшки.

Strokes in young adults comprise 10–15 % of all cerebral infarctions [1]. Most of events are classified as strokes of undetermined etiology. Some studies demonstrated that large artery atherosclerosis is the cause in 4–21 % of patients in this cohort [2]. Nevertheless, it often remains underdiagnosed due to “silent” course of atherosclerotic vascular disease. Application of multimodality diagnostic techniques may result in fewer patients being classified as uncertain etiology. Here we present a clinical case of fatal stroke in a young female without previous cardiovascular history.

Clinical case

An unconscious 40-year-old female was admitted to the hospital with clinics of left-sided hemiparesis. She had not previous known cardiovascular diseases and her family history was negative as well. The preliminary diagnosis of “right middle cerebral artery stroke” was estimated and the patient was hospitalized to the stroke unit. The computer tomography confirmed a large thrombus formation in the proximal right middle cerebral artery (rMCA), which was partially removed by thrombectomy and thrombus aspiration (*Fig. 1*). Laboratory findings presented increased C-reactive protein and high sensitive troponin T. Tests for thrombophilia were negative. Electrocardiogram showed sinus tachycardia and complete right bundle branch block. Transthoracic echocardiography illustrated mild reduced left ventricular function with regional akinesia of the inferior wall. No relevant valvular heart disease was present. Transesophageal echocardiography (TEE) found a large mobile thrombotic formation at the sinotubular junction (STJ) of the right aortic sinus (*Fig. 2,3; Supplementary video 1, 2 online*). The echo contrast study revealed no intracardiac shunt, no signs of endocarditis and no thrombus in the left atrial appendage documented by TEE (*Fig. 4*). Additionally, bronchopneumonia was documented by clinical and radiological findings.

Decompressive craniotomy with duraplasty was performed due to refractory intracranial hypertension. Despite therapy, the patient died 6 days after admission. The pathological findings included a recent thromboembolic stroke in the area of rMCA sized 60 x 50 x 50 mm and residual 5-mm thrombus in the rMCA. Significant leftwards displacement of the midline structures was observed with signs of severe cerebral edema (*Fig. 5*). Autopsy showed only mild sclerosis of the aorta and the supraaortic branches as well as mild coronary atherosclerosis. There was a distinct endothelial lesion in the middle of a circular 10-mm atheroma at the STJ of the right aortic sinus with a residual adhesive 3-mm thrombus (*Fig. 6,7*). A 17-mm long adherent thrombus was found at the ostium of the right coronary artery with findings of a recent inferior myocardial infarction sized 70 x 50 mm (*Fig. 8*). In addition, a purulent absceding bronchopneumonia due to gram-positive cocci was documented.

Discussion

As many as 1 out of every 6 strokes occurs in a young adult [3]. Age below 45 is the mostly used criteria for young stroke. The vast majority of events in this cohort are classified as strokes of undetermined etiology. However, application of multimodality diagnostic approach could estimate the underlying cause in most of cases. The FUTURE study analyzed the risk factors of cerebral infarction in young individuals [4]. According to their findings, patients aged ≥ 35 years were more likely to have large artery atherosclerotic disease than patients below 35 years (11.6 % vs. 2.9 %, $P < 0.05$). TEE plays an important role in patients with stroke of uncertain etiology. It can reveal atherosclerotic plaques in the aortic arch, which often protrude into the lumen and have mobile components in a high percentage of cases. Aortic arch atheroma can be seen in some young adults but its incidence and severity increase with age. The SPARC study analyzed a random sample of 581 people over age of 44 years [5]. All participants had TEE, and atheroma was identified in 51.3 % of patients, been characterized as severe atheroma in 7.6 %. The vulnerable atherosclerotic plaque was defined as having thickness ≥ 4 mm, ulcerated, or with mobile component. Several autopsy series and retrospective studies of cases and controls have shown an association between aortic arch atheroma and arterial embolism, which was later confirmed by prospectively designed studies [6]. The presence of mobile thrombus at the STJ was identified as a cause of stroke in the current case. It's worth mentioning, that STJ is a vulnerable hemodynamic area, where maximum blood flow rate is observed [7].

Another important feature of the current case is the myocardial involvement. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction is a great management challenge for physicians. The incidence is currently unknown due to the rarity of this co-occurrence. There is no clinical trial or a consensus guideline for the management of such patients. The presence of myocardial infarction is a relative contraindication for use of recombinant tissue plasminogen activator in stroke patients, however, it is not evidence-based. The main concerns about giving thrombolytics to these patients are the potential myocardial wall rupture, postmyocardial infarction pericarditis that may become hemorrhagic, and embolization of possible left ventricular thrombi due to lysis [8]. Mechanical thrombectomy is an alternative technique which can be considered for these patients, as it was chosen in the current clinical case.

Conclusions

To sum up, the present clinical case documents an episode of fatal simultaneous cardio-cerebral embolism of a thrombus inserted at the sinotubular junction of aorta in a 40-year old apparently healthy female. The rupture of



Fig. 1. Three-dimensional reconstruction of the cerebrovascular system by computer tomography showing the occlusion (↓) of the right middle cerebral artery.

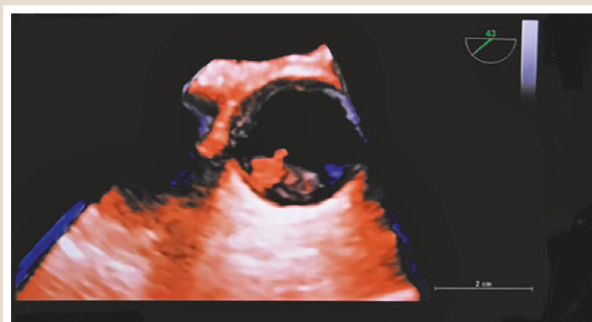


Fig. 2. Three-dimensional transesophageal echocardiography demonstrates short-axis view of ascending aorta with mobile thrombotic formation (18 x 19 mm) attached to the sinotubular junction of the right aortic sinus. Watch additional supplementary video file 1 online (<https://youtu.be/MTqoHkU5uKE>).

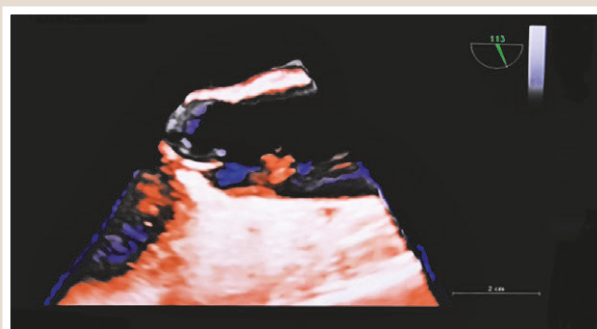


Fig. 3. Three-dimensional transesophageal echocardiography demonstrates long-axis view of ascending aorta with mobile thrombotic formation (18 x 19 mm) attached to the sinotubular junction of the right aortic sinus. Watch additional supplementary video file 2 online (<https://youtu.be/XCJflqs7Ew>).

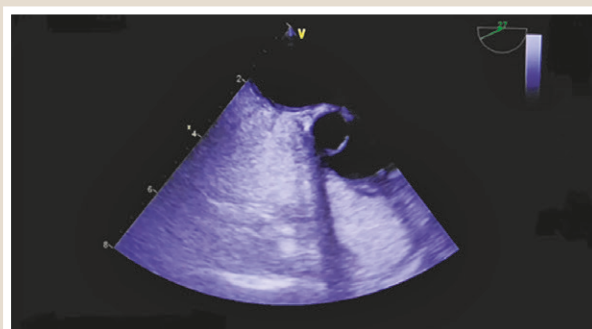


Fig. 4. Transesophageal echocardiography contrast study with agitated saline (bubble study), showing an intact interatrial septum without any shunts.

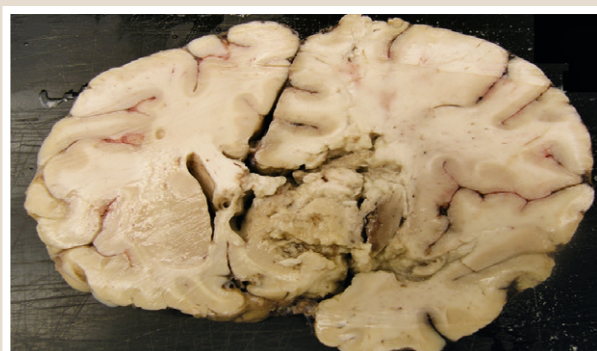


Fig. 5. Autopsy findings of extended right-lobe median cerebral infarction with central displacement.

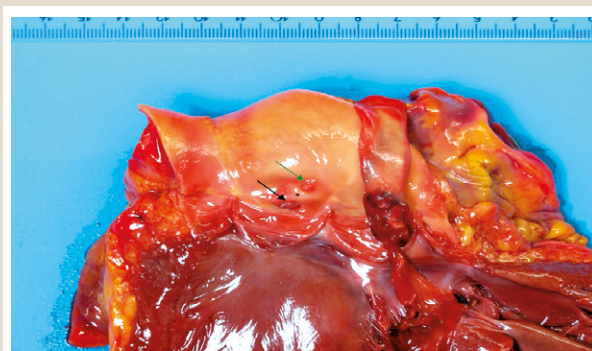


Fig. 6. Autopsy findings of ascending aorta with aortic valve. Thrombus (→) on atheroma (*) near the ostium of right coronary artery (→).

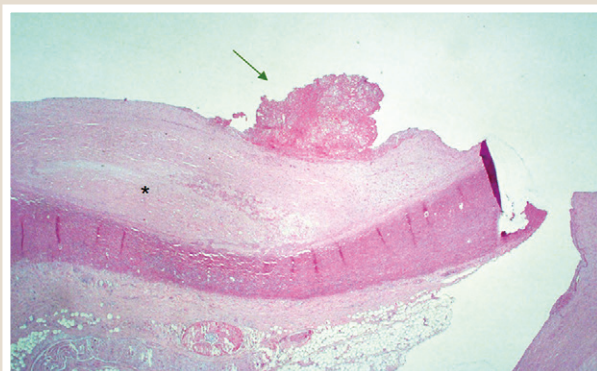


Fig. 7. Histological appearance of a residual thrombus (→) on atheroma (*) at the sinotubular junction of ascending aorta. Hematoxylin and eosin staining, original magnification x40.

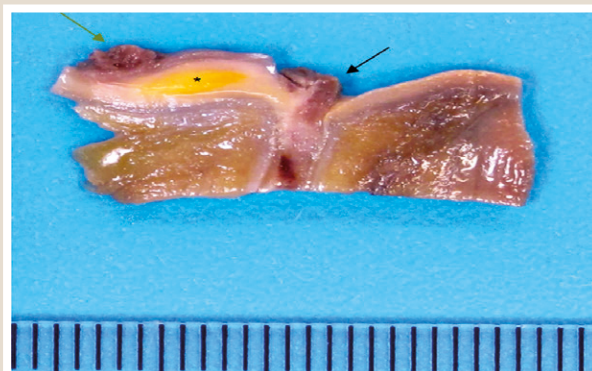


Fig. 8. Autopsy findings of thrombus (→) on atheroma (*) and the right coronary artery (→) in longitudinal section.

a single atherosclerotic plaque led to dramatic course of disease in a young woman without risk factors and negative previous cardiovascular history.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 13.03.2020

Information about authors:

Vladislav Kavalerchuk, Helios Kliniken Schwerin, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Schwerin, Germany; senior physician. ORCID ID: [0000-0001-7450-8593](https://orcid.org/0000-0001-7450-8593)

Mykhailo Kolesnyk, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Michael Woehlke, MD, Helios Kliniken Schwerin, Institut für Pathologie, Schwerin, Germany; senior physician.

Alexander Staudt, Professor, MD., Helios Kliniken Schwerin, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Schwerin, Germany; chief doctor.

Andreas Hagendorff, Professor, MD., Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Leipzig, Germany; senior physician.

ORCID ID: [0000-0001-6288-7565](https://orcid.org/0000-0001-6288-7565)

Відомості про авторів:

Владислав Кавалерчук, клініка Helios Schwerin, клініка кардіології та ангіології, м. Шверін, ФРН, старший лікар.

Колесник Михайло Юрійович, д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету, Україна. Міхаель Вольке, доктор медицини, клініка Helios Schwerin, інститут патології, м. Шверін, ФРН, старший лікар.

Александр Штаудт, професор, доктор медицини, клініка Helios Schwerin, клініка кардіології та ангіології, м. Шверін, ФРН, головний лікар.

Андреас Гагендорфф, професор, доктор медицини, Університетська клініка Лейпцига, клініка та поліклініка кардіології, м. Лейпциг, ФРН, старший лікар.

Сведения об авторах:

Владислав Кавалерчук, клиника Helios Schwerin, клиника кардиологии и ангиологии, г. Шверин, ФРГ, старший доктор.

Колесник Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михаэль Вельке, доктор медицины, клиника Helios Schwerin, институт патологии, г. Шверин, ФРГ, старший доктор.

Александр Штаудт, профессор, доктор медицины, клиника Helios Schwerin, клиника кардиологии и ангиологии, г. Шверин, ФРГ, главный врач.

Андреас Хагендорфф, профессор, доктор медицины, Университетская клиника Лейпцига, клиника и поликлиника кардиологии, г. Лейпциг, ФРГ, старший врач.

References

- [1] Smajlović, D. (2015). Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 11, 157-164. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S53203>
- [2] Varona, J. F., Guerra, J. M., Bermejo, F., Molina, J. A., & Gomez de la Cámara, A. (2007). Causes of Ischemic Stroke in Young Adults, and Evolution of the Etiological Diagnosis over the Long Term. *European Neurology*, 57(4), 212-218. <https://doi.org/10.1159/000099161>
- [3] Stack, C. A., & Cole, J. W. (2018). Ischemic stroke in young adults. *Current Opinion in Cardiology*, 33(6), 594-604. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000564>

- [4] van Alebeek, M. E., Arntz, R. M., Ekker, M. S., Synhaeve, N. E., Maa-ijwee, N. A., Schoonderwaldt, H., van der Vlugt, M. J., van Dijk, E. J., Rutten-Jacobs, L. C., & de Leeuw, F. -E. (2017). Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(9), 1631-1641. <https://doi.org/10.1177/0271678x17707138>
- [5] Agmon, Y., Khandheria, B. K., Meissner, I., Schwartz, G. L., Peterson, T. M., O'Fallon, W. M., Whisnant, J. P., Wiebers, D. O., & Seward, J. B. (2002). Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population. *The American Journal of Cardiology*, 89(3), 262-267. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02225-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02225-1)
- [6] Pujadas Capmany, R., Oliveras Ibanez, M., & Jane Piquer, X. (2010). Complex Atheromatosis of the Aortic Arch in Cerebral Infarction. *Current Cardiology Reviews*, 6(3), 184-193. <https://doi.org/10.2174/157340310791658712>
- [7] Numata, S., Itatani, K., Kanda, K., Doi, K., Yamazaki, S., Morimoto, K., Manabe, K., Ikemoto, K., & Yaku, H. (2016). Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(6), 1578-1585. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv459>
- [8] Fugate, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist*, 5(3), 110-121. <https://doi.org/10.1177/1941874415578532>