



**Scientific Medical Journal**  
Established in September 1999

Издаётся с сентября 1999 года.  
Периодичность выхода – 1 раз в два месяца

**2016, №6 (99)**  
**(ноябрь-декабрь)**

**Editorial Board**

Editor-in-Chief – **Yu.M. Kolesnik**  
Deputy Editor-in-Chief – **V.A. Vizir**  
Executive secretary – **V.V. Syvolap**  
**A.V. Abramov, N.A. Voloshin, Yu. Ya. Krut,**  
**I.A. Mazur, S.N. Nedelskaya, A.S. Nikonenko,**  
**A.I. Panasenko, V.N. Klimentko,**  
**S.I. Kovalenko, V.A. Tumanskiy**

**Scientific Editorial Board**

**M.N. Alekhin** (Moscow, Russia)  
**Ryszard Andrzejak** (Wroclaw, Poland)  
**M.A. Andreychin** (Ternopol, Ukraine)  
**O.Ya. Babak** (Kharkov, Ukraine)  
**V.I. Bachurin** (Zaporozhye, Ukraine)  
**L.N. Boyarskaya** (Zaporozhye, Ukraine)  
**M.N. Dolzhenko** (Kiev, Ukraine)  
**Yu.I. Feshchenko** (Kiev, Ukraine)  
**Henriette Farkas** (Budapest, Hungary)  
**V.V. Gladyshev** (Zaporozhye, Ukraine)  
**M.L. Golovakha** (Zaporozhye, Ukraine)  
**N.G. Zavgorodnyaya** (Zaporozhye, Ukraine)  
**V.N. Zaporozhan** (Odessa, Ukraine)  
**Lucjusz Zaprutko** (Poznan, Poland)  
**A.G. Kaplaushenko** (Zaporozhye, Ukraine)  
**V.N. Kovalenko** (Kiev, Ukraine)  
**A.A. Kozelkin** (Zaporozhye, Ukraine)  
**N.A. Korzh** (Kharkov, Ukraine)  
**O.V. Korkushko** (Kiev, Ukraine)  
**O.V. Kraydashenko** (Zaporozhye, Ukraine)  
**G.A. Lezhenko** (Zaporozhye, Ukraine)  
**V.N. Lisovoy** (Kharkov, Ukraine)  
**Krzysztof Narkiewicz** (Gdansk, Poland)  
**V.Z. Netyazhenko** (Kiev, Ukraine)  
**Peter M. Nilsson** (Malmo, Sweden)  
**Gennaro Pagano** (Naple, Italy)  
**O.P. Pakholchuk** (Zaporozhye, Ukraine)  
**T.A. Pertseva** (Dnepropetrovsk, Ukraine)  
**A.S. Svintsytsky** (Kiev, Ukraine)  
**V.D. Syvolap** (Zaporozhye, Ukraine)  
**Swapandeep Singh Chimni** (Amritsar, India)  
**A.S. Shalmin** (Zaporozhye, Ukraine)  
**A.V. Voznyj** (Zaporozhye, Ukraine)  
**Margus Viigimaa** (Tallinn, Estonia)  
**A.V. Yagenskiy** (Lutsk, Ukraine)  
**Mariusz Zimmer** (Wroclaw, Poland)  
**Marek Ziętek** (Wroclaw, Poland)

Submit papers are peer-reviewed

Journal of «Запорожский медицинский журнал»  
<http://zmj.zsmu.edu.ua>  
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhia,  
69035, UKRAINE  
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34  
[med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор – проф. **Ю.М. КОЛЕСНИК**,  
Зам. гл. редактора – проф. **В.А. ВИЗИР**  
Ответственный секретарь – проф. **В.В. СЫВОЛАП**  
проф. **А.В. АБРАМОВ**, проф. **Н.А. ВОЛОШИН**,  
проф. **Ю.Я. КРУТЬ**, проф. **И.А. МАЗУР**, проф. **С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ**,  
акад. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, проф. **А.С. НИКОНЕНКО**,  
проф. **А.И. ПАНАСЕНКО**, проф. **В.Н. КЛИМЕНКО**,  
проф. **С.И. КОВАЛЕНКО**, проф. **В.А. ТУМАНСКИЙ**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

проф. **М.Н. АЛЁХИН** (Москва, Россия), проф. **Рышард АНДЖЕЯК** (Вроцлав, Польша),  
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь),  
проф. **О.Я. БАБАК** (Харьков), проф. **В.И. БАЧУРИН** (Запорожье),  
проф. **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье), проф. **Маргус ВИИГИМАА** (Таллинн, Эстония),  
д-р мед. н. **А.В. ВОЗНЫЙ** (Запорожье), проф. **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),  
проф. **М.Л. ГОЛОВАХА** (Запорожье), проф. **М.Н. ДОЛЖЕНКО** (Киев),  
проф. **Н.Г. ЗАВГОРОДНЯЯ** (Запорожье),  
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),  
проф. **Луциуш ЗАПРУТКО** (Познань, Польша), проф. **Марек ЗЕНТЕК** (Вроцлав, Польша),  
д-р фарм. н. **А.Г. КАПЛАУШЕНКО** (Запорожье),  
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),  
проф. **А.А. КОЗЁЛКИН** (Запорожье), проф. **Н.А. КОРЖ** (Харьков),  
чл.-корр. НАН, акад. НАМН Украины **О.В. КОРКУШКО** (Киев),  
проф. **О.В. КРАЙДАШЕНКО** (Запорожье), проф. **Г.А. ЛЕЖЕНКО** (Запорожье),  
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЛИСОВОЙ** (Харьков),  
проф. **Кшиштоф НАРКЕВИЧ** (Гданск, Польша),  
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.З. НЕТЯЖЕНКО** (Киев),  
проф. **Петер НИЛЬССОН** (Мальме, Швеция),  
проф. **Дженнаро ПАГАНО** (Неаполь, Италия), доц. **О.П. ПАХОЛЬЧУК** (Запорожье),  
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Т.А. ПЕРЦЕВА** (Днепропетровск),  
проф. **А.С. СВИНЦИЦКИЙ** (Киев), проф. **В.Д. СЫВОЛАП** (Запорожье),  
акад. НАМН Украины, проф. **Ю.И. ФЕЩЕНКО** (Киев),  
проф. **Генриетта ФАРКАШ** (Будапешт, Венгрия),  
проф. **Свапандип Сингх Чимни**, (Амритсар, Индия),  
проф. **Мариуш ЦИММЕР** (Вроцлав, Польша),  
проф. **А.С. ШАЛЬМИН** (Запорожье), проф. **А.В. ЯГЕНСКИЙ** (Луцк)

**РЕДАКЦИЯ:**

Начальник редакционно-издательского отдела **В.Н. Миклашевский**  
Литературный редактор **И.И. Гаркавецца** Технический редактор **Ю.В. Полупан**

Свидетельство о регистрации **КВ №20603-10403ПР от 27.02.2014 г.** Подписной индекс – **90253**

**АТТЕСТОВАН** как научное профессиональное издание Украины,

в котором могут публиковаться результаты диссертационных работ на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук в области медицинских (приказ Министерства образования и науки Украины № 1081 от 29.09.2014 г.) и фармацевтических наук (приказ Министерства образования и науки Украины № 1279 от 06.11.2014 г.).

**Адрес редакции и издателя:** Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,

тел./факс: (061) 233-02-34, e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)

Веб-сайт журнала: <http://zmj.zsmu.edu.ua>

Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons

Редакция может публиковать материалы, не разделяя мнение автора.

**Рекомендован к печати** Учёным советом ЗГМУ, протокол № 5 от 22.11.2016 г.

Подписан в печать 30.11.2016 г.

Формат 60x84/8.

Бумага мелованная, бескислотная

Усл. печат. л. 6.

Тираж 200 экз. Зак. № 11/16

Отпечатано в типографии ООО «Х-ПРЕСС»

69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18

тел. (061) 220-42-29

Свидетельство о госрегистрации

АОО №198468 от 01.07.1999 г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2016

## Оригинальные исследования

## Original research

- Лобач Л. Є., Досенко В. Є., Долженко М. М.**  
Варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику
- Гарміш О. О., Левченко В. Г., Мітченко О. І.**  
Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE
- Деніна Р. В.**  
Прогнозування ризику при гострому коронарному синдромі залежно від типів реваскуляризації міокарда
- Візір В. А., Садомов А. С., Насоненко О. В.**  
Вікові особливості деформації міокарда та жорсткості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою
- Жеманюк С. П.**  
Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту
- Токаренко О. І., Андреева Я. О.**  
Особливості добових коливань артеріального тиску в пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну та ожирінням
- Бідзіля П. П.**  
Ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності з надлишковою масою тіла та ожирінням з урахуванням рівнів загального холестерину та тригліцеридів
- Федоров С. В., Козлова І. В., Гаморак Г. П., Геращенко А. С.**  
Ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу: особливості впливу івабрадину в умовах експерименту
- Хухліна О. С., Смандич В. С.**  
Стан інсулінорезистентності, інтенсивність ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння в динаміці лікування L-карнітином і L-глутатіоном
- Шелестова Л. П., Аллахвердієв Р. С., Сюсюка В. Г.**  
Комплексна прегравідарна підготовка жінок із дефіцитом маси тіла
- Сміян О. І., Дмитрова Є. В., Сміянов В. А., Мошчич О. П., Висоцький І. Ю.**  
Показники цитологічного складу носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції
- Ріга О. О., Марстон Джоан, Пеньков А. Ю.**  
Перший досвід виїзних педіатричних паліативних бригад в Україні
- Спахі О. В., Пахольчук О. П.**  
Динаміка зміни рівнів цитокінів при комплексному лікуванні інфікованих і гнійних ран у дітей
- 4 Lobach L. Ye., Dosenko V. Ye., Dolzhenko M. M.**  
Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors
- 12 Garmish O. O., Levchenko V. G., Mitchenko O. I.**  
Clinical and demographic features of cardio-vascular risk in female with rheumatoid arthritis according to mSCORE analysis results
- 17 Denina R. V.**  
Risk prediction in acute coronary syndrome depending on the types of myocard revascularization
- 21 Vizir V. A., Sodomov A. S., Nasonenko O. V.**  
Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males
- 25 Zhemanyuk S. P.**  
Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke
- 30 Tokarenko O. I., Andreeva Ya. O.**  
Features of daily blood pressure fluctuations in patients with obstructive sleep apnea syndrome and obesity
- 34 Bidzilya P. P.**  
Myocardial remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity taking into account the levels of total cholesterol and triglycerides
- 39 Fedorov S. V., Kozlova I. V., Gamorak G. P., Geraschenko A. S.**  
The myocardial remodeling at ischemic chronic heart failure: the features of Ivabradine influence in experimental model
- 44 Khuhlina O. S., Smandych V. S.**  
State insulin resistance, the intensity of endogenous intoxication in patients with chronic pancreatitis against obesity treatment in the dynamics of L-carnitine and L-glutathione
- 51 Shelestova L. P., Allahverdiev R. S., Syusyuka V. G.**  
Complex pregravid preparation for women with deficiency of body weight
- 57 Smiyan O. I., Dmitrova Ye. V., Smiyanov V. A., Moshchich O. P., Vysotskiy I. Yu.**  
Indicators of cytological composition of the nasal mucus in children with acute respiratory viral infection
- 62 Riga O. O., Marston Joan, Penkov A. Yu.**  
The first experience of mobile pediatric palliative team in Ukraine
- 67 Spakhi O. V., Paholchuk A. P.**  
Changes in levels of cytokines in the treatment of infected wounds and festering in children

## Оригинальные исследования

## Original research

**Головаха М. Л., Кожем'яка М. О., Масленников С. О.**  
Оцінювання результатів хірургічного лікування переломів кісточок, що ускладнені пошкодженням міжгомількового синдесмозу

**72 Golovakha M. L., Kozhemyaka M. A., Maslennikov S. O.**  
Evaluation of the results of surgical treatment of ankle fractures with the tibiofibular syndesmosis injury

**Живаго Х. С.**  
Предиспозиция до депресивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію: конституційно-біологічні, соціально-демографічні фактори та дебют захворювання

**77 Zhyvago Kh. S.**  
Predisposition to depressive symptoms in patients with paranoid schizophrenia: constitutional-biological, socio-demographic factors and the debut of the disease

**Широбоків В. П., Понятовський В. А.**  
Антифунгальна активність стрептоміцетів, що ізольовані з бентонітових глин

**82 Shirobokov V. P., Poniatovskiy V. A.**  
Antifungal activity of streptomycetes isolated bentonite clay

**Куцак А. В., Бучакчійська Н. М.**  
Современные взгляды на вопросы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона

**88 Kutsak A. V., Buchakchyiska N. M.**  
Modern views on etiology and pathogenesis of Parkinson's disease

## Практикующому врачу

## For the physician practice

**Пономаренко О. В., Перцов В. І.**  
Оптимізований підхід до хірургічного лікування ранових поверхонь

**93 Ponomarenko O. V., Pertsov V. I.**  
Optimized approach to surgical treatment of wound surfaces

## Вопросы фармации

## Problems of pharmacy

**Одинцова В. М.**  
Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 5-(адамантан-1-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

**97 Odyntsova V. M.**  
Synthesis, physical and chemical properties of 5-(adamantane-1-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

## «Запорожский медицинский журнал» в «Web of Science»!

Впервые со времени обретения независимости Украиной научное медицинское издание включено в самую престижную международную наукометрическую базу данных. Это свидетельствует о высоком профессиональном уровне журнала, ответственности редакторов и рецензентов, качестве статей, принятых к публикации.



WEB OF SCIENCE®

«Web of Science»: <http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-4145>

Оценка независимых экспертов «Web of Science» является авторитетной рекомендацией для международных научных кругов и образовательного сообщества: «Запорожский медицинский журнал» появился в библиотеках ведущих университетов мира, в том числе и самых престижных – Йельского и Кембриджского.

**Библиотека Йельского университета:** [http://wa4py6yj8t.search.serialssolutions.com/ejp/?libHash=WA4PY6YJ8T#/search/?searchControl=title&searchType=title\\_code&criteria=JC\\_024355569&titleType=JOURNALS&language=en-US](http://wa4py6yj8t.search.serialssolutions.com/ejp/?libHash=WA4PY6YJ8T#/search/?searchControl=title&searchType=title_code&criteria=JC_024355569&titleType=JOURNALS&language=en-US)

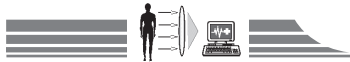
**Библиотека Кембриджского университета:** [http://suncat.ac.uk/serials/SC00909005209/UkCU%206177011?index=fk\\_col\\_keywords\\_title&max=10&offset=0&operator=NONE&order=desc&origin=basic&position=1&serialType=0&sort=score&type=1](http://suncat.ac.uk/serials/SC00909005209/UkCU%206177011?index=fk_col_keywords_title&max=10&offset=0&operator=NONE&order=desc&origin=basic&position=1&serialType=0&sort=score&type=1)

**Библиотека университета Глазго:** <http://m.lib.gla.ac.uk/record=b3154624~S6>

**Библиотека RED UNIVERSIA (объединяет университеты Латинской Америки):** [http://biblioteca.universia.net/html\\_bura/ficha/params/title/zaporo%C5%B0skij-medicinskij-%C5%BEurnal/id/65475314.html](http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/zaporo%C5%B0skij-medicinskij-%C5%BEurnal/id/65475314.html)

**Программа Hinari:** [https://extranet.who.int/hinari/ru/journalList\\_print.php?n=25&p=223](https://extranet.who.int/hinari/ru/journalList_print.php?n=25&p=223)

**К сведению авторов.** Новый порядок присуждения учёных званий и научных степеней, вступивший в силу с 1 января 2016 г., требует от соискателей публикации в изданиях, включённых в международные наукометрические базы, в частности, «Web of Science». «Запорожский медицинский журнал» полностью соответствует требованиям МОН в отношении таких изданий.



Л. Е. Лобач<sup>1</sup>, В. Е. Досенко<sup>2</sup>, М. М. Долженко<sup>1</sup>

## Варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна,

<sup>2</sup>Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, інфаркт фактори ризику.

**Мета роботи** – дослідити можливий взаємозв'язок основних факторів кардіоваскулярного ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

**Матеріали та методи.** На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика (Київ) здійснено загальноклінічне обстеження 378 пацієнтів, які були поділені на чотири підгрупи: 100 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом, 78 пацієнтів з ІХС без інфаркту в анамнезі, 100 пацієнтів високого серцево-судинного ризику (з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією) та 100 здорових пацієнтів (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджувалася збором анамнезу, ЕКГ, вимірюванням АТ і тестом із фізичним навантаженням). Генетичне тестування здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (Київ). Критеріями виключення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь. Статистичний аналіз результатів виконали з використанням програми Microsoft Excel статистичної програми SPSS (версія 13, США).

**Результати.** Аналізуючи середні рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), виявили статистично значущу різницю між підгрупою пацієнтів ПІК і підгрупою пацієнтів високого ризику ( $2,93 \pm 1,2$  ммоль/л проти  $3,4 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p=0,0075$ ), що свідчить про більш жорсткий контроль рівня холестерину у підгрупі ПІК, незважаючи на те, що рівень холестерину в середньому не досягав цільового. Найвищий середній рівень тригліцеридів (ТГ) спостерігали в пацієнтів із ПІК –  $1,56 \pm 0,725$  ммоль/л, проміжний – у пацієнтів зі стабільною ІХС –  $1,39 \pm 0,795$  ммоль/л, найнижчий – у підгрупі пацієнтів високого серцево-судинного ризику –  $1,04 \pm 0,565$  ммоль/л, із вірогідною різницею між усіма групами. Рівень загального холестерину у підгрупі пацієнтів із ПІК був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів із рецесивним гомозиготним варіантом СС ( $5,8 \pm 1,08$  ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС ( $4,87 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p=0,024$ ) та не мав статистичної значущості порівняно з доміантними гомозиготами ТТ ( $5,06 \pm 1,45$  ммоль/л). Виявлено вищий рівень загального холестерину ( $5,76 \pm 1,5$  ммоль/л) у гомозигот із ТТ варіантом порівняно з ТС ( $4,92 \pm 1,27$  ммоль/л,  $p=0,027$ ) і СС ( $4,74 \pm 1,23$  ммоль/л,  $p=0,022$ ). У підгрупі пацієнтів із ПІК рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі гомозиготного рецесивного варіанта СС був вищим ( $3,43 \pm 0,87$  ммоль/л) (невірогідно) порівняно з ТТ варіантом ( $3,02 \pm 1,3$  ммоль/л) і порівняно з гетерозиготами ТС ( $2,78 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p=0,08$ ). Рівень ТГ у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у доміантних гомозигот ТТ ( $1,13 \pm 0,56$  ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС ( $1,54 \pm 0,97$  ммоль/л,  $p=0,08$ ) і з рецесивними гомозиготами СС ( $1,36 \pm 0,58$  ммоль/л,  $p=0,2$ ).

**Висновки.** Підгрупі пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику варто приділяти особливу увагу профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки в цій підгрупі продемонстровані найгірші показники факторів кардіоваскулярного ризику (за рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, глюкози, САТ) на тлі відсутності відповідного лікування.

У пацієнтів підгрупи стабільної ІХС і ПІК встановлено зв'язок варіанта СС поліморфізму гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T із вищими рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, що підвищує кардіоваскулярний ризик у цій підгрупі. Варіант поліморфізму СС гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T був пов'язаний із вищими цифрами САТ у підгрупі пацієнтів із ПІК і стабільною ІХС, що підвищує кардіоваскулярний ризик як розвиток артеріальної гіпертензії.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 4–11*

## Варианты полиморфизма гена альдостерон синтетазы (CYP11B2) и основные факторы сердечно-сосудистого риска

Л. Е. Лобач, В. Е. Досенко, М. Н. Долженко

**Цель работы** – исследовать возможную взаимосвязь основных факторов кардиоваскулярного риска с определённым полиморфизмом гена альдостерон синтетазы (CYP11B2).

**Материалы и методы.** На кафедре кардиологии НМАПО имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование 378 пациентов, которые были разделены на четыре подгруппы: 100 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, 78 пациентов с ИБС без инфаркта в анамнезе, 100 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или дислипидемией) и 100 здоровых пациентов (отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний подтверждалась сбором анамнеза, ЭКГ, измерением АД и тестом с физической нагрузкой). Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Институте физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины. Критериями исключения были гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, хронические обструктивные заболевания лёгких, постоянная или временная кардиостимуляция, острая сердечная недостаточность и имплантированный кардиовертер-дефибрилятор, постоянная форма фибрилляции предсердий. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel статистической программы SPSS (версия 13, США).

**Результаты.** При анализе средних уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) была обнаружена статистически значимая разница между подгруппой пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) и подгруппой пациентов высокого риска ( $2,93 \pm 1,2$  ммоль/л против  $3,4 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p=0,0075$ ), что свидетельствует о более жёстком контроле уровня холестерина в подгруппе ПИК, несмотря на то, что уровень холестерина в среднем не достигал целевого. Самый высокий средний уровень триглицеридов (ТГ) наблюдался в подгруппе пациентов с ПИК –  $1,56 \pm 0,725$  ммоль/л, промежуточный – у пациентов со стабильной ИБС –  $1,39 \pm 0,795$  ммоль/л, и самый низкий – у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска –  $1,04 \pm 0,565$  ммоль/л, с достоверной разницей между всеми подгруппами. Уровень общего холестерина в подгруппе пациентов с ПИК был достоверно выше в подгруппе пациентов с рецессивным



гомозиготным вариантом СС ( $5,8 \pm 1,08$  ммоль/л), по сравнению с гетерозиготами ТС ( $4,87 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p=0,024$ ) и не имел статистической значимости при сравнении с доминантными гомозиготами ТТ ( $5,06 \pm 1,45$  ммоль/л). Был выявлен более высокий уровень общего холестерина ( $5,76 \pm 1,5$  ммоль/л) у гомозигот с ТТ вариантом по сравнению с ТС ( $4,92 \pm 1,27$  ммоль/л,  $p=0,027$ ) и СС ( $4,74 \pm 1,23$  ммоль/л,  $p=0,022$ ). В подгруппе пациентов с ПИК уровень холестерина ЛПНП в подгруппе гомозиготного рецессивного варианта СС был выше ( $3,43 \pm 0,87$  ммоль/л) (недостаточно достоверно) по сравнению с ТТ вариантом ( $3,02 \pm 1,3$  ммоль/л) и по сравнению с гетерозиготами ТС ( $2,78 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p=0,08$ ). Уровень ТГ в подгруппе пациентов со стабильной ИБС был самым низким у доминантных гомозигот ТТ ( $1,13 \pm 0,56$  ммоль/л) по сравнению с гетерозиготами ТС ( $1,54 \pm 0,97$  ммоль/л,  $p=0,08$ ) и с рецессивными гомозиготами СС ( $1,36 \pm 0,58$  ммоль/л,  $p=0,2$ ).

**Выводы.** Подгруппе пациентов высокого кардиоваскулярного риска следует уделять особое внимание профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку в этой подгруппе были продемонстрированы худшие показатели факторов кардиоваскулярного риска (по уровням общего холестерина, холестерина ЛПНП, глюкозы, САТ) на фоне отсутствия соответствующего лечения.

У пациентов подгруппы стабильной ИБС и ПИК была установлена связь варианта СС полиморфизма гена альдостерон синтетазы CYP11B2–344C/T с более высокими уровнями общего холестерина, холестерина ЛПНП, что повышает кардиоваскулярный риск в этой подгруппе. Вариант полиморфизма СС гена альдостерон синтетазы CYP11B2–344C/T был связан с более высокими цифрами САТ в подгруппе пациентов с ПИК и стабильной ИБС, что повышает кардиоваскулярный риск с развитием артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** полиморфизм генетический, CYP11B2–344C/T, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт факторы риска.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 4–11*

### Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors

*L. Ye. Lobach, V. Ye. Dosenko, M. M. Dolzhenko*

**Purpose** of the work – to investigate the possible relationship of the cardiovascular risk main factors with certain polymorphism of aldosterone synthase gene (CYP11B2).

**Materials and methods.** At the Cardiology Department of PL Shupyk NMAPE general clinical examination of 378 patients was held. Patients were divided into four groups: 100 patients with postinfarction cardiosclerosis, 78 patients with CAD without myocardial infarction in history, 100 high cardiovascular risk patients (with diabetes, hypertension or dyslipidemia) and 100 healthy patients (absence of cardiovascular disease was confirmed by medical history, ECG, blood pressure measurement and stress-ECG). Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real time at the Institute of Physiology named after O. O. Bogomolets. Exclusion criteria were hemodynamically significant valvular heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, permanent or temporary heart pacing, acute heart failure and implanted cardioverter-defibrillator, permanent form of atrial fibrillation. Statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel, the statistical program SPSS (version 13, US).

**Results.** When analyzing the average levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol statistically significant difference between the group of patients with postinfarction cardiosclerosis and the group of high-risk patients ( $2.93 \pm 1.2$  mmol/L vs  $3.4 \pm 1.2$  mmol/L,  $p=0.0075$ ) was demonstrated, indicating a better cholesterol control in the group of patients with postinfarction cardiosclerosis, despite the fact that the average cholesterol level did not reach the target.

The highest average levels of triglycerides (TG) were observed in patients with postinfarction cardiosclerosis –  $1.56 \pm 0.725$  mmol/L, intermediate – in patients with stable coronary artery disease –  $1.39 \pm 0.795$  mmol/L, and the lowest – in high cardiovascular risk patients –  $1.04 \pm 0.565$  mmol/L, with significant differences between all groups. The level of total cholesterol in patients with postinfarction cardiosclerosis was significantly higher in the subgroup of patients with homozygous recessive variant CC ( $5.8 \pm 1.08$  mmol/L), compared with heterozygotes TC ( $4.87 \pm 1.3$  mmol/L,  $p=0.024$ ) and had no statistical significance when compared with the dominant TT homozygotes ( $5.06 \pm 1.45$  mmol). Higher levels of total cholesterol ( $5.76 \pm 1.5$  mmol/L) in TT homozygotes compared with TC ( $4.92 \pm 1.27$  mmol/L,  $p=0.027$ ) and CC ( $4.74 \pm 1.23$  mmol/L,  $p=0.022$ ) were found. In the group of patients with postinfarction cardiosclerosis, LDL cholesterol in the subgroup homozygous recessive variant CC was higher ( $3.43 \pm 0.87$  mmol/L) (not significant) compared with a TT variant ( $3.02 \pm 1.3$  mmol/L) and compared with heterozygotes TC ( $2.78 \pm 1.2$  mmol/L,  $p=0.08$ ). The level of TG in patients with stable coronary heart disease was the lowest in dominant homozygotes TT ( $1.13 \pm 0.56$  mmol/L) compared with CT heterozygotes ( $1.54 \pm 0.97$  mmol/L,  $p=0.08$ ) and CC homozygotes ( $1.36 \pm 0.58$  mmol/L,  $p=0.2$ ).

#### Conclusions.

1. Group of high cardiovascular risk patients requires special attention in the prevention of cardiovascular diseases, because this group showed the worst control of cardiovascular risk factors (level of total cholesterol, LDL cholesterol, glucose, SBP) in the absence of appropriate treatment.

2. In group of patients with stable coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis the link CC variant gene polymorphism of aldosterone synthase CYP11B2-344C/T with higher levels of total cholesterol, LDL cholesterol was established, which increases the cardiovascular risk in this group.

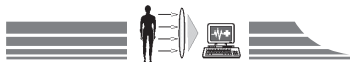
3. CC polymorphism of aldosterone synthase gene CYP11B2-344C/T was associated with higher levels of SBP in patients with stable coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis, which increases the cardiovascular risk such as the development of hypertension.

**Key words:** Genetic Polymorphism, CYP11B2–344C/T, Myocardial Ischemia, Postinfarction Cardiosclerosis, Infarction, Risk Factors.

*Запорожский медицинский журнал 2016; №6 (99): 4–11*

Оскільки ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з основних причин захворюваності та смертності [1], багато зусиль зосереджено на виявленні факторів ризику та розробленні стратегій для запобігання їхнім наслідкам. Більшість із факторів ризику може бути модифікована корекцією способу життя, дієти, прийманням медикаментозної терапії [2]. Генетичні фактори можуть

бути причиною розвитку ІХС у 20–60% випадків [3], маючи вагомий внесок у молодих пацієнтів. Приблизно 30–60% випадків підвищеного артеріального тиску зумовлено генетичними факторами [4]. Обтяженим вважається сімейний анамнез, при якому діагноз ІХС або ІМ діагностується в родичів першої лінії, в чоловіків молодше за 55 років і в жінок молодше за 60 років [5]. Згідно з дослідженням



the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) study, 42% пацієнтів з ІМ мали обтяжений сімейний анамнез стосовно ІХС [5].

Відомо, що РААС бере участь у патогенезі великої кількості кардіоваскулярних захворювань включаючи ІМ [6], кардіоміопатію [7], гіпертрофію ЛШ [8], фібриляцію передсердь [9], серцеву недостатність [10].

Альдостерон – стероїдний гормон, що відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії [11], атеросклерозу [12], гіпертрофії ЛШ [13], хронічних захворювань нирок [14]. Посилення секреції альдостерону пов'язане з активацією мінералокортикоїдних рецепторів, які розташовані в серці, судинах, головному мозку, може призводити до міокардіальної гіпертрофії та гіпертрофії артеріальної стінки (шляхом стимуляції синтезу колагену I та III типів) [15], ендотеліальної дисфункції (шляхом пригнічення вивільнення NO) та ушкодження коронарних артерій (шляхом стимуляції запальної інфільтрації) [13]. Крім того, альдостерон може спричинити зниження барорецепторної чутливості, заважаючи поглинанню адреналіну міокардом і, як наслідок, може провокувати зміну варіабельності серцевого ритму та катехоламін-індуковані аритмії [13]. У дослідженнях продемонстрована більша схильність до виникнення аритмії і частіша раптова серцева смерть на тлі гіперальдостеронемії [16]. Згідно з дослідженням [17] альдостерон може пригнічувати диференціювання клітин, знижуючи експресію ендотеліального фактора росту 2 (VEGFR-2), негативно впливаючи на реконструкцію ендотелію.

Альдостеронова активація мінералокортикоїдних рецепторів призводила до стимулювання гіпертрофії серця, фіброзу та серцевої недостатності з симптоматикою артеріальної гіпертензії [18]. І нарешті, згідно з Cohn and Colucci [13], локальний синтез альдостерону після ІМ залежить від ступеня міокардіального пошкодження та недостатності. Ремодельовання серця за участю гормонів призводить до зміни архітектури лівого шлуночка, пошкодження систолічної функції, що в сукупності є маркером несприятливого прогнозу в пацієнтів після ІМ [13].

Згідно з дослідженням Biondi-Zoccai та інших [19], альдостерон має безпосередній вплив на апоптоз. Альдостерон може також сприяти міокардіальній ішемії, некрозу [13]. Для підтвердження участі альдостерону в патогенезі кардіоваскулярних захворювань використана блокада альдостеронових рецепторів, що призвело до зниження смертності та захворюваності [13].

Досліджуючи поліморфізм гена альдостерону, не виявили впливу на ризик ІХС та ІМ. Однак такий вплив продемонстровано в межах гена альдостерон синтетази CYP11B2. Певний поліморфізм альдостерон синтетази може призводити до вираженої гіпертензії з низьким ренином і ремодельованням лівого шлуночка [20]. 334Т/С поліморфізм у гені CYP11B2 розташований біля фактора транскрипції SF-1 – зв'язувального локусу, та може впливати на експресію [21,22] стероїдних біосинтетичних ензимів у корі наднирників [23]. –344С алель пов'язаний із більшою концентрацією альдостерону та більшим кардіоваскулярним ризиком [20]. С алель був пов'язаний із більшими значеннями кінцевого діастолічного діаметра порівняно з Т алелем у пацієнтів з

есенційною гіпертензією та з більшим кінцевим систолічним діаметром лівого шлуночка [24–26]

У великому мета-аналізі [27] підсумовані результати досліджень для виявлення взаємозв'язку між поліморфізмом гена альдостерон синтетази та морфологічними й функціональними особливостями лівого шлуночка, включаючи кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка, кінцевий систолічний діаметр лівого шлуночка, масу лівого шлуночка/індекс маси міокарда лівого шлуночка, товщину задньої стінки лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перетинки. Порівнюючи поліморфізм ТТ і СС/ТС+СС у різних етнічних групах відносно наявності есенціальної гіпертензії або нормотензії, не виявлено статистично значущих і вірогідних даних щодо маси лівого шлуночка/індексу маси міокарда лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перетинки залежно від віку, статі, систолічного та діастолічного артеріального тиску, року публікації.

У нещодавньому повногеномному дослідженні асоціацій був підтверджений взаємозв'язок між артеріальним тиском та CYP11B2–344С/Т [28]. Тому визначення можливого взаємозв'язку основних кардіоваскулярних факторів ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази є важливим для підвищення ефективності первинної профілактики пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

#### Мета роботи

Дослідити можливий взаємозв'язок основних факторів кардіоваскулярного ризику з певним поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

#### Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 378 пацієнтів, які були поділені на чотири підгрупи: 100 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПК) (середній вік – 57,3±0,5 року), 78 пацієнтів з ІХС без інфаркту в анамнезі (середній вік – 59±0,4 року), 100 пацієнтів високого серцево-судинного ризику (з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією) (середній вік – 59,42±0,3 року) та 100 здорових пацієнтів (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджувалася збором анамнезу, ЕКГ, вимірюванням АТ і тестом із фізичним навантаженням).

З метою дослідження поширеності атеросклерозу здійснили ультразвукове дослідження екстракраніальних судин, біохімічне дослідження крові. Генетичне тестування – методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легень, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь.

Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програми Microsoft Excel статистичної програми SPSS (версія 13, США). Вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ . Результати наведені у вигляді  $M \pm m$ . Аналіз генетичних даних виконали за допомогою он-лайн калькулятора СНІП'Ка <https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/>.



Таблиця 1

**Порівняльний аналіз між підгрупами за основними факторами серцево-судинного ризику**

Підгрупи хворих	ПК, n=100	Стабільна ІХС, n=78	Високий ризик, n=100	Вірогідність
ХС, ммоль/л	5,03±1,35	5,08±1,36	5,28±1,39	$p_{1,2}=0,81$ $p_{1,3}=0,2$ $p_{2,3}=0,31$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,45±0,95	1,35±0,26	1,4±0,49	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,64$ $p_{2,3}=0,42$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,93±1,26	3,09±1,2	3,4±1,2	$p_{1,2}=0,39$ $p_{1,3}=0,0075$ $p_{2,3}=0,089$
ТГ, ммоль/л	1,56±0,72	1,39±0,79	1,04±0,56	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,023$
Глюкоза, ммоль/л	6,13±1,9	6,49±1,99	7,13±3,5	$p_{1,2}=0,22$ $p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,18$
САТ, мм рт. ст.	132,6±14,8	127,8±15,56	138±16,7	$p_{1,2}=0,037$ $p_{1,3}=0,016$ $p_{2,3}<0,001$
Паління, %	34	19,2	25	$p_{1,2}=0,028$ $p_{1,3}=0,16$ $p_{2,3}=0,36$

Таблиця 2

**Рівень загального холестерину в пацієнтів із ПК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СУР11В2) (ммоль/л)**

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПК, n=100	5,06±1,45	4,87±1,3	5,8±1,08	$p_{1,2}=0,53$ $p_{1,3}=0,12$ $p_{2,3}=0,024$
Стабільна ІХС, n=78	5,76±1,5	4,92±1,27	4,74±1,23	$p_{1,2}=0,027$ $p_{1,3}=0,022$ $p_{2,3}=0,61$
Високий ризик, n=100	5,1±1,06	5,34±1,31	5,34±2,0	$p_{1,2}=0,39$ $p_{1,3}=0,56$ $p_{2,3}=1$

статистичної значущості порівняно з домінантними гомозиготами ТТ (5,06±1,45 ммоль). Під час генотипування в пацієнтів зі стабільною ІХС виявили таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС за поліморфізмом СУР11В2–344С/Т – 26,9%, 47,4% та 25,6% відповідно, розподіл відповідав закону Харді-Вайнберга.

Здійснюючи порівняльний аналіз, виявили вищий рівень загального холестерину (5,76±1,5 ммоль/л) у гомозигот із ТТ варіантом порівняно з ТС (4,92±1,27 ммоль/л,  $p=0,027$ ) і СС (4,74±1,23 ммоль/л,  $p=0,022$ ), що може свідчити про зв'язок домінантного варіанта поліморфізму ТТ у пацієнтів з ІХС із більшими рівнями загального холестерину, але суперечить даним, що були отримані під час аналізу підгрупи пацієнтів із ПК. Під час оцінювання даних у пацієнтів групи високого

**Результати та їх обговорення**  
Під час порівняння підгруп без урахування приналежності до певного поліморфізму гена альдостерон синтетази (СУР11В2) (табл. 1), середній рівень холестерину у трьох підгрупах не мав вірогідних статистичних розбіжностей та дорівнював 5,03±1,35 ммоль/л для підгрупи пацієнтів із ПК, 5,08±1,36 ммоль/л – для підгрупи пацієнтів зі стабільною ІХС, 5,28±1,39 ммоль/л – для підгрупи пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Але, аналізуючи середні рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), виявили статистично значущу різницю між підгрупою пацієнтів ПК і підгрупою пацієнтів високого ризику (2,93±1,2 ммоль/л проти 3,4±1,2 ммоль/л,  $p=0,0075$ ), що свідчить про більш жорсткий контроль рівня холестерину в групі ПК, незважаючи на те, що рівень холестерину в середньому не досягав цільового. Рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) становили 1,45±0,95 ммоль/л для пацієнтів із ПК, 1,35±0,26 ммоль/л – для підгрупи пацієнтів зі стабільною ІХС, 1,4±0,49 ммоль/л – для підгрупи пацієнтів високого серцево-судинного ризику та не мали статичної різниці. Найвищий середній рівень тригліцеридів (ТГ) спостерігали у підгрупі пацієнтів із ПК – 1,56±0,725 ммоль/л, проміжний – у пацієнтів зі стабільною ІХС – 1,39±0,795 ммоль/л, найнижчий – у пацієнтів високого серцево-судинного ризику – 1,04±0,565 ммоль/л, з вірогідною різницею між усіма групами ( $p_{1,2}<0,001$ ,  $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}=0,023$ ). Найнижчий середній рівень глюкози був у підгрупі пацієнтів із ПК – 6,13±1,9 ммоль/л, проміжне значення спостерігали в пацієнтів зі стабільною ІХС – 6,49±1,99 ммоль/л і найвищий рівень глюкози – в підгрупі пацієнтів високого серцево-судинного ризику – 7,13±3,5 ммоль/л, з вірогідною різницею між підгрупою з ПК та підгрупою високого серцево-судинного ризику ( $p=0,02$ ). Слід відзначити, що відсоток хворих на цукровий діабет в усіх підгрупах був зіставним. Дані, що отримали, свідчать про більш жорсткий контроль рівня глюкози в підгрупі пацієнтів із ПК порівняно з пацієнтами високого серцево-судинного ризику. Найвищий рівень середнього систолічного артеріального тиску (САТ) виявився в підгрупі високого серцево-судинного ризику – 138±16,7 мм рт. ст., що мало статистично вірогідну різницю порівняно з підгрупою пацієнтів із ПК – 132,6±14,8 мм рт. ст. ( $p=0,016$ ) та порівняно з підгрупою пацієнтів зі стабільною ІХС, в якій САТ був найнижчим – 127,8±15,56 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ). Рівні паління становили 34%, 19,2% та 25% у підгрупі пацієнтів із ПК, стабільною ІХС і високого серцево-судинного ризику відповідно, з найбільшою різницею відсотків паління між пацієнтів із ПК і стабільною ІХС, що показує внесок паління в ризик розвитку ГІМ ( $p=0,028$ ).

Здійснюючи генотипування поліморфізму СУР11В2–344С/Т у пацієнтів із ПК, виявили співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС – 33%, 50%, 12% відповідно, що відповідало закону Харді-Вайнберга. Рівень загального холестерину в підгрупі пацієнтів із ПК був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів із рецесивним гомозиготним варіантом СС (5,8±1,08 ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС (4,87±1,3 ммоль/л,  $p=0,024$ ) та не мав



серцево-судинного ризику виявили таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС варіантів поліморфізму СYP11B2–344C/T – 32%, 49%, 19% відповідно, розподіл відповідав закону Харді-Вайнберга.

Під час порівняльного аналізу рівня холестерину між підгрупами за варіантами поліморфізму вірогідних розбіжностей не виявили. Дані підсумували в таблиці 2.

Аналізуючи рівні холестерину ЛПВЩ, вірогідної різниці показників серед підгруп не виявили (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)**

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	1,64±1,57	1,34±0,26	1,38±0,15	$p_{1,2}=0,17$ $p_{1,3}=0,57$ $p_{2,3}=0,61$
Стабільна ІХС, n=21	1,39±0,19	1,37±0,29	1,3±0,25	$p_{1,2}=0,76$ $p_{1,3}=0,17$ $p_{2,3}=0,3$
Високий ризик, n=32	1,34±0,25	1,47±0,64	1,3±0,33	$p_{1,2}=0,28$ $p_{1,3}=0,63$ $p_{2,3}=0,28$

При аналізі холестерину ЛПНЩ у підгрупі пацієнтів із ПІК рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі гомозиготного рецесивного варіанта СС був вищим (3,43±0,87 ммоль/л) (невірогідно) порівняно з ТТ варіантом (3,02±1,3 ммоль/л) і порівняно з гетерозиготами ТС (2,78±1,2 ммоль/л,  $p=0,08$ ). У підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС спостерігали зворотну картину: рівень холестерину ЛПНЩ був вищим у домінантних гомозигот ТТ (3,85±1,37 ммоль/л) порівняно з рецесивним гомозиготним варіантом (2,76±1,12,  $p=0,003$ ) та порівняно з гетерозиготами ТС (2,86±1,07 ммоль/л,  $p=0,008$ ). Під час порівняння рівня холестерину ЛПНЩ у пацієнтів високого ризику вірогідних розбіжностей не виявили (табл. 4).

Рівень ТГ у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у домінантних гомозигот ТТ (1,13±0,56 ммоль/л) порівняно з гетерозиготами ТС (1,54±0,97 ммоль/л,  $p=0,08$ ) і з рецесивними гомозиготами СС (1,36±0,58 ммоль/л,  $p=0,2$ ). У пацієнтів із ПІК і високого ризику рівні ТГ не мали статистично вірогідної різниці (табл. 5).

Рівень глюкози у підгрупі пацієнтів зі стабільною ІХС був найнижчим у першій підгрупі ТТ (5,82±0,94 ммоль/л) порівняно (невірогідно) з ТС (6,23±1,97 ммоль/л) і СС варіантом (6,88±2,64 ммоль/л,  $p=0,09$ ) поліморфізму гена альдостерон синтетази СYP11B2–344C/T. Тоді як у підгрупах пацієнтів із ПІК і високого ризику спостерігався вищий рівень глюкози в домінантних гомозигот ТТ порівняно з іншими підгрупами, але ця різниця не була вірогідною (табл. 6).

При аналізі САТ у групі пацієнтів зі стабільною ІХС у рецесивних гомозигот СС спостерігалися вищі показники САТ (131,91±15,6 мм рт. ст.) порівняно з ТТ (123,25±10,4 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ) і ТС варіантом (128,04±17,8 мм рт. ст.,  $p=0,4$ ).

У підгрупі пацієнтів із ПІК і високого ризику рівень САТ також був найвищим (невірогідно) в рецесивних гомозигот СС (табл. 7).

Найменше курців серед пацієнтів зі стабільною ІХС було в підгрупі гетерозигот ТС (10,8%) порівняно з гомозиготами ТТ (28,6%,  $p=0,08$ ) та невірогідно – порівняно з СС (25%)

Таблиця 4

**Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)**

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	3,02±1,3	2,78±1,2	3,43±0,87	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,32$ $p_{2,3}=0,08$
Стабільна ІХС, n=21	3,85±1,37	2,86±1,07	2,76±1,12	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,008$ $p_{2,3}=0,74$
Високий ризик, n=32	3,33±0,8	3,33±1,22	3,6±1,62	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,42$ $p_{2,3}=0,46$

Таблиця 5

**Рівень ТГ у пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)**

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=100	1,58±0,71	1,57±0,76	1,44±0,55	$p_{1,2}=0,95$ $p_{1,3}=0,54$ $p_{2,3}=0,58$
Стабільна ІХС, n=78	1,13±0,56	1,54±0,97	1,36±0,58	$p_{1,2}=0,08$ $p_{1,3}=0,2$ $p_{2,3}=0,45$
Високий ризик, n=100	0,94±0,54	1,16±0,59	0,94±0,49	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=1$ $p_{2,3}=0,15$

Таблиця 6

**Рівень глюкози в пацієнтів із ПІК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) (ммоль/л)**

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ПІК, n=33	6,12±2,27	6,16±1,81	6,02±1,29	$p_{1,2}=0,93$ $p_{1,3}=0,89$ $p_{2,3}=0,8$
Стабільна ІХС, n=21	5,82±0,94	6,23±1,97	6,88±2,64	$p_{1,2}=0,37$ $p_{1,3}=0,09$ $p_{2,3}=0,3$
Високий ризик, n=32	7,15±3,8	7,25±3,27	6,94±3,72	$p_{1,2}=0,9$ $p_{1,3}=0,84$ $p_{2,3}=0,74$





варіантом поліморфізму альдостерон синтетази CYP11B2. При аналізі цих пацієнтів підгрупи ППК та високого ризику вірогідної різниці в рівнях тютюнопаління не виявлено (табл. 8).

Згідно з дослідженнями [20,22], курців було найменше серед пацієнтів із варіантом СС поліморфізму гена альдостерон синтетази, тоді як отримані нами дані суперечливі: в підгрупі пацієнтів із ППК і пацієнтів високого ризику курців було найменше серед гомозигот за СС варіантом, тоді як у підгрупі зі стабільною ІХС найменший рівень паління був серед гетерозигот ТС.

У дослідженнях [20,29] найменше гіпертоніків спостерігали серед пацієнтів із СС варіантом генотипу. Середній рівень САТ також був найнижчим у цих пацієнтів. У нашому дослідженні рівень САТ у пацієнтів із СС варіантом генотипу гена альдостерон синтетази був навпаки вищим (але невірогідно). Стосовно залежності показників ліпідного спектра та глюкози (залежно від певного поліморфізму), дані, що отримані в різних дослідженнях [20,22,29], суперечливі, як і в нашому дослідженні.

### Висновки

1. Підгрупі пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику слід приділяти особливу увагу профілактиці серцево-судинних захворювань, оскільки в цій підгрупі продемонстровані найгірші показники факторів кардіоваскулярного ризику (за рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, глюкози, САТ) на тлі відсутності відповідного лікування.

2. У пацієнтів підгрупи стабільної ІХС і ППК встановлений зв'язок варіанта СС поліморфізму гена альдостерон синтетази CYP11B2-344C/T із вищими рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, що підвищує кардіоваскулярний ризик у цій підгрупі.

3. Варіант поліморфізму СС гена альдостерон синтетази CYP11B2-344C/T пов'язаний із більш високими цифрами САТ у підгрупі пацієнтів із ППК і стабільною ІХС, що підвищує кардіоваскулярний ризик як розвиток артеріальної гіпертензії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Таблиця 7

### Рівень САД у пацієнтів із ППК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (мм рт. ст.)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ППК, n=33	131,5±12,9	131,84±15,0	139,3±18,3	$p_{1,2}=0,91$ $p_{1,3}=0,12$ $p_{2,3}=0,21$
Стабільна ІХС, n=21	123,25±10,4	128,04±17,8	131,91±15,6	$p_{1,2}=0,26$ $p_{1,3}=0,04$ $p_{2,3}=0,4$
Високий ризик, n=32	138,47±17,8	138,48±15,2	139,29±19,6	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,88$ $p_{2,3}=0,86$

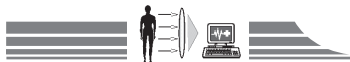
Таблиця 8

### Рівень паління в пацієнтів із ППК, стабільною ІХС, високого ризику залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) (%)

Підгрупи пацієнтів	Розподіл генотипів			Вірогідність
	Т/Т (1)	Т/С (2)	С/С (3)	
ППК, n=33	36,4	36,4	16,67	$p_{1,2}=1$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,19$
Стабільна ІХС, n=21	28,6	10,8	25,0	$p_{1,2}=0,08$ $p_{1,3}=0,8$ $p_{2,3}=0,16$
Високий ризик, n=32	28,12	26,5	15,79	$p_{1,2}=0,2$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,35$

### Список літератури

- Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention / J. Kowalski, M. Barylski, M. Banach, et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2006. – Vol. 48. – P. 143–147.
- Ebrahim S. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease / S. Ebrahim, G.D. Smith // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 1666–1674.
- Kraus W.E. Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease / W.E. Kraus // Am Heart J. – 2000. – Vol. 140. – S27–S35.
- Evidence for a blood pressure gene on chromosome 17: Genome scan results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study / D. Levy, A.L. DeStefano, M.G. Larson et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 477–483.
- O'Donnell C.J. Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention / C.J. O'Donnell // Circulation. 2004. – Vol. 110. – P. 2074–2076.
- Inhibition by angiotensin II type I receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction / A. Hanatani, M. Yoshizawa, S. Kim, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 1905–1914.
- Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II forming chymase in the heart / H. Urata, K.D. Boehm, A. Philip, et al. // J Clin Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 1269–1281.
- Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension / C.G. Brilla, R. Pick, L.B. Tan, et al. // Circ Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 1355–1364.
- Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation / C.T. Tsai, L.P. Lai, J.L. Lin, et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1640–1646.
- Weber K.T. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors / K.T. Weber, C.G. Brilla, J.S. Janicki // Cardiovasc Res. – 1993. – Vol. 27. – P. 341–348.
- Williams G.H. Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension / G.H. Williams, T.J. Moore, N.K. Hollenberg // Endocrinol Metab Clin North America. – 1991. – Vol. 20. – P. 423–447.
- The role of aldosterone in myocardial dysfunction of Egyptian patients with essential hypertension / S. Refaat, N.A. El-Ghaffar, H.A. El-Rahman Negm, T. Yousri // Arch Med Sci. – 2008. – Vol. 4. – P. 161–166.
- Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology / J.N. Cohn, W. Colucci // Am Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 4–12.
- Donderski R. Aldosteron i jego znaczenie w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego u osób z przewlekłą chorobą nerek /



- R. Donderski, M. Grajewska, & J. Manitus // *Kardiol Pol.* – 2006. – Vol. 64. – P. 423–427.
15. Sutton M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction pathophysiology and therapy / M.G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2988.
16. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias / A. Ouvrard-Pascaud, Y. Sainte-Marie, J.P. Bénitah, et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3025–3033.
17. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation / T. Marumo, H. Uchimura, M. Hayashi, et al. // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48. – P. 490–496.
18. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure / W. Qin, A.E. Rudolph, B.R. Bond, et al. // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 69–76.
19. Biondi-Zoccai G.G. Potential antiapoptotic activity of aldosterone antagonists in postinfarction remodeling [letter] / G.G. Biondi-Zoccai, A. Abbate, A. Baldi // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – e26.
20. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, I. Lankinen, et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.
21. White P.C. Haplotype analysis of CYP11B2 / P.C. White, L. Slutsker // *Endocr Res.* – 1995. – Vol. 21. – P. 437–442.
22. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / E. Davies, C.D. Holloway, M.C. Ingram, et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 703–707.
23. Lala D.S. Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I / D.S. Lala, D.A. Rice, K.L. Parker // *Mol Endocrinol.* – 1992. – Vol. 6. – P. 1249–1258.
24. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese / S. Tamaki, N. Iwai, Y. Tsujita, M. Kinoshita // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 266–270.
25. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension / P. Stella, G. Bigatti, L. Tizzoni, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 265–270.
26. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M. Isaji, T. Mune, N. Takada, et al. // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1149–1157.
27. Association of echocardiographic left ventricular structure and –344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis / L. Wang, J. Zhou, B. Zhang, et al. // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2014. – 10 September.
28. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-analysis with a larger sample size / F. Takeuchi, K. Yamamoto, T. Katsuya, et al. // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 825–831.
29. Saidi S. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs / S. Saidi, M. Touhami, A. Wassim // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2010. – Vol. 11(3). – P. 180–6.
- sure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 36, 477–483.
5. O'Donnell, C. J. (2004). Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. *Circulation*, 110, 2074–2076. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000145539.77021.AC>.
6. Hanatani, A., Yoshiyama, M., Kim, S., Omura, T., Toda, I., Akio-ka, K., et al. (1995). Inhibition by angiotensin II type I receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 27, 1905–1914.
7. Urata, H., Boehm, K. D., Philip, A., Kinoshita, A., Gabrovsek, J., Bumpus, F. M., & Husain, A. (1993). Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II forming chymase in the heart. *J Clin Invest*, 91, 1269–128.
8. Brilla, C. G., Pick, R., Tan, L. B., Janicki, J. S., & Weber, K. T. (1990). Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res*, 67, 1355–1364. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.67.6.1355>.
9. Tsai, C. T., Lai, L. P., Lin, J. L., Chiang, F. T., Hwang, J. J., Ritchie, M. D., et al. (2004). Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulatio*, 109, 1640–1646. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26>.
10. Weber, K. T., Brilla, C. G., & Janicki, J. S. (1993). Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*, 27, 341–348.
11. Williams, G. H., Moore, T. J., & Hollenberg, N. K. (1991). Dysregulation of aldosterone secretion and its relationship to the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrinol Metab Clin North America*, 20, 423–447.
12. Refaat, S., El-Ghaffar, N. A., El-Rahman Negm, H. A., & Yousri, T. (2008). The role of aldosterone in myocardial dysfunction of Egyptian patients with essential hypertension. *Arch Med Sci*, 4, 161–166.
13. Cohn, J. N., & Colucci, W. (2006). Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am Cardiol*, 97, 4–12.
14. Donderski, R., Grajewska, M., & Manitus, J. (2006). Aldosteron i jego znaczenie w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego u osób z przewlekłą chorobą nerek. *Kardiol Pol*, 64, 423–42.
15. Sutton, M. G., & Sharpe, N. (2000). Left ventricular remodeling after myocardial infarction pathophysiology and therapy. *Circulation*, 101, 2981–2988. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2981>.
16. Ouvrard-Pascaud, A., Sainte-Marie, Y., Bénitah, J. P., Perrier, R., Soukaseum, C., Cat, A. N., et al. (2005). Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 111, 3025–3033. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503706>.
17. Marumo, T., Uchimura, H., Hayashi, M., Hishikawa, K., & Fujita, T. (2006). Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension*, 48, 490–496. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000235681.25685.cf>.
18. Qin, W., Rudolph, A. E., Bond, B. R., Rocha, R., Blomme, E. A., Goellner, J. J., et al. (2003). Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*, 93, 69–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000080521.15238.E5>.
19. Biondi-Zoccai, G. G., Abbate, A., & Baldi, A. (2003). Potential antiapoptotic activity of aldosterone antagonists in postinfarction remodeling. *Circulation*, 108, 26.
20. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, I., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P.C. (1998). Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation*, 97, 569–575. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.6.569>.
21. White, P. C., & Slutsker, L. (1995). Haplotype analysis of CYP11B2. *Endocr Res*, 21, 437–442.
22. Davies, E., Holloway, C. D., Ingram, M. C., Inglis, G. C., Friel, E. C., Morrison, C., et al. (1999). Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*, 33, 703–707. doi: [10.1161/01.HYP.33.2.703](http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.33.2.703).

## References

1. Kowalski, J., Barylski, M., Banach, M., Grycewicz, J., Irzmański, R., & Pawlicki, L. (2006). Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48, 143–147. doi: [10.1097/01.fjc.0000246150.52382.07](https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000246150.52382.07).
2. Ebrahim, S., & Smith, G. D. (1997). Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ*, 314, 1666–1674. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7095.1666>.
3. Kraus, W. E. (2000). Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease. *Am Heart J*, 140, 27–35. doi: [10.1067/mhj.2000.109380](https://doi.org/10.1067/mhj.2000.109380).
4. Levy, D., DeStefano, A. L., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Lifton, R. P., Gavras, H., et al. (2004). Evidence for a blood pressure gene on chromosome 17: Genome scan results for longitudinal blood pres-



23. Lala, D. S., Rice, D. A., & Parker, K. L. (1992). Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I. *Mol. Endocrinol*, 6, 1249–1258.
24. Tamaki, S., Iwai, N., Tsujita, Y., & Kinoshita, M. (1999). Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension*, 33, 266–270. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.33.1.266>.
25. Stella, P., Bigatti, G., & Tizzoni, L. (2004). Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am CollCardiol*, 43, 265–270. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.034.
26. Isaji, M., Mune, T., & Takada, N. (2005). Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2. *J Hypertens*, 23, 1149–1157. doi: 10.1097/01.hjh.0000170377.00591.7e.
27. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., et al. (2014). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 1–14. doi: 10.1177/1470320314535459.
28. Takeuchi, F., Yamamoto, K., & Katsuya, T. (2012). Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-analysis with a larger sample size. *Hypertens Res*, 35, 825–831. doi: 10.1038/hr.2012.43.
29. Saidi, S., Touhami, M., & Wassim, A. (2010). Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 11(3), 180–6. doi: 10.1177/1470320309360816.

**Відомості про авторів:**

Лобач Л. С., асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна, E-mail: [lidialobach@mail.ru](mailto:lidialobach@mail.ru).

Досенко В. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної та молекулярної патофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, Київська обл., Україна, E-mail: [dosenko@biph.kiev.ua](mailto:dosenko@biph.kiev.ua).

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна, E-mail: [marinadolzhenko@mail.ru](mailto:marinadolzhenko@mail.ru).

**Сведения об авторах:**

Лобач Л. Е., ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина, E-mail: [lidialobach@mail.ru](mailto:lidialobach@mail.ru).

Досенко В. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей и молекулярной патофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца, Киевская обл., Украина, E-mail: [dosenko@biph.kiev.ua](mailto:dosenko@biph.kiev.ua)

Долженко М. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина, E-mail: [marinadolzhenko@mail.ru](mailto:marinadolzhenko@mail.ru)

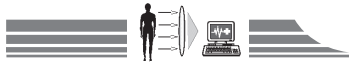
**Information about authors:**

Lobach L. Ye., MD, Assistant, Cardiology department of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, E-mail: [lidialobach@mail.ru](mailto:lidialobach@mail.ru).

Dosenko V. Ye., MD, PhD, DSci, Professor, Head of General and Molecular Pathophysiology Department of the Bogomolets Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine, E-mail: [dosenko@biph.kiev.ua](mailto:dosenko@biph.kiev.ua).

Dolzhenko M. N., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Cardiology Department of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, E-mail: [marinadolzhenko@mail.ru](mailto:marinadolzhenko@mail.ru).

Поступила в редакцию 26.10.2016 г.



О. О. Гармиш, В. Г. Левченко, О. І. Мітченко

## Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, фактори ризику, холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїни В, сечова кислота, АПФ, імунобіологічна терапія.

**Мета роботи** – оцінити поширеність серцево-судинного ризику у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку, наявності чи відсутності постменопаузи, дисліпідемії та клініко-лабораторних характеристик захворювання.

**Матеріали та методи.** Обстежили 50 хворих жінок зі встановленим діагнозом ревматоїдного артрити. Серцево-судинний ризик визначали за шкалою mSCORE, з градацією на низький, середній, високий, дуже високий у жінок старше за 45 років. Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний, біохімічний аналізи крові, визначення рівнів СРП, РФ, АЦЦП. Для характеристики активності використовували DAS28. Визначали вміст холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, аполіпопротеїну А1, аполіпопротеїну В, сечової кислоти, мікроальбумінурію.

**Результати.** Оцінювання поширеності серцево-судинного ризику серед обстежених старше за 45 років показало, що найбільша частка мала середній, а майже кожна п'ята – високий серцево-судинний ризик. Аналіз розподілу серцево-судинного ризику за mSCORE залежно від віку свідчив про вірогідні ознаки збільшення його поширеності після 45 років і суттєві відмінності за кількісним показником між пацієнтками в когорті від 46 до 60 і більше ніж 60 років. У 83,3 % жінок зі збереженою репродуктивною функцією не спостерігали серцево-судинного ризику, 11,1 % демонстрували середній і 5,6 % – низький. У жінок у постменопаузі лише 3,9 % не мали серцево-судинного ризику, у більшості (64,7 %) спостерігали середній, 25,5 % – високий та у 3,9 % – дуже високий. Аналіз свідчив про наявність вірогідних відмінностей у пацієнок старше за 60 років, більшість з них демонстрували серцево-судинний ризик понад 5 %. Більшість хворих, які отримували імунобіологічну терапію, метотрексат, мали тенденцію до нижчого серцево-судинного ризику. За кількісними показниками у групі пацієнтів, що постійно отримували імунобіологічну терапію, серцево-судинний ризик був вірогідно нижчим.

**Висновки.** Поширеність серцево-судинного ризику серед жінок із ревматоїдним артритом після 45 років становить 96 %, причому суттєво вищу його частоту реєстрували в пацієнок старше за 60 років. Вірогідно вищі кількісні показники серцево-судинного ризику за шкалою mSCORE спостерігали у хворих із високим ступенем активності запального процесу (СРП, КБС, КПС, показника DAS28). Аналіз поширеності серцево-судинного ризику свідчив про тенденцію до його збільшення в жінок, які не отримували імунобіологічну терапію. У групі обстежених із серцево-судинним ризиком понад 5 % констатовані явища дисліпідемії, що характеризувалися вищими рівнями холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і вірогідно нижчими концентраціями ЛПВЩ.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 12–16*

## Клинико-демографические особенности распространённости сердечно-сосудистого риска у женщин больных ревматоидным артритом по результатам анализа показателей mSCORE

Е. А. Гармиш, В. Г. Левченко, Е. И. Митченко

**Цель работы** – оценить распространённость сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста, наличия или отсутствия менопаузы, дислипидемии и клинико-лабораторных характеристик заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных, все – женщины с установленным диагнозом ревматоидного артрита. Сердечно-сосудистый риск определяли по шкале mSCORE, по градации низкий, средний, высокий, очень высокий у женщин возрастом старше 45 лет. Лабораторное обследование пациентов включало общий и биохимический анализ крови, определение уровней СРП, РФ, АЦЦП. Для характеристики активности использовали DAS28. Определяли содержание холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, мочевой кислоты, АПФ, микроальбуминурию.

**Результаты.** Оценка распространённости сердечно-сосудистого риска среди обследованных возрастом более 45 лет показала, что наибольшая часть имела средний, а почти каждая пятая – высокий сердечно-сосудистый риск. Анализ распределения сердечно-сосудистого риска по mSCORE в зависимости от возраста свидетельствовал о достоверных признаках повышения его распространённости после 45 лет и существенных различиях по количественным показателям между пациентами в когорте от 46 до 60 и более 60 лет. У 83,3 % женщин с сохранённой репродуктивной функцией не отмечался сердечно-сосудистый риск, 11,1 % демонстрировали средний и 5,6 % – низкий. У женщин в постменопаузе лишь 3,9 % не имели сердечно-сосудистого риска, у большинства (64,7 %) отмечался средний, 25,5 % – высокий и у 3,9 % – очень высокий. Анализ свидетельствовал о достоверных отличиях у пациенток возрастом старше 60 лет, большая часть которых демонстрировала сердечно-сосудистый риск более 5 %. Большинство больных, которые получали иммунобиологическую терапию, метотрексат, имели сердечно-сосудистый риск менее 5 %.

**Выводы.** Распространённость сердечно-сосудистого риска среди женщин с ревматоидным артритом после 45 лет составляет 96 %, причём значительно большая его часть регистрировалась у пациенток возрастом старше 60 лет. Достоверно более высокие количественные показатели сердечно-сосудистого риска по шкале mSCORE наблюдались у больных с высокой степенью активности воспалительного процесса (СРП, КБС, КПС, показателя DAS28). Анализ распространённости сердечно-сосудистого риска свидетельствовал о тенденции увеличения у женщин, которые не получали иммунобиологическую терапию. В группе обследованных с сердечно-сосудистым риском более 5 % констатированы явления дислипидемии, что характеризовались более высокими уровнями холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В и достоверно низкими концентрациями ЛПВП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, факторы риска, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, аполипопротеин А1, аполипопротеины В, мочевая кислота, АПФ, иммунобиологическая терапия.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 12–16*



## Clinical and demographic features of cardio-vascular risk in female with rheumatoid arthritis according to mSCORE analysis results

O. O. Garmish, V. G. Levchenko, O. I. Mitchenko

**The aim** of the research was to estimate the occurrence of cardio-vascular risk among patients with rheumatoid arthritis depending on age, status of menopause, dyslipidemia and clinical and laboratory features.

**Materials and methods.** 50 female patients with confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis were examined. Cardio-vascular risk was defined according to mSCORE with the following gradation: low, middle, high, very high level among women aged >45 years old. Laboratory diagnostics consisted of clinical and biochemistry blood analysis, determination of CRP, RF and ACCP. DAS28 was used for activity characteristic. Cholesterol, HDL, LDL, thyroglobulin, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, uric acid, ATE, microalbuminuria were tested.

**Results.** Estimation of cardio-vascular risk occurrence among patients older than 45 years old showed that the majority had a middle level of cardio-vascular risk whereas almost every fifth patient has a high level. Analysis of cardio-vascular risk occurrence according to mSCORE depending on patients' age showed its significant elevation among patients elder than 45 years old and substantial differences in quantitative indices in group of patients aged 46 – 60 and >60. 83.3 % of reproductive age female patients did not show cardio-vascular risk, 11.1 % showed middle level and 5.6 % – low level of cardio-vascular risk. Only 3.9 % of postmenopausal women did not have a cardio-vascular risk, the majority (64.7 %) showed middle level, 25.5 % – high level and 3.9 % – very high level. The analysis revealed the presence of significant differences in patients older than 60 years old and the most of them demonstrated cardio-vascular risk more than 5 %. The majority of patients, who received immunobiological therapy (methotrexat), had cardio-vascular risk less than 5 %.

**Conclusions.** Occurrence of cardio-vascular risk among women older than 45 years old with rheumatoid arthritis made 96 % whereas its grater part was registered in patients older than 60 years old. Significantly higher quantitative indices of cardio-vascular risk according to mSCORE scale were observed in patients with high activity level of inflammatory process (CRP, TJC, SJC and DAS28 levels). Analysis of cardio-vascular risk occurrence indicated its increasing trend among women who did not receive immunobiological therapy. The tested group of patients with cardio-vascular risk of more than 5 % showed dyslipidemia which was characterized by higher levels of cholesterol, LDL, apolipoprotein B and significantly lower HDL concentration.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Risk Factors, Cholesterol, HDL, LDL, Triglycerides, Apolipoprotein AI, Apolipoproteins B, Uric Acid, ACE, Immunobiotherapy.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 12–16*

Ревматоїдний артрит нині розглядається як захворювання, що асоційоване з прискореним розвитком атеросклерозу та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [1]. Підвищення летальності з приводу серцево-судинних захворювань у хворих на ревматоїдний артрит зумовлено поєднанням системного запального процесу із традиційними факторами ризику серцево-судинних ускладнень і генетичним компонентом [2–4]. В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із запобігання серцево-судинного ризику ревматоїдний артрит розглядається як незалежний фактор ризику [7] та включений до останньої версії Британського калькулятора ризику серцево-судинних захворювань – QRISK II [5]. Експертами робочої групи Європейської антиревматичної ліги рекомендовано до використання модифіковану шкалу SCORE, згідно з якою показник SCORE помножується на 1,5 за наявності в пацієнта двох або більше із перерахованих ознак: тривалість хвороби більше ніж 10 років, ревматоїдний фактор (РФ) та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), наявність системних проявів [6]. Cognales із колегами дослідили, що застосування mSCORE дає змогу перевести в інші класи тільки 0,03 % хворих та не дає можливості ідентифікувати навіть хворих високого ризику з асимптоматичним атеросклерозом сонних артерій [8]. Наявність діагнозу ревматоїдний артрит не є показанням до призначення ліпідзнижувальної терапії, його потрібно брати до уваги під час розрахунку серцево-судинного ризику. Дослідження останніх років показали відсутність прямого кореляційного зв'язку між показниками ліпідного обміну та розвитком серцево-судинних ускладнень у хворих на запальні захворювання суглобів. Так, за даними дослідження AMORIS, незважаючи на значно нижчий рівень загального холестерину у хворих на ревматоїдний артрит,

інфаркт міокарда та ішемічний інсульт у них розвивався в 1,6 раза частіше, ніж у хворих без ревматоїдного артриту [9]. За даними Е. Myasodova, встановлено парадоксальний нелінійний зв'язок між рівнем загального холестерину та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме: зниження рівня загального холестерину <4 ммоль/л супроводжувалось зростанням серцево-судинного ризику у 3,3 раза, але рівень загального холестерину  $\geq 4$  ммоль/л взагалі не супроводжувався зростанням серцево-судинного ризику [10].

### Мета роботи

Оцінити поширеність серцево-судинного ризику у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку, наявності чи відсутності постменопаузи, дисліпідемії та клініко-лабораторних характеристик захворювання.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 50 хворих жінок зі встановленим діагнозом ревматоїдного артриту за критеріями ACR (1987) та ACR/EULAR (2010). Серцево-судинний ризик визначали за шкалою mSCORE, з градацією на низький, середній, високий та дуже високий у жінок старше за 45 років. Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний, біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) і РФ методом латекс-аглютинації, оцінювання титру АЦЦП методом ELISA. Для характеристики активності ревматоїдного артриту використовували шкалу активності хвороби DAS28 (із включенням у формулу для розрахунку значення СРП). Ліпідний профіль крові визначали за вмістом загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, аполіпопротеїну А1, аполіпопротеїнів В. Визначення сечової кислоти, ангіотензин-перетворювального фактора (АПФ) здійснювали в сироватці венозної крові. Мікроальбумінурія визначалась у добовій сечі.

**Результати та їх обговорення**

Оцінювання поширеності серцево-судинного ризику серед обстежених віком старше за 45 років показало: найбільша частка з них мала помірний, а майже кожна п'ята – високий серцево-судинний ризик (рис. 1).

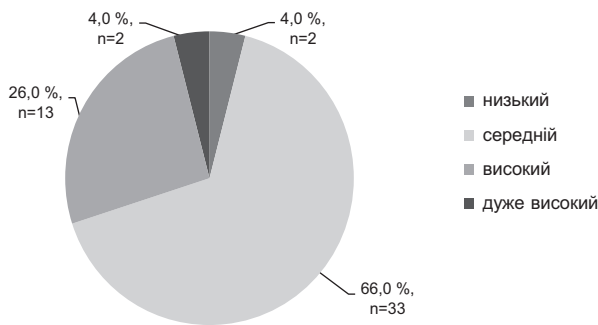


Рис. 1. Поділ хворих на ревматоїдний артрит, які старші за 45 років, за рівнем серцево-судинного ризику.

Аналіз розподілу серцево-судинного ризику за mSCORE (рис. 2) залежно від віку свідчив про ознаки зростання його поширеності після 45 років ( $p=0,0000$ ) і суттєві відмінності за кількісним показником між пацієнтками в когорті від 46 до 60 і більше ніж 60 років ( $p=0,000010$ ).

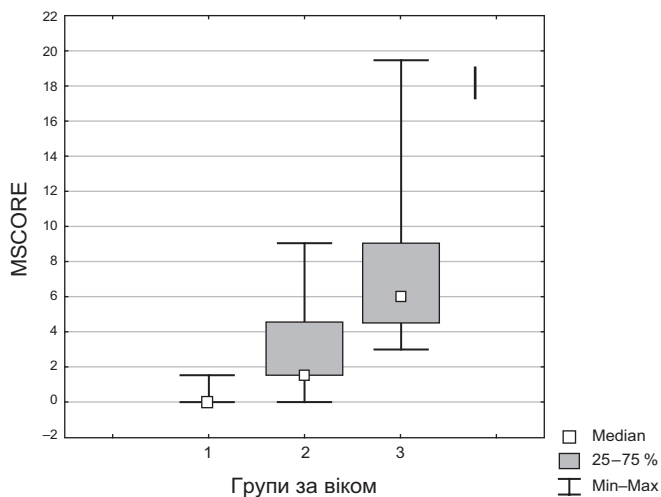


Рис. 2. Рівні серцево-судинного ризику за mSCORE у жінок, які хворі на ревматоїдний артрит, різного віку: 1 – до 45 років, 2 – від 46 до 60 років, 3 – старше за 60 років.

Враховуючи наявні переконливі дані щодо впливу постменопаузи на серцево-судинний ризик, здійснили оцінювання поширеності серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності або відсутності цього факту. За умов аналізу розподілу серцево-судинного ризику в пацієнток залежно від наявності або відсутності постменопаузи встановили, що у 83,3 % жінок зі збереженою репродуктивною функцією не спостерігали серцево-судинного ризику, 11,1 % демонстрували середній і 5,6 % – низький. Одночасно виявили, що в жінок у постменопаузі тільки 3,9 % не мали серцево-судинного ризику, у більшості (64,7 %) спостерігали середній, 25,5 % – високий, у 3,9 % – дуже високий. Причому вірогідні відмінності у групах спостерігалися за градаціями: немає

**Показники віку пацієнтів і перебігу ревматоїдного артриту за рівнем серцево-судинного ризику**

Показник	Статистичний показник	Хворі на РА		P
		СС ризик до 5% (n=35)	СС ризик понад 5% (n=15)	
Вік:	п, (%)			0,0057
– 45–60 років;		30 (85,7)	7 (46,7)	
– >60 років		5 (14,3)	8 (53,3)	
Наявність менопаузи:	п, (%)			0,3373
– жінки до менопаузи;		2 (5,7)	0 (0,0)	
– жінки в постменопаузі		33 (94,3)	15 (100,0)	
Тривалість РА:	п, (%)			
– до 5 років;		9 (25,7)	3 (20,0)	0,6519
– 5–10 років;		14 (40,0)	6 (40,0)	1,0000
– понад 10 років		12 (34,3)	6 (40,0)	0,6869
Ступінь активності РА:	п, (%)			0,1556
– II		18 (51,4)	11 (73,3)	
– III		16 (45,7)	4 (26,7)	
Стадія рентгенологічна РА:	п, (%)			
– I		1 (2,9)	1 (6,7)	0,5212
– II		7 (20,0)	4 (26,7)	0,5871
– III		22 (62,9)	8 (53,3)	0,5115
– IV		5 (14,2)	2 (13,3)	0,9253
Факт використання ГКС:	п, (%)			0,6704
– постійно використовували;		32 (91,4)	13 (86,7)	
– не використовували		3 (8,6)	2 (13,3)	
Тривалість використання ГКС:	п, (%)			
– до 1 року;		8 (24,2)	5 (38,5)	0,3298
– від 1 до 5 років;		16 (48,5)	7 (53,8)	0,7691
– від 5 до 10 років;		5 (15,2)	0 (0,0)	0,1626
– понад 10 років		3 (9,1)	1 (7,7)	0,9171
Факт використання ІБТ:	п, (%)			0,6480
– постійно використовували;		14 (40,0)	7 (46,7)	
– не використовували		21 (60,0)	8 (53,3)	
Тривалість використання ІБТ:	п, (%)			0,3645
– до 5 років;		12 (85,7)	5 (71,4)	
– понад 5 років		2 (14,3)	2 (28,6)	
Факт використання метотрексату:	п, (%)			0,6704
– використовували;		32 (91,4)	13 (86,7)	
– не використовували		3 (8,6)	2 (13,3)	
Доза метотрексату, мг на тиждень:	п, (%)			
– до 10 мг;		4 (12,5)	3 (25,0)	0,3423
– 10–15 мг;		20 (62,5)	6 (50,0)	0,4385
– понад 15 мг		8 (25,0)	9 (25,0)	1,0000
Регулярність лікування	п, (%)	18 (51,4)	5 (33,3)	0,2473
Прихильність до лікування:	п, (%)			0,3282
– низька;		0	0	
– середня;		7 (20,0)	5 (33,3)	
– висока		28 (80,0)	10 (66,7)	
Тривалість використання базисної терапії:	п, (%)			
– до 1 року;		2 (6,2)	0	0,3905
– від 1 до 5 років;		15 (46,8)	8 (66,6)	0,2434
– понад 5 років		15 (46,8)	4 (33,3)	0,4085



ризик (p=0,0000), середній (p=0,0000) і високий (p=0,0001). Для виконання завдань дослідження поділили пацієнтів за градаціями: серцево-судинний ризик до 5% і більше ніж 5%, беручи до уваги невеликі за кількістю осіб групи з низьким і дуже високим ризиком. Аналіз за віком, перебігом ревматоїдного артриту та методами терапії, що використовували, свідчив про наявність вірогідних відмінностей у пацієток старше за 60 років (табл. 1), більшість з них демонстрували серцево-судинний ризик понад 5%. За всіма іншими параметрами перебігу ревматоїдного артриту суттєвих відмінностей між групами серцево-судинного ризику до 5% і більше ніж 5% не констатували. Відзначимо, що більшість хворих, які отримували імунобіологічну терапію (ІБТ), метотрексат, у тому числі достатні дози метотрексату, і регулярно виконували рекомендації лікаря, мали тенденцію до меншого серцево-судинного ризику.

Враховуючи тенденцію до наявності меншої кількості хворих, які отримували імунобіологічну терапію в когорті помірного і середнього серцево-судинного ризику, здійснили оцінювання кількісних його значень залежно від факту використання імунобіологічної терапії, що показала вірогідні відмінності між групами і констатацією суттєво вищого рівня серцево-судинного ризику у групі хворих, в лікування яких не включали імунобіологічну терапію (табл. 2).

Таблиця 2

#### Показники серцево-судинного ризику при використанні імунобіологічної терапії

Показник, одиниці вимірювання	Статистичний показник	Хворі на РА	
		Постійно використовували ІБТ (n=49)	Не використовували ІБТ (n=56)
Серцево-судинний ризик, %	Me	1,0*	1,5
	(Lq; Uq)	(0,0; 1,5)	(0,0; 3,0)
	[min; max]	[0,0; 7,5]	[0,0; 19,5]

Примітка: \* – вірогідність відмінностей показника (p≤0,05).

Беручи до уваги вагоме значення запалення в розвитку серцево-судинних захворювань, вважали за доцільне здійснити порівняльний аналіз маркерів інтенсивності запального процесу при ревматоїдному артриті (табл. 3). Результати продемонстрували вірогідні відмінності за кількісним вмістом СРП, КБС і КПС і рівнем DAS28, які були вищими в пацієток із серцево-судинним ризиком понад 5%. Слід відзначити, що, незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей, підвищення серцево-судинного ризику асоціювалося зі збільшенням частки хворих із позитивним тестом на наявність АЦЦП і більшою кількістю рентгенологічно виявлених ерозій. Одночасно встановили, що частка пацієнтів із серопозитивним ревматоїдним артритом була майже аналогічною в обох групах.

Ретельне оцінювання параметрів ліпідогамі, рівня сечової кислоти, мікроальбумінурії та АПФ показало, що хворі з серцево-судинним ризиком понад 5% демонстрували суттєво вищі рівні загального холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і вірогідно нижчі концентрації ЛПВЩ, що відповідає даним наукової літератури та результатам

Таблиця 3

#### Маркери перебігу запалення та активності в пацієнтів із різним рівнем серцево-судинного ризику\*

Показник, одиниці вимірювання	Статистичний показник	Хворі на РА		P
		СС ризик до 5% (n=35)	СС ризик понад 5% (n=15)	
СРП, мг/л	Me (Lq; Uq) [Min; Max]	5,81 (3,61; 15,31) [2,51; 33,41]	17,41 (6,11; 36,15) [2,11; 90,31]	0,01579
РФ «+»	n, (%)	30 (85,7)	14 (93,3)	0,4870
АЦЦП «+»	n, (%)	21 (60,0)	10 (66,7)	0,6422
DAS28	Me (Lq; Uq) [Min; Max]	4,70 (3,50; 4,90) [2,70; 7,20]	5,20 (4,50; 5,50) [2,10; 8,60]	0,0432
КБС	Me (Lq; Uq) [Min; Max]	17,0 (10,0; 25,0) [0,0; 41,0]	28,0 (17,0; 38,0) [0,0; 56,0]	0,01675
КПС	Me (Lq; Uq) [Min; Max]	9,0 (4,0; 11,0) [0,0; 15,0]	13,0 (10,0; 18,0) [0,0; 56,0]	0,00893
Наявність ерозій (кількість пацієнтів)	n, (%)	30 (85,7)	14 (93,3)	0,4870

Примітка: \* – показники розраховані для пацієнтів старше за 45 років.

обстежень у загальній популяції. Зауважимо, що в пацієток із серцево-судинним ризиком понад 5% спостерігали тенденцію до збільшення вмісту сечової кислоти і більша частка їх демонструвала наявність мікроальбумінурії.

#### Висновки

1. Поширеність серцево-судинного ризику серед жінок із ревматоїдним артритом після 45 років становить 96%, причому суттєво вищу його частоту реєстрували в пацієток старше за 60 років.

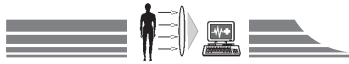
2. Встановили, що вірогідно вищі кількісні показники серцево-судинного ризику за шкалою mSCORE спостерігалися у хворих із високим ступенем активності запального процесу (при збільшенні СРП, кількості припухлих і болючих суглобів, показника DAS28).

3. Аналіз поширеності серцево-судинного ризику за умов різних схем лікування ревматоїдного артриту свідчив про тенденцію до його збільшення в жінок, які не отримували імунобіологічну терапію.

4. Відповідно до загальних тенденцій у групі обстежених з серцево-судинним ризиком понад 5% констатовані явища дисліпідемії, що характеризувалися вищими рівнями загального холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і вірогідно нижчими концентраціями ЛПВЩ.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується стратифікація прогностично несприятливих традиційних і сурогатних факторів серцево-судинного ризику за умов ревматоїдного артриту, визначення їхньої вагомості та взаємозв'язків із перебігом захворювання та методами хворобомодифікувального, симптоматичного лікування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.



## Список літератури

1. Gonzalez-Gay M.A. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Semin Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 35. – P. 8–17.
2. Traditional and nontraditional cardrisk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, B.I. Joffe, M.G. Veller, et al. // *J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 435–42.
3. HLA-DRB1 persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, M.J. Lopez-Diaz, et al. // *Arthritis Rh.* – 2007. – Vol. 57. – P. 125–32.
4. TNFA-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / L. Rodriguez-Rodriguez, C. González-Juanatey, R. Palomino-Morales, et al. // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216. – P. 125–30.
5. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2 / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, Y. Vinogradova, et al. // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 1475–82.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(13). – P. 1635–701.
7. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J. Peters, D.P. Symmons, D. McCarey, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 325–31.
8. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / A. Corrales, J.A. Parra, C. Gonzalez-Juanatey, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1764–70.
9. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study / A.G. Semb, T.K. Kvien, A.H. Aastveit, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1996–2001.
10. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C.S. Crowson, H.M. Kremers, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 482–7.
1. Dessein, P. H., Joffe, B. I., Veller, M. G., Stevens, B.A., Tobias, M., Reddi, K., & Stanwix, A. E. (2005) Traditional and nontraditional cardrisk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 32, 435–42.
2. Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Lopez-Diaz, M. J., Piñeiro, A., Garcia-Porrúa, C., Miranda-Filloo, J. A., et al. (2007) HLA-DRB1 persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rh*, 57, 125–32. doi: 10.1002/art.22482.
3. Rodríguez-Rodríguez, L., González-Juanatey, C., Palomino-Morales, R., Vázquez-Rodríguez, T. R., Miranda-Filloo, J. A., Fernández-Gutiérrez, B., et al. (2011) TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, 216, 125–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.052.
4. Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., Robson, J., Minhas, R., Sheikh, A., & Brindle, P. (2008) Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 336, 1475–82. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39609.449676.25.
5. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., et al. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.*, 33(13), 1635–701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
6. Peters, M. J., Symmons, D. P., McCarey, D., Dijkmans, B. A., Nicola, P., Kvien, T. K., et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 69, 325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
7. Corrales, A., Parra, J. A., Gonzalez-Juanatey, C., Rueda-Gotor, J., Blanco, R., Llorca, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2013) Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 72, 1764–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203688.
8. Semb, A. G., Kvien, T. K., Aastveit, A. H., Jungner, I., Pedersen, T. R., Walldius, G., & Holme, I. (2010) Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*, 69, 1996–2001. doi: 10.1136/ard.2009.126128.
9. Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Roger, V. L., Fitz-Gibbon, P. D., Thorneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2011) Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 70, 482–7. doi: 10.1136/ard.2010.135871.

## References

## Відомості про авторів:

Гармиш О. О., старший науковий співробітник, канд. мед. наук, відділ некоронарних хвороб серця та ревматології, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ.

Левченко В. Г., молодший науковий співробітник, відділ некоронарних хвороб серця та ревматології, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, E-mail: levchenkovladimir@i.ua.

Мітченко О. І., д-р мед. наук, професор, відділ дисліпидемії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ.

## Сведения об авторах:

Гармиш Е. А., старший научный сотрудник, канд. мед. наук, отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев.

Левченко В. Г., младший научный сотрудник, отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, E-mail: levchenkovladimir@i.ua.

Митченко Е. И., д-р мед. наук, профессор, отдел дислипидемий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев.

## Information about authors:

Garmish O. O., MD, PhD, Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine.

Levchenko V. G., MD, Junior researcher, Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine, E-mail: levchenkovladimir@i.ua.

Mitchenko O. I., MD, PhD, DSci, Professor, Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine.

Поступила в редакцию 18.10.2016 г.





R. V. Denina

## Risk prediction in acute coronary syndrome depending on the types of myocard revascularization

State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

**Key words:** Prognosis, Myocardial Infarction, Risk, Revascularization, NT-proBNP, GRACE.

Risk of complications in patients with acute coronary syndrome determination has received much attention and offered a variety of options for scales in the last years. GRACE scale is the most informative method to assess the risk of death during hospitalization period and during the next 6 months at present. Some studies recommend to complement GRACE scale with detection of the N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) blood levels.

**The purpose of the study** was to assess risk factors by GRACE scale and activity in serum levels of NT-proBNP in myocardial infarction depending on the types of coronary arteries revascularization.

**Materials and Methods.** The study involved 80 patients with acute myocardial infarction with heart failure; the average age of patients was  $(61.16 \pm 5.79)$  years, 52 (65 %) men. The patients were divided into 4 groups. Group I included patients who were prescribed thrombolytic therapy ( $n=10$ ); group II patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarction-depending vessels ( $n=35$ ); group III involved patients ( $n=23$ ) who were administered both methods of treatment. Group IV included 12 individuals who were administered conservative treatment.

**Results.** The research showed that the lowest levels of NT-proBNP were observed on the 7th day in patients who have been administered percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarction-depending vessels ( $254.1 \pm 11.3$  fmol/ml,  $p < 0.05$ ). The risk of adverse events evaluated by the GRACE scale in patients with MI after performed PCI with stenting of the infarction-depending vessels and thrombolytic therapy is lower ( $12.2 \pm 1.35$  %) than in patients who were administered thrombolytic therapy ( $14.23 \pm 0.58$  %) and those with conservative treatment ( $15.63 \pm 0.89$  %).

**Conclusion.** The risk of death by GRACE scale in patients with myocardial infarction after performed PCI with stenting of the infarction-depending vessels and thrombolytic therapy is lower than in patients without coronary intervention.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 17–20*

### Прогнозування ризику при гострому коронарному синдромі залежно від типів реваскуляризації міокарда

Р. В. Деніна

Протягом останніх років стратифікації ризику несприятливих подій у хворих на гострий коронарний синдром приділялося багато уваги та пропонувалися різноманітні варіанти шкал. Найбільш інформативною на тепер методикою, що дає можливість оцінити ризик смерті як у період госпіталізації, так і протягом найближчих 6 місяців, є шкала GRACE. В окремих дослідженнях рекомендовано доповнити шкалу GRACE визначенням у крові рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).

**Мета роботи** – оцінити ступінь ризику несприятливих подій за шкалою GRACE та активність сироваткових рівнів NT-proBNP при інфаркті міокарда залежно від способу реваскуляризації коронарних артерій.

**Матеріали та методи.** Обстежили 80 осіб на гострий інфаркт міокарда з супутньою серцевою недостатністю, середній вік становив  $61,16 \pm 5,79$  року. Серед пацієнтів переважали чоловіки 52 (65 %). Хворих поділили на чотири групи: до 1 увійшли хворі, яким застосована тромболітична терапія ( $n=10$ ); 2 група ( $n=35$ ) – це хворі, яким проводили первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) зі стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії (ІЗКА); до 3 групи ( $n=23$ ) увійшли хворі, яким здійснили тромболітичну терапію (ТЛТ) із ЧКВ ІЗКА; до 4 групи – 12 осіб, яких лікували тільки медикаментозно.

**Результати.** Встановили, що найнижчі рівні NT-proBNP на 7 добу спостерігалися у групі хворих, яким виконали ЧКВ зі стентуванням ІЗКА ( $254,1 \pm 11,3$  фмоль/мл,  $p < 0,05$ ). Ризик несприятливих подій, що розраховані за шкалою GRACE, у хворих з ІМ після реваскуляризації ІЗКА та ТЛТ із ЧКВ ІЗКА є нижчим ( $12,2 \pm 1,35$  %), ніж у хворих, яким здійснили ТЛТ ( $14,23 \pm 0,58$  %) та у тих пацієнтів, які отримували лише медикаментозне лікування ( $15,63 \pm 0,89$  %).

**Висновки.** Ризик смерті за шкалою GRACE у хворих на інфаркт міокарда після реваскуляризації шляхом стентування ІЗКА є нижчим, ніж у хворих, які отримували лише медикаментозне лікування.

**Ключові слова:** ризик, інфаркт міокарда, реваскуляризація, NT-proBNP, GRACE.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 17–20*

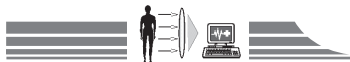
### Прогнозирование риска при остром коронарном синдроме в зависимости от типов реваскуляризации миокарда

Р. В. Денина

В течение последних лет стратификации риска больных с острым коронарным синдромом уделялось много внимания и предлагались различные варианты шкал. Наиболее информативной на сегодняшний день методикой, позволяющей оценить риск смерти как в период госпитализации, так и в течение ближайших 6 месяцев, является шкала GRACE. В отдельных исследованиях рекомендуется дополнить шкалу GRACE определением в крови уровня N-конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

**Цель работы** – оценить степень риска неблагоприятных событий по шкале GRACE и активность сывороточных уровней NT-proBNP при инфаркте миокарда в зависимости от способа реваскуляризации коронарных артерий.

**Материалы и методы.** Обследовано 80 больных острым инфарктом миокарда с сопутствующей сердечной недостаточностью, средний возраст которых составил  $(61,16 \pm 5,79)$  года. Среди обследуемых преобладали мужчины 52 (65 %). Больных разделили на четыре группы: 1 группа – больные, которым проведена тромболитическая терапия ( $n=10$ ); 2 группа ( $n=35$ ) – первичное чрескожное



коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА), 3 группа (n=23) – больные, которым проводили тромболитическую терапию (ТЛТ) с последующим ЧКВ ИЗКА; 4 группу составили 12 человек, которых лечили только консервативно без ЧКВ.

**Результаты.** В ходе работы установлено, что самые низкие уровни NT-proBNP на 7 сутки наблюдались в группе больных, которым проводили ЧКВ со стентированием ИЗКА ( $254,1 \pm 11,3$  фмоль/мл,  $p < 0,05$ ). Риск неблагоприятных событий, рассчитанных по шкале GRACE, у больных с инфарктом миокарда после проведённой реваскуляризации ИЗКА и ТЛТ с ЧКВ ИЗКА ниже ( $12,2 \pm 1,35\%$ ), чем у больных, которым проводили ТЛТ ( $14,23 \pm 0,58\%$ ), и тех, которые получали только медикаментозное лечение ( $15,63 \pm 0,89\%$ ).

**Выводы.** Риск смерти по шкале GRACE у больных с инфарктом миокарда после проведённой реваскуляризации путём стентирования ИЗКА ниже, чем у больных без коронарного вмешательства.

**Ключевые слова:** риск, инфаркт миокарда, реваскуляризация, NT-proBNP, GRACE.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 17–20*

The choice of treatment strategy in patients with acute coronary syndrome (noninvasive, invasive or both) is based on the assessment of hospital morbidity prediction and remain the most important task in cardiology.

There are a few quantitative scales (TIMI, GRACE, RAMI, CADILLAC), that allow to optimize risk stratification of ischemic cases in early stages and long term disease [1–3,9]. Doctors estimate the risk of unfavorable result not only for the prediction specification of illness, but also in order to determine the treatment tactic and duration of hospitalization. Most often we use the TIMI or GRACE scale to estimate the risk of adverse cases [3,4]. GRACE scale is the most informative for today. It allows assessing the risk of morbidity during hospitalization and 6 months later. We use 3 indices for GRACE calculations: 1 – history of disease (patient's age, Killip classification, myocardial infarction (MI) in anamnesis); 2 – indices of haemodynamic and coronary flow on admission (heart rate, blood pressure level, deviation of ST segment); 3 – indices during hospitalization (creatinine level, cardiac levels (troponin T, I, enzymes) and coronary interventions) [4,5].

Nowadays biomarkers of myocardial necrosis are widely used; they help a lot in diagnostics of disease. Moreover, they allow determining the choice of treatment and prognosticating the risk. One of them is brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [5–7,10].

High level of BNP/NT-proBNP depends on the size of infarction zone [2]. The level of BNP/NT-proBNP in these patients increases proportionally to the degree of left ventricle dysfunction with heart insufficiency class, level of pulmonary hypertension and generally show the size of personal cardiovascular risk [2,8,10].

High level of BNP/NT-proBNP helps to predict adverse events of myocardial infarction [2,5,8]. In seniors it is more informative due to cardiovascular morbidity than GRACE scale. When we assess the hospital morbidity risk the measurement of BNP/NT-proBNP increases the prompt diagnosis [3,7].

**The purpose of the study** was to assess risk factors by GRACE scale and activity in serum levels of NT-proBNP in myocardial infarction depending on the types of coronary arteries revascularization.

#### Materials and methods

The study involved 80 patients with concomitant heart failure. The patients' age ranged from 40 to 75 years, the average age was ( $61.16 \pm 5.79$ ) years. We examined 52 (65%) men and 28 (35%) women.

Q–MI in acute phase was found in 63.5%, QS–MI in – 36.5% of men. Among women the Q–MI was diagnosed in 67.9% and

QS–MI in 32.1% of patients. While assessing acute noncompensated heart failure on admission according to Killip classification we found 70% with Killip–I and 30% with Killip–II cases.

The risk factors were evaluated in each case. The most common MI risk factors were bad habits (smoking) – 47.5%, lower physical activity – 70.0% of patients. Lack of exercise preceded the development of MI in 16.0% of patients. Overweight ( $BMI > 27$  kg/m<sup>2</sup>) was diagnosed in 22.5% of patients, family history of cardiovascular diseases was present in 54.0% of cases.

The estimation of concomitant diseases is also important. The diabetes mellitus and impaired glucose tolerance occurred in 40% of cases (11% of men and 13% of women), stage II hypertension – in 42.5% of patients, stage III hypertension (EH) was diagnosed in 10% of examined patients. Hypercholesterolemia (general cholesterol level  $\geq 5$  mmol/l) was noticed in 60% of patients. In their menopause period were 78.6% of women.

All patients had diastolic dysfunction of the left ventricle with ejection fraction of  $50.03 \pm 0.46\%$  (echocardiography was performed by 2–3 days).

There were no statistically significant differences in the presence of risk factors described in groups.

Distribution of patients was held on admission to the department of minimally invasive therapy.

All patients were divided into 4 groups. Group I involved 10 patients who were administered thrombolytic therapy. Group II included 35 patients who were applied percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarction–depending vessels. Group III included 23 patients who underwent pharmacoinvasive therapy (percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarction–depending vessels).

In this group of patients PCI with stenting of the infarction–depending vessels was performed 12 hours after ineffective thrombolysis in the prehospital phase, which was confirmed by coronary angiography ( $6.48 \pm 2.23$  hours). Group IV included 12 patients who underwent conservative treatment (without TLT).

Drug treatment included: antiplatelet agents (aspirin – 75 mg/day), clopidogrel – 75 mg/day or tykahlrelor – 90 mg/day; anticoagulants (enoxaparin for the first 4 days, 1 mg/kg \* 2 times a day of transition to rivaroxaban at a dose of 2.5 mg 2 times a day); beta-adrenoblocker – bisoprolol – 2.5 mg/day; ACE inhibitor – enalapril – 5–10 mg/1–2 times a day; nitrate – isosorbide dinitrate: nitrosorbid – 10 mg/2–3 times a day; lipid-reducing therapy – atorvastatin – 20 mg per day.

The average term of percutaneous coronary intervention performance was  $9.5 \pm 3.4$  hours from the beginning of ACS (from 6 to 12 hours).



Clinical and instrumental researches included: complaints, anamnesis, objective data, results of instrumental (ECG, coronary angiography) and laboratory analyses.

Measurement of NT-proBNP level was performed by ELISA test ("Peninsula Laboratories", USA). NT-proBNP 45.14 mmol/ml was considered standard, "a gray zone" – 250–350 mmol/ml. Determination of serum in patients with NT-proBNP performed within the first 12–24 hours of hospitalization and observation for 7 days.

The assessment of hospital and 6-months survival rate (GRACE scale) was calculated by special calculating program for personal computers "Macromedia Flash Player 7". The points were calculated and determined the total risk of death during hospitalization (D), 6 months after (D6), risk of death or MI relapse during hospitalization (DM) and 6 months after (DM6).

Statistical analysis was performed using the biostatistics methods of Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) program. The arithmetic middlings (M), average errors (m), Student t-test for paired variables have been taken for consideration. The data have been presented in the form of (M±m).

The evaluation of patients' condition, determination of risk (GRACE scale) were performed during hospitalization and on the 7th day of examination.

### Results

The level of NT-proBNP was (474.34±04.12) fmol/ml in patients who received thrombolytic therapy (metalize) at the time of hospitalization. On the 7th day this index increased to (497.85±16.21) fmol/ml (p>0.01). During the observation period we detected rhythm disturbances by paroxysmal atrial fibrillation type (33.3%), ventricular premature beats and class II at Lown (50.0%), ventricular fibrillation in 16.7% of patients, there was an asystolic patient with successful resuscitation.

At the same time, patients who underwent PCI with stenting of the infarction-depending vessels (n=35) had decreased NT-proBNP level on the 7th day from (407.44±21.2) fmol/ml to (254.1±11.3) fmol/ml (p<0.05). In 28.6% of patients we detected the right coronary artery lesions, in 48.6% – anterior interventricular branch of the left coronary artery lesions and 22.8% of patients had multivessel disease (performed PCI with stenting of the infarction-depending vessels), due to which they were redirected to coronary bypass surgery. Angiographic success was achieved in 98 (98%) of patients and was accompanied by positive clinical effects and resolution of ST segment. These patients had paroxysms of atrial fibrillation/atrial flutter (11.4%), ventricular beats and classes for Lown (22.8%), atrial beats (31.4%).

Primary PCI with stenting of the infarction-depending vessels after ineffective TLT underwent 23 (28.75%) patients. It has been established that after 7 days of treatment the NT-proBNP level, as compared with values before treatment, decreased from (403.11±15.02) fmol/ml to (376.27±23.13) fmol/ml (p>0.05).

The group of patients who received only medical therapy (n=12) included older patients with contraindications to thrombolytic therapy and PCI with stenting of the infarction-depending vessels.

NT-proBNP level before treatment was (512.06±06.4) fmol/ml, and on the 7th day it decreased to (501.14±13.37) fmol/ml (p>0.05). Ventricular extrasystoles class I–III by Lown (66.7%) often occurred in this group of patients. Other arrhythmias or conduction disturbances in this group of patients was not detected.

A risk assessment of mortality, reinfarction and repeated myocardial infarction for GRACE risk scale is presented in Table 1.

Table 1

The relative risk of death, reinfarction and repeated myocardial infarction by GRACE scale (M±m)

	D, %	D6, %	DM, %	DM6, %
Group 1. TLT (n=10)	8.84±0.55	14.23±0.58	22.55±1.04	28.34±1.23
Group 2. PCI with stenting of the infarction-depending vessels (n=35)	3.43±0.12	6.46±0.34	6.97±0.45	24.95±1.18
Group 3. TLT with PCI with stenting of the infarction-depending vessels (n=23)	4.68±1.7	12.2±1.35	21.1±1.03	34.25±1.70
Group 4. Medical treatment (n=12)	9.76±0.55	15.63±0.89	26.85±1.54	26.65±1.83
p <sub>1</sub>	>0.05	<0.03	>0.05	>0.05
p <sub>2</sub>	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05
p <sub>3</sub>	>0.05	>0.01	>0.05	>0.05
p <sub>4</sub>	>0.05	>0.05	>0.01	<0.01
p <sub>5</sub>	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
p <sub>6</sub>	>0.05	<0.01	<0.05	>0.01

### Notes:

1. D – probability of death during hospitalization; D6 – probability of death after 6 months; DM – probability of death or MI relapse during hospitalization; DM6 – probability of death or MI relapse during hospitalization after 6 months.

2. p<sub>1</sub> – the probability of difference compared with Group 1 & Group 2; p<sub>2</sub> – the probability of difference compared with Group 1 & Group 3; p<sub>3</sub> – the probability of difference compared with Group 1 & Group 4; p<sub>4</sub> – the probability of difference compared with Group 2 & Group 3; p<sub>5</sub> – the probability of difference compared with Group 2 & Group 4; p<sub>6</sub> – the probability of difference compared with Group 3 & Group 4.



While assessing the risk of mortality, reinfarction and repeated myocardial infarction with the help of GRACE scale, we found out that the risk of total mortality, reinfarction, or repeat myocardial infarction during hospitalization (D) in patients with myocardial infarction after conducted PCI with stenting of the infarction-depending vessels was (3.43±0.12)%, after 6 months (D6) – (6.46±0.34)% ( $p>0.01$ ); the risk of death with the possibility of occurrence of reinfarction during the hospitalization (Dm) was (16.97±0.45)%, and risk of death or reinfarction after 6 months (DM6) was (24.95±1.18)% ( $p<0.05$ ). In patients who underwent TLT with next PCI with stenting of the infarction-depending vessels the total mortality risk, reinfarction, or repeated myocardial infarction during the hospitalization (D) was (4.68±1.7)%, after 6 months (D6) – (12.2±1.35)% ( $p>0.01$ ); the risk of death with the possibility of occurrence of reinfarction during the hospitalization (DM) was (21.1±1.03)%, and risk of death or reinfarction after 6 months (DM6) – (34.25±1.70)% ( $p<0.05$ ).

In patients after TLT endpoints were as follows: D – (8.84±0.55)%, D6 – (14.23±0.58)% ( $p<0.05$ ), Dm – (22.55±1.04)%, and DM6 – (28.34±0.31)% ( $p>0.05$ ).

In patients with myocardial infarction who received only medical treatment endpoints were: D – (9.76±0.55)%, D6 – (15.63±0.89)% ( $p<0.05$ ), Dm – (26.85±1.54)% and DM6 – (26.65±1.83)% ( $p>0.001$ ). Also, we have established correlational connections between level of NT-proBNP and

GRACE scale ( $r=0.85$ ;  $p<0.05$ ).

Consequently, the risk of death in patients with myocardial infarction after performed revascularization of the infarction-depending vessels and thrombolytic therapy with PCI with stenting of the infarction-depending vessels is lower than in patients who underwent thrombolytic therapy and those who received only medical treatment.

### Conclusions

1. Use of GRACE scale in combination with assessment of the NT-proBNP/BNP – biomarker level allows to identify the most “dangerous” risks for patients during the first day at the hospital, both in hospital and in remote period, it is important to prevent the unfavorable effects of optimal drug and interventional treatment.

2. Determination of NT-proBNP/BNP may serve not only as diagnostic tool for heart failure identification in patients with ACS, but as the prevalence index of ischemia, due to the nearest and long-term prognosis of AMI in relation to fatal cardiac vascular events, of recurrent coronary events and heart failure. It is established that the risk of death by GRACE scale in patients with heart failure with MI after performed PCI with stenting of the infarction-depending vessels is lower than in patients without undertaken reperfusion.

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

### References

1. Florira, M. et al. (2009) GRACE risk score in patients with acute coronary syndrome: the practical utility at hospital admission. *Acta Cardiologia*, 64(1), 133–134.
2. Park, K. L., Goldberg, R. J., Anderson, F. A., López-Sendón, J., Montalescot, G., Briefer, D. et al. (2014) Beta-blocker use in ST-segment elevation myocardial infarction in the reperfusion era (GRACE). *Am J Med.*, 127(6), 503–511. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.009.
3. Scirica, B. M., Cannon, C. P., Antman, E. M., Murphy, S. A., Morrow, D. A., Sabatine, M. S. et al. (2002) Validation of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol.*, 90, 303–305.
4. Park, K. L., Budaj, A., Goldberg, R. J., Anderson, F. A. Jr, Agnelli, G., Kennelly, B. M. et al. (2012) Risk-prediction model for ischemic stroke in patients hospitalized with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am. J. Cardiol.*, 111950, 628–635.
5. Maisel, A., Xue, Y., Greene, S. J., Pang, P. S., Januzzi, J. L., Piña, I. L., et al. (2015) The potential role of natriuretic peptide-guided management for patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail.*, 21, 233–239. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.009.
6. De Lemos, J. A. (2001) The prognostic value of BNP in patients with ACS. *N. Engl. J. Med.*, 4(345), 14, 1014–1021.
7. Schnabel, R., Lubos, E., Rupprecht, H. J., Espinola-Klein, C., Bickel, C., Karl, J. et al. (2006) BNP and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47, 552–558. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.039.
8. Zdravkovic, V., Mladenovic, V., Colic, M., Bankovic, D., Lazic, Z., Petrovic, M. et al. (2013) NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska*, 71(5), 472–479. doi: 10.5603/KP.2013.0093.
9. Granger, C. B., Goldberg, R. J., Dabbous, O., Pieper, K. S., Eagle, K. A., Cannon, C. P., et al. (2003) Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.*, 163, 2345–2353.
10. Sun, Y. H., Wang, G. L., Fu, Y. Y., Xue, C., & Hu, D. Y. (2009) Prognostic value of point of care B-type natriuretic peptide testing and GRACE score in patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 37(8), 716–720.

### Information about author:

Denina R. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 2 and nursing, State Higher Educational Establishment “Ivano-Frankivsk National Medical University”, Ukraine, E-mail: roksolana.dog@rambler.ru.

### Відомості про автора:

Деніна Р. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна, E-mail: roksolana.dog@rambler.ru.

### Сведения об авторе:

Денина Р. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и медсестринства, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина, E-mail: roksolana.dog@rambler.ru.

Поступила в редакцию 26.10.2016 г.



V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Nasonenko

## Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Key words:** Hypertension, Vascular Stiffness, Left Ventricular Hypertrophy, Transthoracic Echocardiography.

In terms of the general aging of population the role of senescence in the vascular and cardiac remodeling development remains controversial. The ways the ventricular and arterial stiffening affects the myocardial functioning are still unclear.

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the impact of aging on myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive men using aortic pulse wave velocity (aoPWV) and speckle tracking echocardiography.

**Materials and Methods.** 32 men with arterial hypertension stage II and 12 healthy males from 45 to 72 years were included into this study. Aortic stiffness was evaluated with the use of BPLab Vasotens System. Transthoracic echocardiography was performed using My Lab 50 equipment (Esaote, Italy). The patients with hypertension and healthy individuals from the control group were divided into 2 groups according their age.

**Results.** ASI significantly correlated with age ( $r=0.26, p<0.05$ ), PP ( $r=0.22, p<0.05$ ), aoPWV ( $r=0.16, p<0.05$ ), AIx ( $r=0.16, p=0.002$ ). PPA appeared related to BP ( $r=0.27, p<0.05$  for SBP with PPA). Global longitudinal strain (GLS) becomes significantly reduced in hypertensive patients compared to the control group. It was markedly diminished in both groups over 55 years. GLS correlated with aoPWV ( $r=0.26, p<0.05$ ). Circumferential and radial strain at the basal and the apical LV segments did not show significant difference in groups divided by age.

**Conclusions.** The present study demonstrates the additional impact of aging on the development of both cardiac and vascular remodeling, leading to myocardial longitudinal strain disorders and an enhanced arterial stiffness. At the basis of revealed correlations aoPWV and global longitudinal strain may be considered also as the marker of vascular aging in hypertensive men and in general population.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 21–24*

## Вікові особливості деформації міокарда та жорсткості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою

V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Nasonenko

З огляду на прогресування старіння популяції в цілому вивчення ролі вікових змін у розвитку судинного та кардіального ремоделювання залишається актуальним.

**Мета роботи** – оцінити вплив старіння на деформацію міокарда та артеріальну жорсткість у чоловіків із гіпертонічною хворобою з використанням визначення швидкості пульсової хвилі в аорті (aoШПХ) і параметрів, що одержані за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії.

**Матеріали та методи.** 32 пацієнти чоловічої статі з гіпертонічною хворобою II стадії та 12 практично здорових чоловіків віком від 45 до 72 років включили в дослідження. Жорсткість артерій оцінювали з використанням системи BPLab Vasotens. Трансторакальну ехокардіографію здійснили з використанням обладнання My Lab 50 (Esaote, Італія). Хворих із ГХ і досліджуваних із контрольної групи поділили на 2 групи за віком.

**Результати.** ASI вірогідно корелював із віком ( $r=0.26, p<0.05$ ), пульсовим АТ ( $r=0.22, p<0.05$ ), aoШПХ ( $r=0.16, p<0.05$ ), AIx ( $r=0.16, p=0.002$ ). Виявлено взаємозв'язок PPA з АТ ( $r=0.27, p<0.05$  для САТ із PPA). Глобальна поздовжня деформація (GLS) у хворих на артеріальну гіпертензію була значно нижчою порівняно з контрольною групою. Зниження GLS відзначали в обох групах старше за 55 років. GLS корелювала з aoШПХ ( $r=0.26, p<0.05$ ). Циркулярна та радіальна деформації в базальних, апікальних сегментах ЛШ не показали істотних відмінностей у групах, котрі поділені за віком.

**Висновки.** Дослідження демонструє додатковий вплив старіння на розвиток як кардіального, так і васкулярного ремоделювання, що призводить до порушення поздовжньої деформації міокарда та підвищеної жорсткості артерій. На підставі виявлених кореляцій aoШПХ і глобальна поздовжня деформація можуть розглядатися також як маркер судинного старіння в чоловіків із ГХ і в популяції в цілому.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, жорсткість артерій.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 21–24*

## Возрастные особенности деформации миокарда и жёсткости артерий у мужчин с гипертонической болезнью

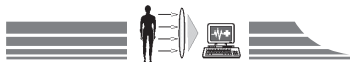
V. A. Vizir, A. S. Sodomov, A. V. Nasonenko

Учитывая прогрессирующее старение популяции в целом, изучение роли возрастных изменений в развитии сосудистого и кардиального ремоделирования остаётся актуальным.

**Цель работы** – оценить влияние старения на деформацию миокарда и артериальную жёсткость у мужчин с гипертонической болезнью с использованием определения скорости пульсовой волны в аорте (aoСПВ) и параметров, полученных при помощи спекл-трекинг эхокардиографии.

**Материалы и методы.** 32 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и 12 практически здоровых лиц в возрасте от 45 до 72 лет были включены в исследование. Жёсткость артерий оценивали с использованием системы BPLab Vasotens (осциллометрическим методом). Трансторакальная эхокардиография проводилась с использованием оборудования My Lab 50 (Esaote, Италия). Больные с ГБ и испытуемые из контрольной группы были разделены на 2 группы по возрасту.

**Результаты.** ASI достоверно коррелирует с возрастом ( $r=0.26, p<0.05$ ), пульсовым АД ( $r=0.22, p<0.05$ ), скоростью распространения пульсовой волны в аорте (aoСПВ) ( $r=0.16, p<0.05$ ), AIx ( $r=0.16, p=0.002$ ). Вывявлена взаимосвязь PPA с АД ( $r=0.27, p<0.05$  для САД с PPA). Глобальная продольная деформация (GLS) у больных артериальной гипертензией была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Это снижение отмечалось в обеих группах старше 55 лет. GLS коррелировала с aoСПВ ( $r=0.26, p<0.05$ ). Циркулярная и радиальная деформации в базальных и апикальных сегментах ЛЖ не показали существенных различий в группах, распределённых по возрасту.



**Выводы.** Настоящее исследование демонстрирует дополнительное влияние старения на развитие как кардиального, так и васкулярного ремоделирования, приводящего к нарушению продольной деформации миокарда и повышенной жёсткости артерий. На основании выявленных корреляций скорость распространения пульсовой волны и глобальная продольная деформация могут рассматриваться также в качестве маркера сосудистого старения у мужчин с ГБ и у популяции в целом.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, жёсткость артерий.  
*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 21–24*

In view of continuing aging of the population as a whole and an increasing rate of cardiovascular morbidity the issue of aging influences on the structural and functional properties of arterial wall and myocardial deformation remains relevant. Recent studies pay substantial attention to the measurement of global myocardial strain as a sensitive and strong marker of subclinical myocardial dysfunction [4].

Myocardial strain is a principle for quantification of left ventricular (LV) function which is now available to assess with speckle-tracking echocardiography (STE) [3]. The assessment of functional parameters of LV by STE has represented a significant advance as a method of non-invasive evaluation of LV morphology and function. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common consequence of hypertension. It is considered as an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Hypertension induces both cardiac and vascular remodeling. Progressive cardiac remodeling supposed to integrate an increased size of the cardiomyocytes and development of fibrosis in the extracellular matrix [2]. LV deformation assessed by longitudinal, radial and circumferential strain is expected to be linked with the myofiber architecture.

Vascular remodeling is more accelerated to the natural aging processes compared to the heart. It is influenced by systemic hypertension as well. Coupled ventricular-arterial stiffening can be shown as the contributor of systolic and diastolic reserve limitation, blood pressure variability, coronary and peripheral blood flow regulation [1].

The pathophysiological ways of chronic ventricular-arterial stiffness affect on the myocardial functioning are still unclear.

**Objective**

The aim of this study was to evaluate the impact of aging on myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive men using aortic pulse wave velocity (aoPWV) and speckle tracking echocardiography.

**Materials and Methods**

A total of 32 nonobese (BMI=24.2 [23.0; 26.8] kg/m<sup>2</sup>) men with arterial hypertension stage II aged from 45 to 72 years were included into this study. Written informed consent was obtained from all participants. Patients with prior history of major cardiovascular (CV) events, chronic kidney disease, diabetes mellitus, significant valvular abnormalities, atrial fibrillation or flutter, congenital heart disease or inadequate echocardiographic acoustic windows were excluded from this study. Patients with any evidence of secondary hypertension were also not included. Demographic data, including an assessment of risk factor status and history of CV disease were recorded. Twelve individuals of male sex without prior history of any CV diseases were recruited into the control group. Exclusion criteria for these participants were the same as for the patients from the hypertension sample. The main features of the study population are demonstrated at the *Table 1*.

Aortic stiffness was evaluated with the use of BPLab Vasotens System (cuff-based oscillometry method). Pulse wave analysis was performed with the non-invasive measurement of aortic pulse wave velocity (aoPWV), augmentation index (AIx) adjusted to the 75 beats per minute of heart rate, arterial stiffness index (ASI), pulse pressure amplification (PPA) and subendocardial viability ratio (SEVR).

*Table 1*

**Main characteristics of the study population**

Parameters	Hypertensive male patients (n=27)	Control group (n=12)
Age, years	56 [49.0; 61.5]	54 [47.2; 60.6]
Hypertension experience, years	8 [4.4; 13.2]	-
Smoking habits (%)	36	32
24 h SBP, mm Hg	132.7 [122.4; 151.6] *	121.4 [118.6; 136.6]
24 h DBP, mm Hg	84.5 [80.0; 92.7]	80.5 [76.2; 84.5]
24 h PP, mm Hg	61.4 [58.6; 67.2]*	41.7 [40.4; 47.1]
Aortic pulse wave velocity (aoPWV), m/s	10.4 [9.8; 11.2]*	9.4 [8.7; 10.6]
Arterial stiffness index (ASI), mm Hg	181.54 [162.7; 195.8]*	173.15 [158.7; 186.6]
Pulse pressure amplification (PPA), %	129.82 [121.3; 156.4]	141.7 [121.5; 166.2]
Subendocardial viability ratio (SEVR), %	77.6 [70.2; 86.5]*	92.2 [76.3; 98.1]
Interventricular septum thickness (IVST), mm	119 [117.0; 119.0]*	110.5 [110.0; 117.0]
LV mass index (LVMI), g/m <sup>2</sup>	146.4 [138.6; 147.6]*	122.8 [121.8; 124.5]
LV ejection fraction (LVEF), %	59.2 [52.8; 63.2]	63.2 [55.1; 63.0]
Global longitudinal strain (GLS), %	-18.29 [-20.0; -17.14]*	-21.01 [-21.7; -18.2]
Circumferential strain (CS), %	-22.0 [-27.2; -21.0]	-25.2 [-28.1; -21.8]
Radial strain (RS), %	24.1 [22.6; 24.8]	24.6 [22.8; 25.6]

Note: \* – p<0.05 compared to the control group.



Transthoracic echocardiography was performed using My Lab 50 echocardiographic equipment (Esaote, Italy). All participants were examined using standard methods. Interventricular septum thickness (IVST), posterior wall thickness (PWT), LV mass index (LVMI) and LV ejection fraction (LVEF) were measured. LVH was detected by LV mass above the reference values for LVM 88–224 g in male individuals. Measurements of segmental evaluation of longitudinal, circumferential and radial strain were obtained from basal, apical parasternal short axis and apical four-chamber, three-chamber and two-chamber views.

The patients with hypertension and healthy individuals from the control group were divided into 2 groups by mediana of age (less than 55 years; more than 55 years). The main and control groups were comparable by age.

Statistical analysis was performed using Statistica 6.0 software. Variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors tests. Differences between groups were analyzed using chi-square test for categorical data, Student's test for continuous normally distributed data and Wilcoxon test for continuous non-normally distributed data. Correlations were assessed for normal and non-normal variables using Pearson's and Spearman's coefficients respectively. Univariate and multivariate analyses were used to evaluate the relationship between age and such variables as arterial stiffness, general conventional echocardiographic and speckle tracking parameters. *p*-value of  $\leq 0.05$  to 95 % confidence interval was taken as the criterion for statistical significance. The results are expressed as Me [Q1; Q2].

### Results

Table 2 shows the data obtained by using two-dimensional echocardiography and arterial stiffness evaluation of all groups.

Regarding risk factors of the study population, there were no significant differences between the studied groups. The main groups and control sample were comparable by age.

The differences in SBP, DBP and PP with age became the levels in appliance with population data. After the age of 55 SBP increases, whereas DBP remains relatively stable.

ASI was significantly correlated with age ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ), PP ( $r=0.22$ ,  $p<0.05$ ), aoPWV ( $r=0.16$ ,  $p<0.05$ ), cAIx ( $r=0.16$ ,  $p=0.002$ ), but correlation with LVMI becomes non-significant ( $r=0.03$ ,  $p=0.49$ ).

PPA appeared in relation to BP: than higher the BP, than lower the PPA is ( $r=0.27$ ,  $p<0.05$  for SBP and PPA). PPA was widely variable within and between study subjects. It supposed to be influenced by a range of factors, such as heart rate and natural aging processes occurring in the arterial wall.

GLS becomes significantly reduced in hypertensive patients compared to the control group. It was markedly diminished in both groups over 55 years. GLS correlated with aoPWV ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ). Circumferential and radial strain at the basal and the apical LV segments did not show significant difference in groups divided by age.

The multiple regression analysis with the use of age as an independent variable and aoPWV and LGS, CS, RS as dependent variables has shown the relationships between experienced age and enhanced arterial stiffness as well as parameters of myocardial deformation in both study groups divided by age. The relationships between age and aoPWV and LGS were representative whereas the link between age, aoPWV, CS and RS was not significant.

### Discussion

The study showed that PWV correlated with markers of regional myocardial function, including global longitudinal strain.

Table 2

Parameters of study groups obtained by using two-dimensional echocardiography and arterial stiffness evaluation

Parameter	Hypertensive male patients under 55 years (n=12)	Hypertensive male patients over 55 years (n=15)	Participants from control group under 55 years (n=6)	Participants from control group over 55 years (n=6)
aoPWV, m/s	10.0 [9.2; 11.0]*	10.7 [9.9; 11.8]	9.1 [8.4; 10.2]**	9.6 [8.8; 10.4]
ASI, mm Hg	178.6 [160.7; 188.9]*	184.4 [166.8; 198.1]	170.1 [158.7; 186.7]	176.2 [159.9; 189.3]
PPA, %	138.2 [122.2; 162.0]	121.4 [119.2; 146.1]	148.4 [129.4; 169.1]**	135.0 [129.6; 164.4]
SEVR, %	80.4 * [71.4; 89.4]	74.7 [70.0.2; 85.1]	95.7 ** [79.4; 97.3]	88.7 [78.3; 90.8]
IVST, mm	118 [116.0; 121.0]*	120 [117.0; 121.0]	110 [110.0; 117.0]	111 [110.0; 116.0]
LVMI, g/m <sup>2</sup>	144.4 [136.2; 148.4]*	148.4 [140.6; 149.5]	121.1 [121.8; 124.5]	124.6 [122.6; 126.5]
LVEF, %	59.4 [53.0; 64.4]	58.9 [52.1; 63.2]	63.4 [55.2; 63.6]	63.1 [54.0; 63.7]
GLS, %	-18.72 * [-21.1; -17.25]*	-17.24 [-20.0; -17.14]	-21.92 ** [-22.9; -17.9]	-20.11 [-21.7; -18.2]
CS, %	-22.2 [-27.1; -21.1]	-21.8 [-27.0; -20.7]	-25.2 [-28.0; -22.2]	-25.1 [-28.1; -21.8]
RS, %	24.0 [22.2; 24.6]	24.2 [22.6; 25.0]	24.6 [22.4; 25.2]	24.5 [22.9; 25.8]

Note: \* –  $p<0.05$  compared to the more aged sample of the hypertension group; \*\* –  $p<0.05$  compared to the more aged sample of the control group.



Our findings are in agreement with these previous findings. The differences of LVEF between study groups were non-significant. On the other hand, GLS demonstrated gradual decline among all hypertensive patients (up to -17 %). This progressive decreasing was more expressed with age.

Limitations of the study. Measures of aortic stiffness parameters were non-invasively and automatically calculated from peripheral pressure waveforms. The sample population size is not enough to generalize the findings.

### Conclusions

The present study demonstrates the additional impact of aging on both the cardiac and vascular remodeling development, leading to myocardial longitudinal strain disorders and an enhanced arterial stiffness. At the basis of revealed correlations aPWV and global longitudinal strain may be considered also as the marker of vascular aging in hypertensive men and in general population.

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

### References

1. Hwang, J.-W., Kang, S.-J., Lim, H.-S., Choi, B.-J., Choi, S.-Y., Hwang, G.-S., & Tahk, S.-J. (2012). Impact of Arterial Stiffness on Regional Myocardial Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Hypertension. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 20(2), 90–96. doi: 10.4250/jcu.2012.20.2.90.
2. Ishizu, T., Seo, Yo., Kameda, Yu., Kawamura, R., Kimura, T., Shimojo, N., et al. (2014). Left Ventricular Strain and Transmural Distribution of Structural Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*, 63, 500–506. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
3. Smiseth, O. A., Torp, H., Opdahl, A., Haugaa, K. H., & Urheim, S. (2016). Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.*, 37(15), 1196–1207. doi: 10.1093/eurheartj/ehv529.
4. Yingchoncharoen, T., Agarwal, S., Popovic, Z., & Marwick, T. H. (2013). Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.*, 26, 185–191. doi: 10.1016/j.echo.2012.10.008.

### Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

E-mail: vizir@zsmu.zp.ua.

Sadomov A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nasonenko O. V., MD, Postgraduate of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна,

E-mail: vizir@zsmu.zp.ua.

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Насоненко О. В., аспірант каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: vizir@zsmu.zp.ua.

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Насоненко А. В., аспирант каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.





S. P. Zhemanuk

## Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Key words:** Essential Hypertension, Ischaemic Stroke, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Circadian index.

Blood pressure (BP) has been identified as a risk factor for various health disorders, including stroke onsets. Hypertension is one of the crucial health problem among adult Ukrainian. Due to the importance of elevated BP in stroke causality, BP measurement remains critical. However, it is limited information about value in clinical practice of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) data in hypertensive patients with inadequately controlled BP with acute stroke compared with those individuals who has no vascular onset.

**The aim** of the study was to determine ABPM parameters in essential hypertensive patients with ischaemic hemisphere stroke.

**Materials and methods.** A total of 114 study participants were analyzed (mean age 62 (56;72) years, 40% women). We divided them into two groups according to the level of 24-h systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), and the results of clinical examination. The first group (n=83) were inadequately controlled essential hypertensive individuals with high systolic or/and diastolic BP level according to the ABMP results, and the second one (n=31) were EH patients with an acute hemispheric ischaemic stroke (IS). Diagnosis of stroke was confirmed with clinical examination and computed tomography scan or magnetic resonance imaging results, and ABPM was conducted in 4.2±2.3 days after the stroke onset.

**Results.** We had statistician difference ( $p<0.001$ ) between groups of such parameters, as average SBP (diurnal, daytime, nighttime); diurnal pulse BP; SBP load ( $p<0.05$ ); the diurnal AASI ( $p<0.05$ ); circadian rhythm of DBP ( $p<0.05$ ). No differences were found between the groups in morning surge calculated as speed and amplitude of the BP climbed in morning hours both for SBP ( $P=0.422$  and  $P=0.395$  respectively) and DBP ( $P=0.860$  and  $P=0.337$  respectively).

**Conclusion.** In the present study, we evaluated the ABPM parameters in inadequately controlled essential hypertensive individuals with and without acute ischaemic hemispheric stroke. There was no statistical difference in ABPM parameters as for diastolic BP (averages, BP load) and for systolic BP (some parameters of BP load, variability). Meanwhile, there was statistician difference in systolic BP profile (averages, BP load, and the circadian index), pulse BP and the diurnal AASI.

*Zaporozhnye medical journal 2016; №6 (99): 25–29*

## Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту

С. П. Жеманюк

Гіпертензивна хвороба (ГХ) розглядається як значущий фактор ризику розвитку багатьох патологічних станів, зокрема інсульту, що має достатню доказову базу за результатами популяційних досліджень та низький рівень контролю серед дорослого населення України. Тому визначення показників артеріального тиску (АТ) набуває вагомого значення щодо діагностики та контролю лікування артеріальної гіпертензії. Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) розглядається як перспективний метод дослідження пацієнтів, за допомогою якого визначаються маркери прогнозу розвитку як несприятливих подій, так і пошкодження органів-мішеней. У разі розвитку серцево-судинних катастроф (інсульту) змінюються параметри ДМАТ, але відомості щодо їхніх змін суперечливі.

**Мета роботи** – визначення особливостей добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

**Матеріали та методи.** Для аналізу включили 114 пацієнтів (медіана віку – 62 (56;72) роки, 40% – особи жіночої статі) зі встановленою ГХ, у яких за даними ДМАТ зафіксовано підвищення усереднених показників добового профілю систолічного АТ (САТ) та/або діастолічного АТ (ДАТ) ( $\geq 130$  мм рт. ст. і  $\geq 80$  мм рт. ст. відповідно). До першої групи увійшло 83 хворих на ГХ, до другої – 31 гіпертензивний пацієнт зіставного віку з ішемічним півкульним інсультом (ІІ) у гострому періоді.

**Результати.** Групи були статистично відмінними ( $p<0,001$ ) за показниками усереднених значень САТ (за добовий, денний і нічний періоди); пульсового АТ (ПАТ) за добовий проміжок часу. За показниками навантаження гіпертензією статистична відмінність ( $p<0,001$ ) спостерігалась за індексом часу САТ (за добовий і денний проміжок часу); за індексом площі САТ і нормалізованим індексом площі САТ за всіма часовими проміжками ( $p<0,05$ ). Щодо варіабельності АТ, статистична розбіжність ( $p<0,001$ ) виявлена тільки для ДАТ за нічний проміжок. За показниками індексу амбулаторної жорсткості судинної стінки виявлено вірогідну відмінність ( $p<0,05$ ) показника за добовий, нічний часові проміжки. За циркадним ритмом відмінність у групах отримано лише за показником ДАТ. Поряд з тим не виявлено вірогідної статистичної відмінності у групах за показниками ранкового підйому САТ, ДАТ і показниками циркадного індексу САТ.

**Висновки.** Хворі на ГХ із неконтрольованими показниками АТ за ДМАТ мають схожий профіль АТ порівняно з когортою пацієнтів зіставного віку з ішемічним півкульним інсультом у гострому періоді практично за всіма показниками ДМАТ. Так, діастолічні показники АТ (усереднені показники, показники навантаження тиском), систолічні показники АТ (індекси навантаження тиском, варіабельність АТ) статистично не відрізнялись у групах. Натомість різницю за показниками ДМАТ виявили за систолічним профілем АТ (усередненими показниками, більшістю індексів навантаження тиском), за пульсовим АТ за добу, а також за новими індексами ДМАТ (амбулаторним індексом жорсткості судинної стінки за добовий і денний періоди) та циркадним ритмом за ДАТ.

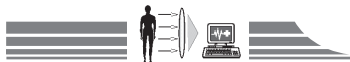
**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічний інсульт, добовий моніторинг артеріального тиску, циркадний індекс.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 25–29*

## Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у гипертензивных пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

С. П. Жеманюк

Гипертензивная болезнь (ГБ) рассматривается как значимый фактор риска развития многих патологических состояний, включая инсульт, имеющий достаточную доказательную базу по результатам популяционных исследований и низкий уровень контроля среди



взрослого населения Украины. В связи с этим определение показателей артериального давления (АД) приобретает ведущее значение в установлении диагноза и контроле лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) рассматривается как перспективный неинвазивный инструментальный метод исследования пациентов, с помощью которого изучаются маркеры прогноза развития как неблагоприятного исхода, так и риска развития поражения органов-мишеней. При развитии сердечно-сосудистой катастрофы (инсульт) происходят изменения ряда параметров СМАД, сведения о которых весьма противоречивы.

**Цель работы** – определение особенностей суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью, осложнённой ишемическим полушарным инсультом.

**Материалы и методы.** В исследование включили 114 пациентов (медиана возраста – 62 (56;72) года; 40 % – лица женского пола) с ГБ, у которых по данным СМАД были зафиксированы высокие усреднённые показатели суточного профиля систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) ( $\geq 130$  мм рт. ст. и  $\geq 80$  мм рт. ст. соответственно). В первую группу вошли 83 пациента с ГБ с неконтролируемой гипертензией, во вторую – 31 гипертонивный пациент в остром периоде ишемического полушарного инсульта.

**Результаты.** Группы статистически отличались ( $p < 0,001$ ) по усреднённым показателям САД (за суточный, дневной и ночной периоды); пульсовому АД (ПАД) за суточный период времени. По показателям нагрузки гипертензией статистическое различие ( $p < 0,001$ ) наблюдалось по индексу времени САД (за суточный и дневной временные периоды); индексу площади САД и нормализованному индексу площади САД во всех временных интервалах ( $p < 0,05$ ). По показателям индекса амбулаторной жёсткости сосудистой стенки были выявлены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) за суточный и ночной периоды времени. По результатам распределения показателей циркадного ритма отличие выявлено только по ДАД. В то же время не получено достоверной статистической разницы в показателях утреннего подъёма как САД и ДАД, так и циркадного индекса САД.

**Выводы.** Пациенты с ГБ с неконтролируемыми показателями АД по данным СМАД имеют похожий профиль артериального давления по сравнению с лицами с острым полушарным ишемическим инсультом. Так, в отношении диастолического АД (усреднённые показатели, показатели нагрузки давлением), систолического АД (некоторые показатели нагрузки давлением, вариабельность АД) группы статистически не отличались. Однако существенная разница в показателях СМАД была получена по систолическому профилю АД (усреднённые показатели АД, большинство показателей нагрузки давлением), пульсовому АД за сутки, а также в отношении некоторых новых индексов СМАД (амбулаторный индекс жёсткости сосудистой стенки за суточный и ночной периоды времени).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления, циркадный индекс.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 25–29*

Hypertension is one of the crucial health problem among adult Ukrainian population affecting 55.8% [1]. Blood pressure (BP) has been identified as a risk factor for various health disorders, including stroke onsets, approximately a half of which are attributed to high BP [12]. It was shown that the benefit of BP reduction on stroke incidence or recurrence, population attributable risk calculations place hypertension as the single factor explaining the highest percentage of stroke risk [18]. Furthermore, hypertension can influence to the high level of stroke mortality and a high frequency of disability [3].

Due to the importance of elevated BP in stroke causality, BP measurement remains critical. The ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a modern method due to international and local recommendations for investigation of hypertension [2,17]. Use of the ABPM to determine the presence of raised BP is becoming standard practice in developed countries [18]. Noticeably, it has been reported that ABPM is superior predictor of future cardiovascular events than clinic BP measurement [5]. However, it is limited information about value in clinical practice of ABPM data in hypertensive patients with inadequately controlled BP with acute stroke compared with those individuals who has no vascular onset.

In the present study, we sought the confirmation that hypertensive patients with acute hemisphere ischaemic stroke (IS) would have a considerable difference in the ABPM parameters compared with inadequately controlled essential hypertensives (EHs).

**For this purpose**, we measured ABPM data in inadequately controlled EH individuals with or without acute hemisphere ischaemic stroke.

#### Materials and methods

The study protocol was approved by the Medical ethics committee of the Zaporizhzhia State Medical University, and the

study was conducted according to the Helsinki Declaration. We examined patients admitted to the Zaporizhzhia clinical hospital № 6 (stroke, cardiology, intensive care units), which is the city stroke center and also the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University (the chief of the Department V. V. Syvolap). A researcher provided written and oral information on the study before the examination. Information on demographics and clinical characteristics was extracted from patients' medical records and purpose-designed questions in the questionnaire. The measurement of brachial BP has been performed using aneroid-type sphygmomanometer and a health professional auscultating the Korotkoff sounds. All the patients underwent ABPM.

ABPM was recorded using a bifunctional device (Incart, S.-P., R. F.). After the baseline examination participants were fitted with it on their nondominant arm if there were no considerable difference of BP results. Appropriate cuff bladder size was determined based on arm circumference. BP was measured at 15-min intervals from 07:01 to 23:00 and at 30-min intervals from 23:01 to 07:00. For analyzing matter, we defined awake and asleep periods as the fixed periods of time (from midnight to 06:00<sub>AM</sub> for nighttime and from nighttime to 06:00<sub>AM</sub>, respectively). Analysis was carried out using an oscillometric method. Moreover, we categorized patients based on night/day ratio [10] separately for SBP and DBP as (1) rising or absence of dipping (ratio  $> 1.0$ ); (2) mild dipping ( $0.9 < \text{ratio} \leq 1.0$ ); (3) dipping ( $0.8 < \text{ratio} \leq 0.9$ ); and (4) extreme dipping (ratio  $\leq 0.8$ ).

Quality of the ABPM studies was defined by the length of time that the monitor was actually worn ( $\geq 21$  hours) and the number of successful BP recordings ( $\geq 1$  valid BP measured per two hours were acceptable for analysis, so that there were 14 measures for daytime and at least 7 measurements – for nighttime period) [10].



Upon completion of the 24-h ABP recording, the data was downloaded and analyzed statistically to calculate BP averages for systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) for different time periods (i. e., 24-h, daytime and nighttime) as well as BP loads, BP variations and ABPM indexes and coefficients. In particular, the BP load was calculated as the proportion of BP  $\geq 135/85$  mm Hg during the day period and BP  $\geq 120/75$  mm Hg during the night period [17,18]. And the BP variability was calculated manually as standard deviation of SBP and DBP over a 24-h period, daytime and night periods for each patient [18]. The AASI was calculated manually as one minus diastolic (DBP) versus systolic blood pressure (SBP); the Sym\_Slope was calculated as slope SBP-versus-DBP divided by correlation coefficient ( $r$ ); the Sym\_AASI was founded as  $1-1(1-AASI)/r$  in linear regression analysis as described [9,16].

Statistical analysis was performed using the Statistica version 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK., U.S.A.). The various BP values and relationships between them were compared and calculated after excluding patients with inadequately controlled BP. The Shapiro-Wilk test was used to test for deviation from normality. Categorical data are presented as percentages and continuous data as mean  $\pm$  standard deviation or medians and interquartile ranges as appropriate after testing for normality of distribution. Comparisons between groups were done using the Student  $t$ , the Mann-Whitney  $U$  and  $\chi^2$  tests as appropriate. Two-tailed  $P$  values  $<0.05$  were considered statistically significant.

### Results and its discussion

In flow chart (Fig. 1), it is presented the stages of patients including to the analysis. We enrolled individuals older 18 years with previously documented EH, with sinus rhythm on electrocardiogram (ECG) monitoring, with valid ABPM results.

The study population reported here includes 114 patients, the median age of study population was 62 (56; 72) years and 40 % were female. We classified the subjects into two groups according to the results of clinical examination and ABPM results. The first group ( $n=83$ ) were inadequately controlled essential hypertensive individuals with high systolic or/and diastolic BP level according to the ABMP results and the second one ( $n=31$ ) were EH patients with an acute hemispheric IS, diagnosis confirmed with clinical examination and computed tomography scan or magnetic resonance imaging results, and ABPM was conducted in  $4.2 \pm 2.3$  days after the stroke onset.

Age and sex did not differ between the groups of EHs and EH individuals with IS ( $P=0.110$  and  $P=0.931$ , respectively). There was a steady increase in the overwhelming ABPM parameters. Particularly, the averages SBP24-hour and DBP24-hour were elevated in all hypertensive patients, however, only for SBP24-hour there were statistical difference ( $P<0.001$ ) as it is seen in Table 1.

The results of the analysis also show that groups were significantly different only in averages of SBP and pulse BP (PBP). Diastolic BP averages were not shown significantly different between groups. There were increased results in IS group for diurnal SBP ( $P<0.001$ ), daytime SBP ( $P<0.001$ ) and nighttime SBP ( $p<0.001$ ) as compared with the group of EH participants without IS. In addition, for diurnal PBP, results obtained in IS patients were significantly greater than obtained in inadequately controlled BP patients ( $P<0.001$ ).

It was demonstrated statistical difference in BP loads only for SBP parameters. Percentage of BP augmentation for the diurnal

period and daytime periods was considerably higher in the second group with IS ( $P<0.001$  and  $P=0.001$ , respectively). Also, the square normalized indexes ( $SBP_{Nsq}$ ) of hypertension for all periods (for diurnal, daytime and nighttime) were more in IS patients group compared with the other group of EH individuals (84.6 %, 76.9 %, 93.8 % respectively) with significant difference between two groups ( $P<0.05$ ). Both the square indexes ( $SBP_{Sq}$ ) of hypertension (for diurnal and nighttime periods) and the time index of hypertension (for diurnal period and daytime) were 94.2 %, 16.9 % and 26.7 %, 28.8 % increased respectively and showed significant difference between groups ( $P<0.05$ ).

At the same time, only DBP data for nighttime period achieved significance ( $P<0.001$ ) after analysis of SBP and DBP variability.

Notably, only the AASI for 24-h period and the AASI for nighttime period were significantly higher in IS individuals ( $P=0.016$  and  $P<0.015$  respectively). Meanwhile, there was no statistical difference in other new calculated ABPM indexes between groups (Sym\_AASI<sub>24h</sub>, ( $P=0.068$ ); Sym\_slope<sub>24h</sub>, ( $P=0.068$ )).

The groups were statistically different only in DBP data concerning analysis of circadian indexes (Table 2). Particularly, there were substantially more mild dipping in DBP pattern in participants with IS as compared with the other group of EHs (39 % vs. 19 %;  $P<0.029$ ).

No differences were found between the groups in morning surge calculated as speed and amplitude of the BP raising in morning hours both for SBP ( $P=0.422$  and  $P=0.395$  respectively) and DBP ( $P=0.860$  and  $P=0.337$  respectively).

### Discussion

BP tends to remain high in the hours and days after acute stroke. It was found that BP elevated in 84 % of patients in the acute phase of stroke [11]. BP levels are closely associated with clinical outcome in individuals with acute IS [13]. As noted in a

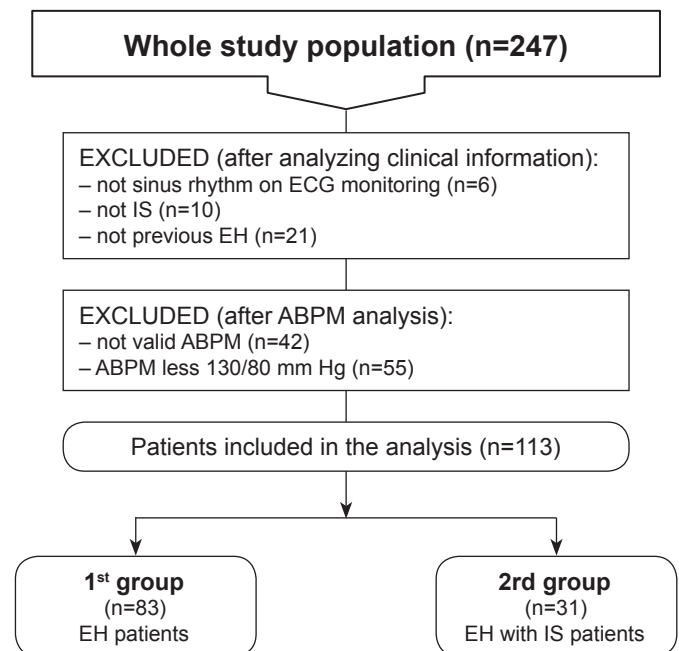


Fig. 1. Flow chart of study population.

Notes: ABMP – ambulatory blood pressure monitoring; ECG – electrocardiogram; EH – essential hypertension; IS – ischaemic hemispheric stroke.



Skalidi et al. study [7] increased SBP values are associated with formation of brain edema. Both stroke-specific and non-specific external stimuli as well as other transient factors may contribute to BP changes in participants with acute stroke. However, it is noticeably, that BP recorded during sleep or in the early morning is more predictive of first or recurring stroke events than daytime SBP, especially in the elderly [9]. Observational studies show that both extremely high and extremely low BP on admission correlates with death or dependency in acute stroke participants [11]. Recently, in a cohort study it was found that both daytime and nighttime BP predicted all cardiovascular events in general population. However, nighttime BP, adjusted for daytime BP independently predicted mortality (total, cardiovascular, and non-cardiovascular) [14].

It was also demonstrated that BP load is an independent predictor of hypertensive target organ damage and adverse cardiovascular risk profile according to the study results, where subjects with a higher SBP load, adjusted for average diurnal SBP, were found to have increased relative myocardial wall thickness and total peripheral vascular resistance [15].

A recent study in stroke cohort population showed the loss of nocturnal BP dipping [9], which may lead to worse target organ damage and facilitates recurrent stroke. Modest preservation of nocturnal BP dipping and the physiological circadian BP pattern may induce a protective effect on cerebral circulation in IS patients.

Several longitudinal epidemiological studies have shown the predictive value of arterial stiffness as intermediate end point, i.e. the greater the arterial stiffness, the greater the number

Table 1

**Ambulatory blood pressure components between groups**

Classification of ABPM parameters		ABPM parameters	1 group with EH (n=83)	2 group with IS (n=35)	P Value
Recommended	Average BP	SBP <sub>24'</sub> , mm Hg	142 (137;150)	155 (145;177)	<0.001
		DBP <sub>24'</sub> , mm Hg	81 (75;87)	82 (74;96)	0.518 (NS)
		SBP <sub>day'</sub> , mm Hg	145 (139;154)	156 (145;178)	<0.001
		SBP <sub>night'</sub> , mm Hg	136 (124;145)	151 (133;165)	<0.001
		PBP <sub>24'</sub> , mm Hg	63 (54;69)	70 (65;83)	<0.001
New one	BP load	SBP <sub>24'</sub> , %	71 (56;88)	94 (76;99)	<0.001
		SBP <sub>day'</sub> , %	69 (53;88)	93 (72;100)	0.001
		SBP <sub>night'</sub> , %	86 (56;100)	100 (82;100)	<0.001
		SBP <sub>24' time,</sub> %	75 (64;92)	95 (78;100)	<0.001
		SBP <sub>day' time,</sub> %	73 (58;91)	94 (78;100)	<0.001
		SBP <sub>24' Sq'</sub> , mm h	292 (188;458)	567 (334;1077)	<0.001
		SBP <sub>day' Sq'</sub> , mm h	219 (137;338)	153 (78;253)	0.001
		SBP <sub>night' Sq'</sub> , mm h	83 (31;137)	97 (41;154)	<0.001
		SBP <sub>24' Nsq'</sub> , mm h	13 (8;20)	24 (14;43)	<0.001
		SBP <sub>day' Nsq'</sub> , mm h	13 (8;20)	23 (11;43)	0.002
	SBP <sub>night' Nsq'</sub> , mm h	16 (6;25)	31 (14;45)	<0.001	
	AASI	AASI <sub>24</sub>	0.47±0.15	0.56±0.24	0.016
		AASI <sub>night</sub>	0.44 (0.26;0.60)	0.62 (0.33;0.87)	<0.015
	VBP	DBP <sub>night'</sub> , mmHg	9 (6;11)	12 (8;15)	<0.001

Notes: Values are mean±SD; median (1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup> quartile) or n (%). AASI – ambulatory arterial stiffness index; DBP – diastolic blood pressure; EH – essential hypertension; IS – ischaemic stroke; Nsq – normalized square index; SBP – systolic blood pressure; Sq – square index; VBP – blood pressure variability.

Table 2

**Circadian index parameters**

BP ratio	Circadian index	1 group with EH (n=83)	2 group with IS (n=31)	P value
SBP	Rising or absence of dipping, n (%)	13 (16)	9 (29)	0.122 (NS)
	Mild dipping, n (%)	35 (42)	15 (48)	0.567 (NS)
	Dipping, n (%)	29 (35)	6 (20)	0.126 (NS)
	Extreme dipping, n (%)	6 (7)	1 (3)	0.422 (NS)
DBP	Rising or absence of dipping, n (%)	15 (18)	9 (29)	0.202(NS)
	Mild dipping, n (%)	16 (19)	12 (39)	0.029
	Dipping, n (%)	38 (46)	9 (29)	0.104 (NS)
	Extreme dipping, n (%)	14 (17)	1 (3)	0.052(NS)



of cardiovascular events [11] and found as one of the strong predictor of stroke and cardiovascular mortality [4]. Recently, in meta-analysis it was concluded that this index predicts independently future clinical events, particularly stroke onset [6]. Increased arterial stiffness is associated with higher cardiovascular risk, and carotid stiffness was shown to be a predictor of incident stroke, independent of other cardiovascular risk factors and of aortic stiffness as estimated by carotid-femoral pulse wave velocity [8].

A number of clinical studies propose prognostic value of ABPM parameters as the result of population studies, however, it is not clear the additional value of ABPM data in individuals who are on the acute phase of cardiovascular (CV) event or have already influenced by CV events, like stroke, for the clinical situation.

## Conclusions

1. Overall, in the present study we have found statistical difference in all groups of ABPM parameters, as recommended by the European guidelines as new ones, like the AASI. Noticeably, none of the average and load for diastolic BP parameters, and variability and the circadian index for systolic BP is shown statistical difference between the groups. Meanwhile, there was statistical difference in systolic BP profile (averages, BP load, the circadian index), pulse BP and the AASI. However, the new described indexes of ABPM not show difference in the groups, except the AASI.

2. Future studies should provide ABPM data on a wider range of populations and diseases, as well as consensus of reference values.

**Conflicts of interest:** author have no conflicts of interest to declare.

## References

- Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (Eds) (2016) *Problemy zdorovia i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennia v suchasnykh umovakh [Health and medical care problems, and up-to-day improvement model]*. Kyiv: Hordon. [in Ukrainian].
- Kovalenko V. M. (Ed) (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360, 1903–1913. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8).
- Hansen, T. W., Staessend, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Li, Y., Dolan, E., et al. (2006) Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population *Journal of Hypertension*, 24, 2247–2253. doi: 10.1097/01.hjh.0000249703.57478.78.
- Hansen, T. W., Jepsen, J., Rasmussen, S., Ibsen, H., & Torp-Pedersen, C. (2006) Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study *Am. J. Hypertens*, 19, 243–250. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.09.018.
- Aznaouridis, K., Vlachopoulos, Ch., Protogerou, A., & Stefanadis C. (2012) Ambulatory systolic–diastolic pressure regression index as a predictor of clinical events: a meta-analysis of longitudinal studies *Stroke*, 43, 733–739. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636688.
- Skalidi, S. J., Manios, E. D., Stamatelopoulos, K. S., Barlas, G., Michas, F., Toumanidis, S.T. (2013) Brain edema formation is associated with the time rate of blood pressure variation in acute stroke patients *Blood Press. Monit.*, 18, 203–207. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283631b28.
- Van Sloten, T. T., Sedaghat, S., Laurent, S., London, G. M., Pannier, B., Ikram, M. A., et al. (2015) Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66, 2116–2125. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
- O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2013) European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring *J. Hypertens*, 9, 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2014) European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 7, 1359–136. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- Coca, A. (2016) *Hypertension and brain damage*, Springer.
- Lawes, C. M., Vander Hoorn, S., Rodgers, A., et al. (2001) International society of hypertension. *Lancet*, 371, 1513–1518.
- Nakamura, K., Oita, J., & Yamaguchi, T. (1995) Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors: a pilot study. *Stroke*, 26, 1373–1378. doi: 10.1161/01.STR.26.8.1373.
- Boggia, J., Li, Y., Thijs, L., Hansen, T. W., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., et al. (2007) Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study *Lancet*, 370, 1219–1229. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61538-4.
- Mule, G., Nardi, E., Andronico, G., Cottone, S., Raspanti, F., Piazza, G., et al. (2001) Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press. Monit.*, 6, 115–123.
- Schillaci, G., & Pucci, G. (2011) The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? *Hypertension Research* 34, 1175–1178. doi: 10.1038/hr.2011.161.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al. (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Hypertension Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH. *J. Hypertens*, 31, 1281–1357.
- White, W. B. (2016) *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*, Humana Press.

## Information about author:

Zhemanuk S. P., MD, Postgraduate Student, Assistant, Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. E-mail: zhemanuk.s@gmail.com

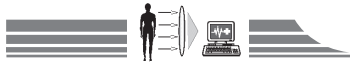
## Відомості про автора:

Жеманюк С. П., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: zhemanuk.s@gmail.com.

## Сведения об авторе:

Жеманюк С. П., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: zhemanuk.s@gmail.com.

Поступила в редакцию 28.10.2016 г.



О. І. Токаренко, Я. О. Андреева

## Особенности дневных колебаний артериального давления в пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна та ожирением

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**Ключові слова:** апноэ обструктивное во сне, ожирение, артериальное давление, кровяного давления мониторинг амбулаторный.

**Мета роботи** – вивчити особенности дневных колебаний артериального давления за данными дневного мониторинга артериального давления (ДМАТ) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) та ожирением за умов відсутності діагностованої артеріальної гіпертензії (АГ).

**Матеріали та методи.** Здійснили обстеження 86 пацієнтів із СОАС та ожирінням (1 група), 74 пацієнтів з ожирінням без СОАС (2 група) та 52 пацієнтів із СОАС і нормальною вагою тіла (3 група). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім учасникам дослідження здійснені загальноклінічне обстеження, кардіо-респіраторний моніторинг і ДМАТ.

**Результати.** Показники як САТ, так і ДАТ у хворих 1 групи в цілому за добу та в нічний час були вищими, ніж у групах порівняння. Найвищі показники САТ і ДАТ протягом доби, вдень і вночі зареєстровано в 1 групі. Під час оцінювання показників навантаження тиском встановили, що ІЧ САТ у цілому за добу перевищував контрольні показники на 22 %, 22 % та 17 % у 1, 2 і 3 групах відповідно. Середньодобовий ІЧ для ДАТ був підвищений у 15, 12 та 6 осіб із 1, 2 та 3 груп відповідно. Серед патологічних добових профілів переважав «non-dipper». У пацієнтів усіх 3 груп вірогідно частіше порівняно з контрольною групою реєстрували підвищення варіабельності САТ і ДАТ як у денні, так і в нічні години.

**Висновки.** У пацієнтів із СОАС та ожирінням вірогідно частіше реєструється недостатнє зниження АТ уночі як для САТ, так і для ДАТ, більша варіабельність АТ протягом доби, вищі показники навантаження тиском. Здійснюючи множинний регресійний аналіз, встановили, що рівень САТ уночі визначався ІАГ ( $\beta=0,403$ ,  $p<0,05$ ); рівень ДАТ у нічний час визначався показником ІАГ ( $\beta=0,308$ ,  $p<0,05$ ) та ІМТ ( $\beta=0,314$ ,  $p<0,05$ ).

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 30–33

## Особенности суточных колебаний артериального давления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением

А. И. Токаренко, Я. А. Андреева

**Цель работы** – изучить особенности суточных колебаний артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и ожирением при отсутствии диагностированной артериальной гипертензии (АГ).

**Материалы и методы.** Проведено обстеження 86 пацієнтів с СОАС и ожирением (1 группа), 74 пацієнтів с ожирением без СОАС (2 группа) и 52 пацієнтів с СОАС и нормальной массой тела (3 группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем участникам исследования проведены общеклиническое обследование, кардио-респираторный мониторинг и СМАД.

**Результаты.** Показатели как САД, так и ДАД у больных 1 группы в целом за сутки и в ночное время были выше, чем в группах сравнения. Самые высокие показатели САД и ДАД в течение суток, днём и ночью были зарегистрированы в 1 группе. При оценке показателей нагрузки давлением было установлено, что ИВ САД в целом за сутки превышал контрольные показатели на 22 %, 22 % и 17 % в 1, 2 и 3 группах соответственно. Среднесуточный ИВ для ДАТ был повышен у 15, 12 и 6 пациентов 1, 2 и 3 групп соответственно. Среди патологических суточных профилей преобладал «non-dipper». У пациентов всех 3 групп достоверно чаще по сравнению с контрольной группой регистрировалось повышение вариабельности САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы.

**Выводы.** У пациентов с СОАС и ожирением достоверно чаще регистрируется недостаточное снижение АД ночью как для САД, так и для ДАД, большая вариабельность АД в течение суток, большие показатели нагрузки давлением. При проведении множественного регрессионного анализа установлена взаимосвязь между ИАГ и САД в ночное время ( $\beta=0,403$ ,  $p<0,05$ ), а также ИАГ, ДАД в ночное время ( $\beta=0,308$ ,  $p<0,05$ ) и ИМТ ( $\beta=0,314$ ,  $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** апноэ обструктивное во сне, ожирение, артериальное давление, кровяного давления мониторинг амбулаторный.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 30–33

## Features of daily blood pressure fluctuations in patients with obstructive sleep apnea syndrome and obesity

O. I. Tokarenko, Ya. O. Andreeva

**Objective.** To study the features of daily blood pressure fluctuations according to the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and obesity without arterial hypertension (AH).

**Methods.** The study included 86 patients with OSAS and obesity (group 1), 74 obese patients without OSAS (group 2) and 52 patients with OSAS and normal body weight (group 3). The control group consisted of 20 healthy individuals. All participants of the study were carried out physical examination, cardio-respiratory monitoring and ABPM.

**Results.** Systolic and diastolic blood pressure levels in patients from the 1<sup>st</sup> group were higher than in the control group for the whole day and night. The highest levels of SBP and DBP during the day and night were registered in the 1<sup>st</sup> group. It has been found that IV for SBP per day exceeded control values by 22 %, 22 % and 17 % in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> groups, respectively. Average daily IV for DAT was elevated in 15, 12 and 6 patients from the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> groups, respectively. Among the pathological daily profiles “non-dipper” was the predominant. Patients of all three groups more frequently showed significantly increased of SBP and DBP daytime and night time variability than the patients of control group.



**Conclusions.** Patients with OSAS and obesity have insufficient blood pressure reduction at night for both SBP and DBP, higher variability of blood pressure during the day, higher level of pressure load index. In multiple regression analysis it has been defined the relationship between AHI and SBP at night ( $\beta=0.403$ ,  $p<0.05$ ), as well as AHI, night DBP ( $\beta=0.308$ ,  $p<0.05$ ) and BMI ( $\beta=0.314$ ,  $p<0.05$ ).

**Key words:** Obstructive Sleep Apnea, Obesity, Blood Pressure, Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 30–33*

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є найпоширенішим і найсерйознішим розладом, що пов'язаний зі сном. Сьогодні немає сумнівів щодо впливу СОАС на розвиток і прогресування артеріальної гіпертензії (АГ). Поширеність АГ у хворих із СОАС дуже висока та сягає 60–80 %, за даними різних авторів, а ступінь АГ збільшується пропорційно збільшенню тяжкості СОАС [1,2]. Іншим фактором, що відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні як АГ, так і СОАС, є ожиріння. Поширеність СОАС в осіб із надлишковою вагою тіла досягає 70 % [3]. Результатами досліджень доведено, що ступінь ожиріння корелює з тяжкістю СОАС, а зниження ваги тіла може суттєво знижувати ступінь тяжкості СОАС або навіть призводити до нормалізації індексу апное-гіпноное (ІАГ) [3]. Крім цього, наявність ожиріння потенціє розвиток або погіршує перебіг АГ. В осіб із надлишковою масою тіла АГ діагностується в 2,9 рази частіше, ніж у людей із нормальною масою. І навіть за відсутності АГ при ожирінні зафіксовано зміни добових коливань АТ і маскована гіпертензія [4].

Більшість досліджень змін АТ у пацієнтів із СОАС стосуються осіб, які мають поєднання СОАС та АГ. Результати досліджень у пацієнтів із СОАС і без АГ нечисленні та суперечливі. При цьому в жодному дослідженні не проводилось диференційоване оцінювання добових змін АТ з урахуванням не тільки кількості та тривалості епізодів апное-гіпноное, а також індексу маси тіла (ІМТ) в осіб, які не мають діагностованої АГ.

#### Мета роботи

Вивчити особливості добових коливань артеріального тиску за даними добового моніторування АТ у пацієнтів із СОАС та ожирінням за умов відсутності діагностованої АГ.

#### Матеріали і методи дослідження

У відкритому проспективному нерандомізованому дослідженні виконали обстеження 86 осіб із СОАС та ожирінням (1 група) (49 чоловіків, 37 жінок; ІМТ –  $33,2 \pm 1,7$ ), 74 – з ожирінням без СОАС (2 група) (40 чоловіків, 34 жінки; ІМТ –  $31,1 \pm 1,5$ ) і 52 пацієнтів із СОАС і нормальною вагою тіла (3 група) (38 чоловіків, 14 жінок; ІМТ –  $23,4 \pm 1,2$ ). Середній вік пацієнтів у 1 групі –  $48,9 \pm 6,7$  року, 2 групі –  $52,3 \pm 5,3$  року, 3 групі –  $49,7 \pm 7,6$  року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, серед них – 11 чоловіків, 9 жінок. Середній вік осіб контрольної групи –  $42,4 \pm 4,6$  року.

Усім учасникам дослідження здійснили загальноклінічне обстеження з обов'язковим офісним вимірюванням АТ, вимірюванням окружності шиї, талії та стегон, ваги, росту. Здійснили кардіо-респіраторний моніторинг і добове моніторування АТ (ДМАТ). Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації (1964) і схвалено локальним етичним комітетом. У всіх обстежених розраховували ІМТ за формулою  $\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . Ожиріння діагностували за умов ІМТ більше ніж  $30 \text{ кг/м}^2$ .

Кардіо-респіраторний моніторинг здійснили за допомогою системи SOMNOcheck 2 (Weinmann, ФРН) за стандартною методикою. За результатами моніторингу визначався індекс апное-гіпноное (ІАГ). Тяжкість СОАС оцінювали згідно з рекомендаціями Американської академії медицини сну (ICSD-3, 2014), за ІАГ: немає СОАС (ІАГ  $<5$  еп./год); легка (ІАГ –  $5-15$  еп./год); середньої тяжкості (ІАГ –  $15-30$  еп./год); тяжкий СОАС (ІАГ  $>30$  еп./год) [5].

ДМАТ здійснювали осцилометричним методом протягом 24 годин з інтервалом вимірювання 15/30 хв (день/ніч) на апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Оцінювали середнє добове значення систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), індекси навантаження тиском, варіабельність АТ у період неспання та сну, добовий індекс (ДІ) АТ. Залежно від величини ДІ виділяють 4 типи добових кривих АТ: нормальне («dipper»)  $\text{CI} = 10-20\%$ ; недостатнє («non-dipper»)  $\text{CI} = 0-10\%$ ; надмірне («over-dipper»)  $\text{CI} > 20\%$ , нічна гіпертонія («night picker»)  $\text{CI}$  – негативний.

Дані, що отримали, опрацювали методами дескриптивної статистики з розрахунком середнього арифметичного ( $M$ ) і стандартного відхилення середнього арифметичного ( $m$ ). Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних показників перевіряли з використанням тесту Шапіро-Уїлка. Вірогідність відмінностей між незалежними групами кількісних показників оцінювали за допомогою t-тесту Стьюдента. Для виявлення взаємозв'язків між параметрами здійснили кореляційний аналіз за Спірманом і багатофакторний регресійний аналіз. Рівень значущості встановлено ( $p < 0,05$ ). Розрахунки виконали за допомогою програмного забезпечення SPSS (SPSS Inc., USA).

#### Результати та їх обговорення

Серед пацієнтів 1 групи СОАС легкого ступеня мав 41 пацієнт, середньої тяжкості – 28 пацієнтів і тяжкий СОАС – 17 пацієнтів. У 3 групі СОАС легкої тяжкості діагностованих у 38 пацієнтів, середньої тяжкості – у 22 пацієнтів. Пацієнтів із СОАС тяжкого ступеня у 3 групі не було. У групах пацієнтів з ожирінням встановлено: у 1 групі 57 пацієнтів мали 1 ступінь ожиріння, 19 пацієнтів – 2 ступінь та 9 пацієнтів – 3 ступінь. Серед осіб 2 групи 49 осіб мали ожиріння 1 ступеня, 18 – 2 ступеня та 8 осіб – 3 ступеня.

Під час проведення ДМАТ показники як САТ, так і ДАТ у хворих із СОАС та ожирінням у цілому за добу та в нічний час були вищими, аніж у групах порівняння (табл. 1).

Під час порівняльного аналізу встановлено, що середньодобові значення САТ і ДАТ вірогідно відрізняються від показників контрольної групи. Найвищі показники середнього САТ і ДАТ протягом доби, вдень і вночі зареєстровано в 1 групі. Оцінюючи показники навантаження тиском, встановили, що ІЧ САТ<sub>доба</sub> перевищував контрольні показники в 19 осіб 1 групи (22%), у 16 осіб 2 групи (22%) та лише в 9 осіб 3 групи (17%). У нічний час ІЧ для САТ перевищував допустимі значення у 24 осіб 1 групи (28%), 7 осіб 2 групи

Показники добового моніторингу АТ в обстежених осіб (M±m)

Показники, одиниці вимірювання	1 група (n=86)	2 група (n=74)	3 група (n=52)	Контрольна група (n=20)
САТ <sub>доба</sub> , мм рт. ст.	128,5±9,5*	124,7±10,2*	123,6±8,4	114,6±7,2
ДАТ <sub>доба</sub> , мм рт. ст.	87,6±6,4**	78,2±5,9	74,1±6,7	73,6±5,8
САТ <sub>день</sub> , мм рт. ст.	131,4±10,2**	126,7±9,2	124,6±10,4	122,3±11,4
ДАТ <sub>день</sub> , мм рт. ст.	86,7±8,8*	81,3±7,2	80,6±6,8	76,4±6,5
САТ <sub>ніч</sub> , мм рт. ст.	123,4±7,4*§	108,4±6,5	114,6±6,0	102,4±9,1
ДАТ <sub>ніч</sub> , мм рт. ст.	81,4±11,5*§	70,2±7,8	72,4±9,6*	66,2±8,3
ДІ САТ, %	6,4±0,6	8,6±0,3	7,8±0,4	14,7±0,5
ДІ ДАТ, %	6,2±0,5	8,3±0,4	7,5±0,5	13,6±0,3

Примітки: \* – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05); § – вірогідна різниця з показниками другої групи (p<0,05); † – вірогідна різниця з показниками третьої групи (p<0,05).

(11 %) та 11 осіб 3 групи (21 %). Середньодобовий ІЧ для ДАТ був підвищений у 15 (17 %), 12 (16 %) і 6 (11,5 %) осіб із 1, 2 та 3 груп відповідно. Серед усіх обстежених значення ІЧ для САТ і ДАТ, що перевищувало 50 %, зафіксовано у 8 пацієнтів (5 осіб із 1 групи, 2 – з 2 групи та 1 із 3 групи), що вказує на наявність у цих хворих маскованої гіпертензії.

Серед патологічних добових профілів переважав профіль із недостатнім нічним зниженням САТ («non-dipper»), що був зареєстрований у 47 (54 %) пацієнтів 1 групи, 24 (32,4 %) пацієнтів 2 групи, 16 (30,8 %) пацієнтів 3 групи. Частина пацієнтів мала негативний ДІ САТ («night-peaker»): 11 (12,8 %) осіб 1 групи, 1 (1,3 %) особа 2 групи та 5 (9,6 %) осіб 3 групи. Недостатнє нічне зниження ДАТ спостерігали у 45 (52,3 %) пацієнтів 1 групи, 28 (37,8 %) пацієнтів 2 групи та 15 (28,8 %) пацієнтів 3 групи.

Серед пацієнтів із легким перебігом СОАС добовий профіль «non-dipper» реєстрували у 24 (30,3 %) пацієнтів, з перебігом середньої тяжкості – у 32 (64,0 %) і з тяжким перебігом – у 8 (47,1 %). Усі пацієнти з добовим профілем «night-peaker» для ДАТ мали тяжкий перебіг СОАС. Залежно від ступеня ожиріння зафіксовано такі особливості: 36 (33,9 %) пацієнтів із 1 ступенем ожиріння мали недостатнє нічне зниження САТ, при 2 ступені ожиріння – 62,1 % (23 пацієнти) та при 3 ступені – у 70,6 % (10 пацієнтів).

У пацієнтів усіх 3 груп вірогідно частіше порівняно з контрольною групою реєстрували підвищення варіабельності САТ і ДАТ як у денні, так і в нічні години. Так, підвищення варіабельності для САТ зареєстровано у 42 (48,8 %) пацієнтів 1 групи, у 42 (56,8 %) пацієнтів 2 групи та у 29 (48 %) осіб 3 групи.

Здійснивши кореляційний аналіз, встановили, що ІАГ має прямий кореляційний зв'язок із варіабельністю ДАТ ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). У хворих із СОАС та ожирінням виявлено зв'язок між ІАГ, САТ<sub>доба</sub> ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ) та ДАТ<sub>доба</sub> ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), ІЧ САТ<sub>ніч</sub> ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ), ІЧ ДАТ<sub>ніч</sub> ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), ДІ ДАТ ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ). Під час множинного регресійного аналізу для оцінювання предикторів підвищення САТ і ДАТ у нічний час як незалежні змінні використали ІАГ, ІМТ, вік. Встановили взаємозв'язок між рівнем САТ<sub>ніч</sub> та ІАГ ( $\beta=0,403$ ,  $p<0,05$ ). Рівень ДАТ<sub>ніч</sub> визначався показником ІАГ ( $\beta=0,308$ ,  $p<0,05$ ) та ІМТ ( $\beta=0,314$ ,  $p<0,05$ ).

Отже, результати нашого дослідження свідчать про на-

явність змін добових профілів АТ як при інтермітуючій гіпоксії, так і ожирінні навіть за відсутності АГ. За результатами дослідження хворі з СОАС і нормальною вагою тіла мають вищі середньодобові показники АТ, але за рахунок нічних показників. У дослідженні М. Є. Стаценко серед пацієнтів з АГ також встановлено подібний характер змін АТ протягом доби, але в цьому дослідженні не враховувався ІМТ [6]. У 8 осіб встановлена наявність маскованої АГ, причому переважна більшість із них належали до 1 групи. У пацієнтів з ожирінням без проявів СОАС зафіксовано підвищення середньодобових показників САТ і ДАТ і переважання добового профілю «non-dipper», що збігається з результатами інших досліджень [4]. Поєднання СОАС та ожиріння не тільки зумовлює тяжчий перебіг СОАС, про що свідчить поділ хворих у групах спостереження, а й призводить до більш виражених порушень добових коливань АТ. Пацієнти з поєднаним перебігом СОАС та ожирінням мали середньої тяжкості та важкий перебіг СОАС, вищі значення ДАТ у нічний час. У цій групі вірогідно частіше зустрічався добовий профіль АТ «night-peaker». Найбільші значення варіабельності АТ також зафіксовані у хворих 1 групи. Саме недостатнє нічне зниження АТ, особливо ДАТ, є несприятливою прогностичною ознакою розвитку раптової коронарної смерті. Доведено, що пацієнти з СОАС мають вірогідно підвищений ризик раптової смерті протягом сну та збільшений ризик розвитку серцево-судинних подій [1].

#### Висновки

1. У пацієнтів із СОАС та ожирінням вірогідно частіше реєструється недостатнє зниження АТ уночі як для САТ, так і для ДАТ, більша варіабельність АТ протягом доби, більші показники навантаження тиском.

2. Під час множинного регресійного аналізу встановлено, що рівень САТ у нічний час визначався ІАГ ( $\beta=0,403$ ,  $p<0,05$ ); рівень ДАТ у нічний час – показником ІАГ ( $\beta=0,308$ ,  $p<0,05$ ) та ІМТ ( $\beta=0,314$ ,  $p<0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні змін центральної гемодинаміки, стану нейрогуморальних систем при СОАС та ожирінні, що дасть можливість доповнити знання про основні патогенетичні механізми формування АГ при цій коморбідній патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.





## Список літератури

- Zhang W. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches / W. Zhang, L.Y. Si // *Upsala Journal of Medical Sciences*. – 2012. – №117(4). – P. 370–382.
- Neck circumference and body mass index as independent predictors of hypertension misclassification in patients suspected of having obstructive sleep apnea. / L. Diogo, P. Pinto, C. Bárbara et al. // *Blood Pressure Monitoring*. – 2015. – №20(1). – P. 8–15.
- The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial / H. Tuomilehto, J. Seppä, M. Uusitupa, et al. // *Sleep Medicine*. – 2014. – №15(3). – P. 329–335.
- Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension / J. Jordan, V. Yumuk, M. Schlaich, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2012. – №30(6). – P. 1047–1055.
- International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea / M. Mansukhani, B. Kolla, K. Ramar // *Sleep Medicine Clinics*. – 2014. – №9(1). – P. 1–11.
- Стаценко М.Е. Суточное мониторирование артериального давления и функция почек у больных артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна / М.Е. Стаценко, С.В. Талагаев // *Вестник ВолгГМУ*. – 2014. – №1(49). – С. 120–124.
- (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 117(4), 370–382. doi: 10.3109/03009734.2012.707253.
- Diogo, L., Pinto, P., Bárbara, C., Monteiro, E., & Papoila, A. (2015). Neck circumference and body mass index as independent predictors of hypertension misclassification in patients suspected of having obstructive sleep apnea. *Blood Pressure Monitoring*, 20(1), 8–15. doi: 10.1097/MBP.0000000000000080.
- Tuomilehto, H., Seppä, J., Uusitupa, M., Peltonen, M., Martikainen, T., Sahlman, J., et al. (2014). The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Medicine*, 15(3), 329–335.
- Jordan, J., Yumuk, V., Schlaich, M., Nilsson, P., Zahorska-Markiewicz, B., Grassi, G., et al. (2012). Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 30(6), 1047–1055. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283537347.
- Mansukhani, M., Kolla, B., & Ramar, K. (2014). International Classification of Sleep Disorders 2 and American Academy of Sleep Medicine Practice Parameters for Central Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 9(1), 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.10.006>.
- Statsenko, M. E., & Talagayev, S. V. (2014) Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya i funkciya почек u bol'nykh arterial'noj gipertoniej i sindromom obstruktivnogo apnoe' sna [Daily monitoring of arterial pressure and renal function in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 1(49), 120–124. [in Russian].

## References

- Zhang, W., & Si L. Y. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome

## Відомості про авторів:

Токаренко О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії, фізіотерапії, курортології та профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Андреева Я. О., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, фізіотерапії, курортології та профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: andryana08@gmail.com.

## Сведения об авторах:

Токаренко А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

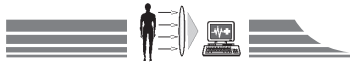
Андреева Я. А., канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: andryana08@gmail.com.

## Information about authors:

Tokarenko O. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Andreeva Ya. O., MD, PhD, Assistant, Department of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", E-mail: andryana08@gmail.com.

Поступила в редакцию: 12.10.2016 г.



П. П. Бідзіля

## Ремодельовання міокарда при хронічній серцевій недостатності з надлишковою масою тіла та ожирінням з урахуванням рівнів загального холестерину та тригліцеридів

Запорізький державний медичний університет, Україна

*Ключові слова:* серцева недостатність, серця ремодельовання, ліпідів рівень, надлишкова вага, ожиріння.

Сьогодні продемонстровано, що високий вміст ліпідів супроводжується кращим перебігом хронічної серцевої недостатності (ХСН) та виживаністю пацієнтів («парадокс ліпідів»). Є доволі обмеженою кількість робіт, в яких вивчали взаємозв'язки рівнів ліпідів і показників ремодельовання міокарда.

**Мета роботи** – дослідити особливості ремодельовання міокарда у хворих на ХСН із надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від рівня загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 230 хворих і проаналізували історії хвороб 101 пацієнта з ХСН I–III функціонального класу (ФК) на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння I–III ступенів. ФК ХСН встановлювали за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь абдомінального ожиріння виявляли, розраховуючи індекс маси тіла. Біохімічним методом визначали вміст у крові ЗХС, ТГ. Методом ехокардіографії досліджували стан ремодельовання міокарда.

**Результати.** Встановили, що хворих із ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння найменш значні прояви ремодельовання міокарда спостерігались у досліджуваних із високим рівнем ЗХС. За вираженістю виявлених змін проміжне місце посідали досліджувані з нормальним вмістом ЗХС. Найважчі прояви дилатації камер серця, гіпертрофії ЛШ і функціональних клапанних змін властиві хворим із низькою концентрацією ЗХС. Підвищений вміст ТГ також супроводжувався менш вираженим ремодельованням серця, а наявність нормальних значень ТГ характеризувалась глибшими структурними змінами ЛШ і клапанною регургітацією.

**Висновки.** При ХСН із надлишковою масою тіла та ожирінням нижчі рівні ЗХС і ТГ супроводжуються чималою дилатацією камер серця та ГЛЖ, переважанням за поширеністю ексцентричного типу ГЛЖ, глибшими функціональними клапанними порушеннями.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 34–38*

## Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением с учётом уровней общего холестерина и триглицеридов

П. П. Бидзиля

Сегодня продемонстрировано, что высокое содержание липидов сопровождается лучшим течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) и выживаемостью пациентов («парадокс липидов»). Весьма ограниченное количество работ, в которых изучали взаимосвязи уровней липидов и показателей ремоделирования миокарда.

**Цель работы** – исследовать особенности ремоделирования миокарда у больных ХСН с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от уровня общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ).

**Материалы и методы.** Было обследовано 230 больных и проанализированы истории болезней 101 пациента с ХСН I–III функционального класса (ФК) на фоне избыточной массы тела и ожирения I–III степени. ФК ХСН устанавливали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Нормальную, избыточную массу тела и степень абдоминального ожирения выявляли, рассчитывая индекс массы тела. Биохимическим методом определяли содержание в крови ОХС и ТГ. Методом эхокардиографии исследовали состояние ремоделирования миокарда.

**Результаты.** Установлено, что больных с ХСН на фоне избыточной массы тела и ожирения наименьшие проявления ремоделирования миокарда наблюдались у исследуемых с высоким уровнем ОХС. По выраженности выявленных изменений промежуточное место занимали исследуемые с нормальным содержанием ОХС. Самые тяжёлые проявления дилатации камер сердца, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и функциональных клапанных изменений свойственны больным с низкой концентрацией ОХС. Повышенное содержание ТГ также сопровождалось менее выраженным ремоделированием сердца, а нормальные значения ТГ характеризовались более глубокими структурными изменениями ЛЖ и клапанной регургитацией.

**Выводы.** При ХСН с избыточной массой тела и ожирением более низкие уровни ОХС и ТГ сопровождаются более тяжёлой дилатацией камер сердца и ГЛЖ, преобладанием по распространённости эксцентрического типа ГЛЖ, более глубокими функциональными клапанными нарушениями.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, сердца ремоделирование, липидов уровень, избыточная масса тела, ожирение.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 34–38*

## Myocardial remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity taking into account the levels of total cholesterol and triglycerides

P. P. Bidzilya

It has been demonstrated that high lipid content is accompanied with better course and surviving in chronic heart failure (CHF), which was called “the lipids paradox”. There are a very limited number of investigations which studied the relationship of lipid levels and indices of myocardial remodeling.

**Aim.** To study the features of myocardial remodeling in patients with CHF with overweight and obesity depending on the total cholesterol (TCL) and triglyceride (TG) levels.

**Materials and methods.** 230 patients were examined and analyzed 101 case histories of patients of with CHF of I–III functional class on the background of overweight and obesity I–III degree. CHF FC was determined by the classification of the New York Heart Association (NYHA). Normal, excess body weight and degree of abdominal obesity were detected by calculating the body mass index. Biochemical method was used



to determine the blood levels of TCL and TG. The condition of myocardial remodeling was investigated by echocardiography.

**Results.** It has been established, that smallest manifestation of myocardial remodeling was observed in patients with CHF on the background of overweight and obesity with high TCL level. The most severe manifestations of the heart chambers dilatation, left ventricle hypertrophy (LVH), and valvular functional changes characterized the patients with a low TCL concentration. High content of TG was also accompanied by a less pronounced cardiac remodeling, and the normal value of TG was characterized by more profound structural changes of the LV and valvular regurgitation.

**Conclusion.** At CHF with overweight and obesity, lower TCL and TG levels are accompanied by more severe dilatation of the heart chambers and LVH, the prevalence of LVH eccentric type frequency, deeper functional valve disorders.

**Key words:** Heart Failure, Cardiac Remodeling, Lipids, Overweight, Obesity.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 34–38*

Основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування ХСН є ремоделювання міокарда, що виникає внаслідок тривалого гемодинамічного перевантаження, котре викликає молекулярні, клітинні та інтерстиціальні зміни, які клінічно проявляються змінами розміру, маси, геометрії та функції серця [1]. Останнім часом продемонстровано вплив метаболічних ліпідних порушень на розвиток, прогресування та наслідки ХСН [2]. Доведено, що збільшення атерогенних фракцій ліпідів паралельно зі зниженням вмісту антиатерогенного холестерину стимулює розвиток ХСН [3]. З іншого боку, низкою досліджень засвідчено, що високий рівень ліпідів супроводжується кращим перебігом ХСН і виживаністю пацієнтів [4,5]. Зміни, що одержали, були визначні як «епідеміологічний парадокс» або «парадокс ліпідів» [6]. Натепер є доволі обмежена кількість робіт, в яких вивчались взаємозв'язки рівнів ліпідів і показників ремоделювання міокарда. Y. Chen і спів. (2014) досліджували взаємозв'язки рівнів ліпідів і показників, які характеризують об'ємне перевантаження правого шлуночка при застійній ХСН [7]. Автори встановили, що низький рівень ліпідів супроводжувався більшим перевантаженням серця, виявлені негативні кореляційні зв'язки рівнів ліпідів із розміром правого передсердя (рПП), кінцево-діастолічним розміром (КДР) правого шлуночка (ПШ), розміром лівого передсердя (рЛП) і КДР лівого шлуночка (ЛШ) [7].

Враховуючи полярність поглядів стосовно впливу різних рівнів ліпідів на перебіг ХСН, чимале поширення надлишкової маси тіла й ожиріння, обмежену кількість робіт, що присвячені вивченню особливостей ремоделювання міокарда з урахуванням рівнів ліпідів, обраний напрям дослідження є своєчасним та актуальним.

#### Мета роботи

Дослідити особливості ремоделювання міокарда у хворих на ХСН із надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від рівня загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ).

#### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 230 хворих і проаналізували історії хвороб 101 пацієнта з ХСН I–III функціонального класу (ФК) на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння I–III ступенів. Досліджувані лікувалися у стаціонарі в центральній клінічній лікарні № 4 м. Запоріжжя. Діагноз ХСН встановлювали за Рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [8]. ФК ХСН діагностували за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь абдомінального ожиріння обчислювали за індексом маси

тіла (ІМТ). ХСН була спричинена хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги, постінфарктний і дифузний кардіосклероз), артеріальною гіпертензією та їхнім поєднанням.

Дослідження здійснили у відповідності до стандартів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), до роботи залучались пацієнти, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Здійснили біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів ЗХС і ТГ. Згідно з метою дослідження за рівнем ЗХС сформовано 3 групи: до I увійшли 20 пацієнтів із низьким рівнем ЗХС (<3,2 ммоль/л), II групу становили 109 хворих із нормальними значеннями ЗХС (3,2–5 ммоль/л), до III групи залучили 202 пацієнти з високою концентрацією ЗХС (>5,0 ммоль/л). Враховуючи, що не спостерігали пацієнтів із низькою концентрацією ТГ, сформували 2 групи досліджуваних. В I групу увійшли 184 хворих із нормальним вмістом ТГ (0,5–1,7 ммоль/л), а до II – 147 пацієнтів із високими значеннями ТГ (>1,7 ммоль/л).

Доплер-ехокардіографічне дослідження здійснили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison «SONOACE» 8000 SE. Визначались розмір аорти, рЛП, рПП та КДР ПШ. Вимірювались КДР, кінцево-систоличний розмір (КСР) ЛШ, товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) у діастолу. Розраховувались маса міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс ММЛШ<sub>1</sub> (ММЛШ<sub>1</sub>=ММЛШ/площа поверхні тіла (м<sup>2</sup>)), ММЛШ<sub>2</sub> (ММЛШ<sub>2</sub>=ММЛШ/зріст (м<sup>2,7</sup>)), що доцільно при надлишковій масі тіла та ожирінні). Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) встановлювали при значенні ММЛШ<sub>1</sub> більше ніж 110 г/м<sup>2</sup> для жінок і більше ніж 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків. При використанні в діагностиці ГЛШ показника ММЛШ<sub>2</sub> верхньою межею норми вважалось 47 г/м<sup>2,7</sup> для жінок та 51 г/м<sup>2,7</sup> для чоловіків. Розраховуючи відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ (ВТС ЛШ=(ТЗСЛШ+ТМШП)/КДРЛШ)) та використовуючи показники ММЛШ<sub>1</sub> та ММЛШ<sub>2</sub>, визначали тип ремоделювання ЛШ. Геометрична модель ремоделювання ЛШ встановлювалась за критеріями A. Ganau: нормальна геометрія ЛШ (ВТС<0,45, нормальний ММЛШ), концентричне ремоделювання (ВТС≥0,45, нормальний ММЛШ), концентрична гіпертрофія (ВТС≥0,45, ММЛШ більше за норму), ексцентрична гіпертрофія (ВТС<0,45, ММЛШ більше за норму). Структурні зміни клапанів серця визначались методом двомірної ехокардіографії, виявляли наявність і ступінь кальцинозу мітрального (МК) та аортального

клапанів (АК). Використовуючи кольорову доплерографію, діагностували наявність і вираженість клапанної регургітації (згідно з загальноприйнятими критеріями патологічної клапанної регургітації).

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою ліцензійного пакета програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялась критерієм Шапіро-Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовували методи непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні). Порівняння категоріальних значень виконали за допомогою точного критерію Фішера або  $\chi^2$ -тесту. Взаємозв'язки параметрів аналізувались із використанням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ). Показники наведені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm S$ ) та абсолютне значення (відсоток) ( $n$  (%)). Різниця вважалась вірогідною при значеннях  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення**

Вивчаючи загальну та антропометричну характеристики хворих на ХСН із надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від рівня ЗХС (табл. 1), констатуємо, що за віковим, гендерним фактором і показником ІМТ вірогідних відмінностей не було. У I групі ФК ХСН вірогідно перевищував показники II (на 22 %) та III (44 %) груп. Найнижчий ФК ХСН відзначався в пацієнтів III групи та на 18 % поступався значенням II ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи структурні показники серця залежно від рівня ЗХС, встановили, що у III групі розмір аорти був меншим, ніж у II (на 0,09 см  $p < 0,05$ ). У хворих III групи показники рЛП, рПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ і КДР ПШ вірогідно поступались значенням I (на 0,4 см, 0,48 см, 0,44 см, 0,48 см і 0,38 см відповідно) і II (на 0,29 см, 0,32 см, 0,3 см, 0,26 см і 0,18 см відповідно). Розмір ПШ у II групі – на 0,2 см менший, аніж у I ( $p < 0,05$ ). За ТМШП і ТЗСЛШ вірогідних відмінностей не встановили. Значення ММЛШ, ІММЛШ<sub>1</sub> і ІММЛШ<sub>2</sub> у III групі вірогідно поступались показникам I (на 45 г, на 17,3 г/м<sup>2</sup> і 8,9 г/м<sup>2.7</sup> відповідно) та II груп (на 20,4 г, 11,9 г/м<sup>2</sup> та 5,3 г/м<sup>2.7</sup> відповідно). Гідроперикард у III групі діагностували на 13 % рідше порівняно з I ( $\chi^2 = 10,10$ ,  $p = 0,0015$ ).

Під час вивчення стану клапанного апарату була відсутня вірогідна різниця за поширеністю та ступенем кальцинозу МК та АК. Поширеність мітральної регургітації у III групі була меншою, аніж у I (на 32 %,  $\chi^2 = 7,86$ ,  $p = 0,0051$ ) і II (на 24 %,  $\chi^2 = 17,83$ ,  $p = 0,0001$ ). Ступінь мітральної регургітації в пацієнтів III групи на 19 % поступався значенню II групи ( $p < 0,05$ ). Частота аортальної регургітації у III групі на 12 % була нижчою порівняно з II ( $\chi^2 = 7,52$ ,  $p = 0,0061$ ), а ступінь суттєво не відрізнявся. Поширеність трикуспідальної регургітації у III групі була меншою за показники I (на 38 %,  $\chi^2 = 10,55$ ,  $p = 0,0012$ ) та II (на 20 %,  $\chi^2 = 11,68$ ,  $p = 0,0006$ ). Ступінь трикуспідальної регургітації у III групі також поступався значенням I (на 43 %) та II (на 32 %) груп. Пульмональна регургітація у III групі була на 13 % частішою, аніж у II ( $\chi^2 = 10,41$ ,  $p = 0,0013$ ).

Досліджуючи показники, що характеризують типи ремоделювання ЛШ (табл. 2), у III групі встановили вірогідне переважання ВТС ЛШ порівняно з I (11 %) та II (6 %) групами. Загальна частота ГЛШ вірогідно не відрізнялась. Поширеність концентричного типу ГЛШ у III групі

**Загальна характеристика, структурні показники серця та стан клапанів при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ЗХС**

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=20)	II група (n=109)	III група (n=202)
Вік, роки	67,5±11,8	65,0±10,6	62,5±12,3
Жінки, n (%)	10 (50%)	62 (56,9 %)	134 (66,4 %)
Чоловіки, n (%)	10 (50%)	47 (43,1 %)	68 (33,6 %)
ХСН, ФК	2,65±0,49	2,17±0,78*	1,84±0,76* <sup>1</sup>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,9±8,14	31,7±6,07	32,9±6,19
Аорта, см	3,38±0,32	3,42±0,27	3,33±0,25 <sup>1</sup>
рЛП, см	4,38±0,48	4,27±0,58	3,98±0,41* <sup>1</sup>
рПП, см	4,59±0,52	4,43±0,53	4,11±0,44* <sup>1</sup>
КДР ЛШ, см	5,43±0,62	5,29±0,79	4,99±0,52* <sup>1</sup>
КСР ЛШ, см	3,97±0,69	3,75±0,69	3,49±0,50* <sup>1</sup>
КДР ПШ, см	2,22±0,49	2,02±0,48*	1,84±0,21* <sup>1</sup>
ТМШП, см	1,25±0,12	1,27±0,12	1,28±0,10
ТЗСЛШ, см	1,28±0,10	1,28±0,10	1,29±0,06
ММЛШ, г	299,6±70,3	275,0±63,8	254,6±48,0* <sup>1</sup>
ІММЛШ <sub>1</sub> , г/м <sup>2</sup>	144,9±28,9	139,5±32,5	127,6±19,7* <sup>1</sup>
ІММЛШ <sub>2</sub> , г/м <sup>2.7</sup>	73,1±14,9	69,5±16,2	64,2±11,4* <sup>1</sup>
Гідроперикард, n (%)	3 (15 %)	7 (6 %)	4 (2 %)*
Кальциноз МК, n (%) середній ступінь	19 (95 %) 2,32±0,48	108 (99 %) 2,18±0,53	196 (97 %) 2,15±0,56
Кальциноз АК, n (%) середній ступінь	20 (100 %) 2,25±0,44	107 (98 %) 2,24±0,54	200 (99 %) 2,17±0,57
Регургітація МК, n (%) середній ступінь	18 (90 %) 1,83±0,71	89 (82 %) 1,81±0,78	117 (58 %)* <sup>1</sup> 1,52±0,62 <sup>1</sup>
Регургітація АК, n (%) середній ступінь	3 (15 %) 1,33±0,58	26 (24 %) 1,52±0,73	24 (12 %) <sup>1</sup> 1,32±0,48
Регургітація ТК, n (%) середній ступінь	16 (80 %) 1,69±0,79	68 (62 %) 1,56±0,74	85 (42 %)* <sup>1</sup> 1,18±0,47* <sup>1</sup>
Регургітація ПК, n (%) середній ступінь	5 (25 %) 1,60±0,55	24 (22 %) 1,63±0,58	18 (9 %) <sup>1</sup> 1,32±0,48

Примітки: різниця показників вірогідна порівняно з такими: \* – у I групі; <sup>1</sup> – у II групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Типи ремоделювання серця при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ЗХС**

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=20)	II група (n=109)	III група (n=202)
ВТС ЛШ	0,47±0,07	0,49±0,08	0,52±0,06* <sup>1</sup>
ГЛШ загалом, n (%)	20 (100 %)	105 (96 %)	196 (97 %)
Концентрична ГЛШ, n (%)	16 (80 %)	78 (74 %)	184 (94 %) <sup>1</sup>
Ексцентрична ГЛШ, n (%)	4 (20 %)	27 (26 %)	12 (6 %) <sup>1</sup>
Концентричне РЛШ, n (%)	–	2 (2 %)	6 (3 %)
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	–	2 (2 %)	–

Примітки: різниця показників вірогідна порівняно з такими: \* – в I групі; <sup>1</sup> – у II групі ( $p < 0,05$ ).



перевищувала показник II групи, а ексцентричної ГЛШ, навпаки, поступалась (на 20 %;  $\chi^2=23,27$   $p=0,0001$ ). За частотою концентричного ремоделювання та нормальної геометрії ЛШ вірогідних відмінностей не було.

Загальна характеристика та структурні показники серця при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ТГ наведені в таблиці 3. Високий вміст ТГ характеризувався молодшим віком (на 4,7 року), нижчим ФК ХСН (на 29 %) і переважанням за ІМТ (на 2,8 кг/м<sup>2</sup>) ( $p<0,05$ ). За гендерним фактором, розміром аорти, КДР ЛШ, КДР ПШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ<sub>1</sub>, ІММЛШ<sub>2</sub> і поширеністю гідроперикарда вірогідних відмінностей не було. У II групі були меншими рЛП (на 0,26 см), рПП (на 0,28 см) і КСР ЛШ (на 0,23 см) ( $p<0,05$ ). Поширеність і ступінь кальцинозу МК та АК виявилась майже однакою, а частота та ступінь мітральної регургітації в II групі вірогідно поступались значенням I (на 12 %;  $\chi^2=5,03$ ,  $p=0,025$ , та 13 %;  $p<0,05$  відповідно). Поширеність і ступінь аортальної та пульмональної регургітації вірогідно не відрізнялись. У представників II групи частота та ступінь трикуспідальної регургітації також поступались (на 15 %;  $\chi^2=7,65$ ,  $p=0,0057$ , та 39 %;  $p<0,05$  відповідно).

Типи ремоделювання міокарда при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ТГ наведені в таблиці 4. Показник ВТС ЛШ у II групі – вищий (на 4 %,  $p<0,05$ ). У той час як загальна частота ГЛШ вірогідно не відрізнялась, концентрична ГЛШ у II групі на 16 % перевищувала поширеність I ( $\chi^2=15,93$ ,  $p=0,0001$ ). Зворотні зміни стосувались ексцентричної ГЛШ. За частотою концентричного ремоделювання та нормальної геометрії ЛШ різниці не було.

Аналізуючи взаємозв'язки досліджуваних параметрів, встановили такі кореляції. Рівень ЗХС негативно корелював із віком ( $r=-0,152$ ), ФК ХСН ( $r=-0,280$ ), розміром аорти ( $r=-0,181$ ), рЛП ( $r=-0,330$ ), рПП ( $r=-0,330$ ), КДР ЛШ ( $r=-0,230$ ), КСР ЛШ ( $r=-0,273$ ), КДР ПШ ( $r=-0,262$ ), ММЛШ ( $r=-0,185$ ), ІММЛШ<sub>1</sub> ( $r=-0,189$ ) та ІММЛШ<sub>2</sub> ( $r=-0,188$ ) ( $p<0,05$ ). Відзначалась пряма кореляція ЗХС із вмістом ТГ ( $r=+0,406$ ) і ВТС ЛШ ( $r=+0,241$ ) ( $p<0,05$ ).

Рівень ТГ негативно корелював із віком ( $r=-0,195$ ), ФК ХСН ( $r=-0,292$ ), рЛП ( $r=-0,254$ ), рПП ( $r=-0,212$ ), КДР ЛШ ( $r=-0,116$ ), КСР ЛШ ( $r=-0,135$ ) та КДР ПШ ( $r=-0,121$ ), ( $p<0,05$ ). Встановлена пряма кореляція вмісту ТГ з ІМТ ( $r=+0,299$ ), ТЗСЛШ ( $r=+0,129$ ) і ВТС ЛШ ( $r=+0,147$ ) ( $p<0,05$ ).

Отже, у хворих із ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння найменші прояви ремоделювання міокарда встановлені при високому рівні ЗХС. Це виявлялось вірогідно меншими рЛП, рПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ, КДР ПШ, показниками ММЛШ, ІММЛШ<sub>1</sub>, ІММЛШ<sub>2</sub> і відповідними негативними кореляційними зв'язками. Проміжне місце за виявленими структурними змінами міокарда посідали досліджувані з нормальним вмістом ЗХС. Найбільш виражена дилатація камер серця та гіпертрофія ЛШ властива хворим із низькою концентрацією ЗХС. Подібні зміни відбувались із клапанною регургітацією, яка була найглибшою за низького вмісту ЗХС і проявлялась більшою поширеністю та ступенем (особливо мітральної та трикуспідальної регургітації).

Серед типів ремоделювання міокарда при високому рівні ЗХС переважала концентрична ГЛШ, що є прогностично сприятливою. Варто відзначити, що ексцентричну ГЛШ частіше діагностували при нормальних рівнях ЗХС. Враховуючи, що у хворих із низьким вмістом ЗХС глибші прояви ремоделювання міокарда та клапанної регургітації

Таблиця 3

### Загальна характеристика, структурні показники серця та стан клапанів при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ТГ

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=184)	II група (n=147)
Вік, роки	65,7±11,4	61,0±11,9*
Жінки, n (%)	108 (58,7 %)	98 (66,7 %)
Чоловіки, n (%)	76 (41,3 %)	49 (33,3 %)
ХСН, ФК	2,22±0,75	1,72±0,73*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3±6,0	34,1±6,29*
Аорта, см	3,37±0,27	3,35±0,26
рЛП, см	4,21±0,57	3,95±0,33*
рПП, см	4,37±0,53	4,09±0,41*
КДР ЛШ, см	5,20±0,72	5,0±0,51
КСР ЛШ, см	3,71±0,68	3,48±0,45*
КДР ПШ, см	1,98±0,43	1,84±0,19
ТМШП, см	1,26±0,12	1,29±0,08
ТЗСЛШ, см	1,28±0,09	1,29±0,05
ММЛШ, г	265,0±62,7	263,1±47,8
ІММЛШ <sub>1</sub> , г/м <sup>2</sup>	135,1±28,9	129,4±20,9
ІММЛШ <sub>2</sub> , г/м <sup>2.7</sup>	67,0±15,3	65,8±11,2
Гідроперикард, n (%)	9 (5 %)	4 (3 %)
Кальциноз МК, n (%) середній ступінь	180 (98 %) 2,19±0,55	143 (97 %) 2,14±0,53
Кальциноз АК, n (%) середній ступінь	182 (99 %) 2,22±0,57	144 (98 %) 2,17±0,53
Регургітація МК, n (%) середній ступінь	134 (73 %) 1,74±0,70	90 (61 %)* 1,54±0,69*
Регургітація АК, n (%) середній ступінь	35 (19 %) 1,38±0,61	18 (12 %) 1,50±0,63
Регургітація ТК, n (%) середній ступінь	107 (58 %) 1,54±0,73	63 (43 %)* 1,11±0,36*
Регургітація ПК, n (%) середній ступінь	29 (16 %) 1,53±0,57	18 (12 %) 1,44±0,51

Примітка: \* – різниця показників вірогідна порівняно з I групою ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4

### Типи ремоделювання серця при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від рівня ТГ

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=184)	II група (n=147)
ВТС ЛШ	0,50±0,08	0,52±0,06*
ГЛШ загалом, n (%)	177 (96 %)	146 (99 %)
Концентрична ГЛШ, n (%)	138 (78 %)	137 (94 %)*
Ексцентрична ГЛШ, n (%)	39 (22 %)	9 (6 %)*
Концентричне рЛШ, n (%)	5 (3 %)	1 (1 %)
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	2 (1 %)	

Примітка: \* – різниця показників вірогідна порівняно з такими у I групі ( $p<0,05$ ).



супроводжуються вірогідним переважанням за ФК ХСН і поширеністю гідроперикарда, найважчий і прогностично несприятливий перебіг ХСН можна очікувати саме в цій групі.

Підвищений рівень ТГ також супроводжується меншим ступенем дилатації лівих відділів серця та легшими функціональними клапанними порушеннями, переважанням частоти концентричної ГЛШ. У цьому дослідженні не було пацієнтів із низьким рівнем ТГ, але навіть за нормальних значень відбувалось більш значне ремоделювання міокарда одночасно з вірогідно більшим віком і ФК ХСН. При високому рівні ТГ переважання за ІМТ і менші прояви ремоделювання міокарда створюють підґрунтя для подальшого

вивчення можливої протективної ролі «парадоксу ліпідів» і «парадоксу ожиріння» в перебігу та наслідках ХСН.

#### Висновки

Нижчі рівні ЗХС і ТГ при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння супроводжуються більш значною дилатацією камер серця та ГЛШ, переважанням за поширеністю ексцентричного типу ГЛШ і глибшими функціональними клапанними порушеннями.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення прогностичної значущості різних рівнів ліпідів та їхнього впливу на інші патогенетичні ланки ХСН у пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Список літератури

1. High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity / F. Martins, D.H. Campos, L.U. Pagan, et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2015. – Vol. 105(5). – P. 479–486.
2. Sayer G.T. Right ventricular performance in chronic congestive heart failure / G.T. Sayer, M.J. Semigran // *Cardiol. Clin.* – 2012. – Vol. 30. – P. 271–282.
3. Atorvastatin improves cardiac function and remodeling in chronic non-ischemic heart failure: A clinical and pre-clinical study / I. Elmadbouh, M. Mansour, M. Nabehe, et al. // *The Egyptian Heart Journal.* – 2015. – Vol. 67. – P. 289–292.
4. Statin therapy in heart failure: for good, for bad, or indifferent? / L. De Gennaro, N.D. Brunetti, M. Correale et al. // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 377.
5. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a negative predictor of survival in elderly patients with advanced heart failure / G. Charach, A. Rabinovich, A. Ori, et al. // *Cardiology.* – 2014. – Vol. 127(1). – P. 45–50.
6. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic Study of Atherosclerosis / I.A. Ebong, D.C.Jr. Goff, C.J. Rodriguez et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 371–378.
7. Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure / Y. Cheng, X.M. He, H. Meng et al. // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2014. – Vol. 11. – P. 192–199.
8. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №1(Додаток). – С. 6–44.
9. Martins, F., Campos, D. H., Pagan, L. U., Martinez, P. F., Okoshi, K., Okoshi, M. P., et al. (2015). High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity. *Arq. Bras. Cardiol.*, 105 (5), 479–486. doi: 10.5935/abc.20150095.
10. Sayer, G. T., & Semigran, M. J. (2012). Right ventricular performance in chronic congestive heart failure. *Cardiol. Clin.*, 30, 271–282. doi: 10.1016/j.ccl.2012.03.011.
11. Elmadbouh, I., Mansour, M., Nabehe, M., Fariedd, W., Abdel-saboura, A., & Omara, A. (2015). Atorvastatin improves cardiac function and remodeling in chronic non-ischemic heart failure: A clinical and pre-clinical study. *The Egyptian Heart Journal*, 67, 289–292. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2014.11.003.
12. De Gennaro, L., Brunetti, N. D., Correale, M., Buquicchio, F., Caldarola, P., & Di Biase, M. (2014). Statin therapy in heart failure: for good, for bad, or indifferent? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 16, 377. doi: 10.1007/s11883-013-0377-x.
13. Charach, G., Rabinovich, A., Ori, A., Weksler, D., Sheps, D., Charach, L., et al. (2014). Low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a negative predictor of survival in elderly patients with advanced heart failure. *Cardiology*, 127(1), 45–50. doi: 10.1159/000355164.
14. Ebong, I. A., Goff, D. C., Rodriguez, C. J., Chen, H., Sibley, C. T., & Bertoni, A. G. (2013). Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.*, 6, 371–378. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000093.
15. Cheng, Y., He, X. M., Meng, H., Zhao, Q. Z., Zhen, Y. Z., Tian, L., et al. (2014). Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology*, 11, 192–199. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.011.
16. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zhariniv, O. Y., et al. (2013). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure]. *Ukrainiskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1 (Add), 6–44. [in Ukrainian].

#### References

1. Martins, F., Campos, D. H., Pagan, L. U., Martinez, P. F., Okoshi, K., Okoshi, M. P., et al. (2015). High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity. *Arq. Bras. Cardiol.*, 105 (5), 479–486. doi: 10.5935/abc.20150095.

#### Відомості про автора:

Бідзіля П. П., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

#### Сведения об авторе:

Бидзиля П. П., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

#### Information about author:

Bidzilya P. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

Поступила в редакцию 01.11.2016 г.



С. В. Федоров, И. В. Козлова, Г. П. Гаморак, А. С. Геращенко

## Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: особенности влияния ивабрадина в условиях эксперимента

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, экспериментальные модели, ивабрадин.

**Мета роботи** – дослідити вплив івабрадину на процеси ремоделивання міокарда при хронічній серцевій недостаточності ішемічного генезу в умовах експерименту.

**Матеріали та методи.** На 30 статевозрілих рандомбредних щурах відтворена ішемічна модель серцевої недостаточності з використанням ізопроterenолу. Тварин поділили на 3 групи (по 10 особин у кожній): I – контрольна; II – з модельованою серцевою недостаточністю; III – з модельованою серцевою недостаточністю, яким вводили івабрадин. Для вимірювання метричних характеристик кардіоміоцитів використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі. Морфометричний аналіз здійснили за допомогою точкового методу підрахунку, включаючи 72-сітку. Статистичний аналіз виконали з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

**Результати.** У дослідних тварин із модельованою СН спостерігали значну гіпертрофію кардіоміоцитів, свідченням чого є збільшення площі поперечного перерізу кардіоміоциту, площі поперечного перерізу ядра, зменшення показника ядерно-клітинного співвідношення та певна дискоординація згаданого параметра. За умови використання івабрадину спостерігали стримання процесу гіпертрофії міокарда, при цьому середнє значення площі поперечного перерізу кардіоміоцитів у 1,31 раза було нижчим, ніж у тварин із СН ( $p < 0,05$ ), а ядра – у 1,41 раза ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** За умови ішемічної серцевої недостаточності відзначається виражена гіпертрофія кардіоміоцитів зі зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення. Ивабрадин зумовлює помірний регрес процесів ремоделивання міокарда, свідченням чого є зменшення ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії, зниження вираження фіброзу серцевого м'яза.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 39–43*

## Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: особенности влияния ивабрадина в условиях эксперимента

С. В. Фёдоров, И. В. Козлова, Г. П. Гаморак, А. С. Геращенко

**Цель работы** – изучить влияние ивабрадина на процессы ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в условиях эксперимента.

**Материалы и методы.** На 30 половозрелых рандомбредных крысах моделировали ишемическую модель сердечной недостаточности (СН) с использованием изопротеренола. Животные были разделены на 3 группы (по 10 особей в каждой): I – контрольная; II – с моделированной СН; III – с моделированной СН на фоне введения ивабрадина. Для измерения метрических характеристик кардиомиоцитов использовали программные материалы UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в интерактивном режиме. Морфометрический анализ проводили с помощью точкового метода счёта, с использованием 72-сетки. Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

**Результаты.** У опытных животных с моделированной СН отмечали значительную гипертрофию кардиомиоцитов, свидетельством чего были увеличение площади поперечного среза кардиомиоцита, площади поперечного сечения ядра, уменьшение показателя ядерно-клеточного отношения и некоторая дискоординация этого показателя. При использовании ивабрадина отмечали уменьшение процессов гипертрофии миокарда, при этом среднее значение площади поперечного сечения кардиомиоцитов было в 1,31 раза ниже, чем у животных из СН ( $p < 0,05$ ), а ядра – в 1,41 раза ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** При условии ишемической сердечной недостаточности отмечается выраженная гипертрофия кардиомиоцитов с увеличением средних показателей объёма их ядер и нарушением ядерно-клеточного соотношения. Ивабрадин обуславливает умеренный регресс процессов ремоделирования миокарда, свидетельством чего выступает уменьшение степени гипертрофии кардиомиоцитов и их ядер, глубины паренхиматозной дистрофии и снижение выраженности фиброза сердечной мышцы.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, экспериментальные модели, ивабрадин.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 39–43*

## The myocardial remodeling at ischemic chronic heart failure: the features of Ivabradine influence in experimental model

S. V. Fedorov, I. V. Kozlova, G. P. Gamorak, A. S. Geraschenko

**Aim.** Experimental study of Ivabradine influence on myocardial remodeling in patients with ischemic chronic heart failure.

**Material and Methods.** The ischemic model of heart failure (HF) was modeled in 30 mature rats by isoproterenol injection. All animals were divided into 3 groups (10 each): I – control; II – with model of HF; III – with HF model and Ivabradine usage. For calculation of metric characteristics of the cardiomyocytes UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) program equipment in interactive regime was used. Morphometric analysis was made by point-based calculation method with 72-network. Statistical analysis was made by standard program equipment “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

**Results.** In experimental animals with model of ischemic HF the substantial hypertrophy of cardiomyocytes was observed. This process was characterized by increase in cardiomyocytes cross-sectional area, cross-sectional area of nuclei, decrease of nucleus-to-cytoplasm ratio and some discoordination of this parameter. In case of Ivabradine prescription we have noted reduction in myocardial hypertrophy processes with



the following sings: decrease in mean cardiomyocytes cross-sectional area in 1.31 times ( $p < 0.05$ ), and mean cross-sectional area of nuclei – in 1.41 times ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** 1. In case of ischemic heart failure the substantial hypertrophy of cardiomyocytes with increase in mean parameters of their nuclei volume and nucleus-to-cytoplasm ratio disturbances were observed. 2. Ivabradine caused a mild regression of myocardial remodeling, as evidenced by a decrease in the degree of cardiomyocytes and their nuclei hypertrophy, severity of parenchyma dystrophy and fibrosis of heart muscle.

**Key words:** Heart Failure, Ventricular Remodeling, Experimental Models, Ivabradine.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 39–43*

Хронічна серцева недостатність (ХСН) як наслідок серцево-судинних захворювань – доволі поширений синдром. У розвинутих країнах світу її частка становить 1–2 %, зростаючи з віком до 10 % і вище [1]. До того ж, дані численних епідеміологічних досліджень свідчать: серед когорти пацієнтів віком понад 65 років з ознаками утрудненого дихання в 1/6 випадків хибно не діагностується ХСН [2]. Установлено, що ризик захворіти на ХСН у віковій групі понад 55 років становить 33 % для чоловіків і 28 % – для жінок [2].

Роль ішемічної хвороби серця (ІХС) у становленні ХСН є беззаперечною. Однак дані щодо її питомої ваги як причини є суперечливими. Так, дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) свідчить, що ІХС є причиною виникнення синдрому СН у майже 75 % випадків [3]. Поряд з тим у Framingham Heart Study тільки 46 % випадків ХСН у чоловіків і 26 % у жінок пов'язані з ІХС [4]. Поява сучасних візуалізаційних методів діагностики підтвердила значення вінцевого атеросклерозу у виникненні згаданого синдрому. Так, за даними Bromley Heart Failure Study, де використовувалися коронарна ангіографія та перфузійне сканування міокарда, частка ІХС серед етіологічних чинників ХСН – 52 % [5]. Слід відзначити, що навіть у тих випадках, коли в пацієнтів причиною виникнення ХСН діагностували неішемічну кардіопатію, у чверті випадків автопсії виявляли наявну ІХС [5].

Івабрадин – представник нового класу ліків (блокаторів  $I_f$ -каналів синусового вузла), котрий включений до сучасних рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з лікування ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (2016) та стабільною ІХС (2013). Наявна незначна кількість експериментальних досліджень впливу цього препарату на процеси ремоделювання міокарда при ХСН, які доволі часто мають суперечливий характер. Крім того, відсутні дані щодо динаміки змін ядерно-цитоплазматичних відношень у кардіоміоцитах за умови лікування івабрадином.

#### Мета роботи

Дослідити вплив івабрадину на процеси ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу в умовах експерименту.

#### Матеріали і методи дослідження

Здійснили відтворення ішемічної моделі СН на 30 статевозрілих рандомбредних щурах (*Rattus Norvegicus L.*) чоловічої статі (вага – 200–250 г, вік – 6 місяців). Щури отримували стандартне харчування та воду *ad libitum*. Тварини були розміщені в індивідуальних клітках у кімнатах із 12-годинним контролем світла та темряви. Протокол дослідження підготовлений відповідно до міжнародних

рекомендацій щодо роботи з лабораторними тваринами та наказу Міністерства освіти, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» і затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» [6].

Ішемічну ХСН моделювали, використовуючи фармакологічну модель на щурах із уведенням агоніста  $\beta$ -1-адренорецепторів ізадрину (ізопротеренолу) [7]. Для цього тваринам вводили підшкірно ізопротеренол (Isoprenaline hydrochloride (Sigma-Alorich, ФРН)) у дозі 80 мг/кг маси тіла двічі з інтервалом у 24 години. Через 14 діб після останньої ін'єкції в щурів розвивалася ХСН.

Тварин поділили на 3 групи. Щурам I групи (контроль) вводили підшкірно 0,1 мл ізотонічного розчину NaCl з інтервалом 24 год (10 тварин). П'ятьом із них щоденно протягом 30 діб після цього під легким ефірним наркозом за допомогою шлуночкового зонда (виробництво Popper & Sons, Inc., США) вводили дистильовану воду в об'ємі 1,0 мл. У щурів II групи (10 тварин) моделювали серцеву недостатність (описано вище). Десятьом тваринам III групи після останньої ін'єкції ізопреналіну гідрохлориду протягом 30 діб вводили внутрішньошлуноково івабрадин («Кораксан», Les Laboratoires Servier Industrie, Франція) в дозі 10,0 мг/кг маси тіла, розчинений у 1,0 мл дистильованої води [7].

На 31 добу після наркотизації шляхом внутрішньоперіто-неального введення кетаміну (80 мг/кг) щурів декапітували та здійснили забір матеріалу для гістологічного та морфометричного аналізу. Для дослідження відбирали стандартні ділянки лівого шлуночка: задню частину та верхівку. Фіксацію матеріалу зробили в 10 % розчині формаліну, заливали в парафін і виготовляли парафінові зрізи товщиною 7–10 мкм, які зафарбовували гематоксилін-еозином [8].

Морфометричне дослідження та фотодокументування виконували з використанням аналізатора зображень, який складається з мікроскопа Axioscop (Carl Zeiss, ФРН) і цифрової камери Tourcam UHCCD05100KPA (Hangzhou TourTek Photonics Co., Ltd, КНР). Для вимірювання метричних характеристик кардіоміоцитів використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі. Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок «МИРА» (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ «Квант»). Морфометричний аналіз здійснили за допомогою точкового методу підрахунку, включаючи 72-сітку [8].

Статистичний аналіз виконали з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).





### Результати та їх обговорення

Під час морфометричного дослідження міокарда дослідних тварин через 1 місяць після останнього введення ізопреналіну гідрохлориду визначалася різко виражена гіпертрофія кардіоміоцитів. При цьому величина площі поперечного перерізу провідних кардіоміоцитів коливалася від 141,05 мкм<sup>2</sup> до 811,23 мкм<sup>2</sup>, що значно перевищувало показники тварин групи контролю, в яких мінімальне значення вказаного параметра дорівнювало 9,45 мкм<sup>2</sup>, а максимальне – 530,56 мкм<sup>2</sup>. Величина середнього значення показника площі профілю поперечного перерізу кардіоміоцитів у тварин із модельованою СН дорівнювала (392,16±13,05) мкм<sup>2</sup>, що вірогідно перевищує його величину у тварин контрольної групи – (230,44±6,76) мкм<sup>2</sup> (p<0,01).

Значно змінювався характер розподілу кардіоміоцитів за величиною досліджуваного показника. Так, у тварин контрольної групи розподіл кардіоміоцитів за величиною показника площі профілю поперечного перерізу мав нормальний характер із вираженим піком, що припадав на групу клітин площею (101,0–200,0) мкм<sup>2</sup>. У щурів, яким моделювали СН, спостерігали зміщення піка діаграми до групи кардіоміоцитів, площа поперечного зрізу яких перебуває в межах 301,0 мкм<sup>2</sup> – 400,0 мкм<sup>2</sup>. При цьому характер розподілу зберігався унімодальним, однак з'являлася доволі велика кількість гіпертрофованих скоротливих кардіоміоцитів із площею профілю понад 600,0 мкм<sup>2</sup>, які в контролі не зустрічалися. При морфометричному дослідженні ядер скоротливих кардіоміоцитів спостерігали зростання показника площі профілю зрізу до (34,78±1,16) мкм<sup>2</sup> (у контролі – (23,07±0,71) мкм<sup>2</sup>, p<0,01). Унімодальний характер розподілу кардіоміоцитів за величиною профілю ядра зберігався, однак пік гістограми зміщувався вправо, що показує переважання кардіоміоцитів, площа профілю ядра яких перебуває в метричному інтервалі від 21,0 мкм<sup>2</sup> до 40,0 мкм<sup>2</sup>.

Аналіз кореляційних співвідношень між показниками площі профілю кардіоміоцитів та їхніх ядер засвідчив наявність прямої залежності між цими показниками у тварин контрольної групи та дослідних. Однак коефіцієнт кореляції у тварин із ХСН знижувався до 0,44 (у контролі – 0,61), що зумовлено появою кардіоміоцитів різного діаметра з гіпертрофованими ядрами.

Важливе значення для визначення функціонального стану кардіоміоцитів має встановлення змін ядерно-клітинного співвідношення. Моделюючи ХСН, виявили вірогідне зменшення величини цього показника до 0,09±0,003 (у контролі – 0,11±0,005, p<0,05). Аналіз кореляційних хмарок засвідчив певну дискоординацію ядерно-клітинних співвідношень, які пов'язані з гіпертрофією більшості кардіоміоцитів за відносно збережених метричних параметрах їхніх ядер, що вказує на доволі виражену компенсаторну здатність клітин. Це підтверджується відсутністю вірогідних змін показників площі профілю кардіоміоцитів та їхніх ядер, величина яких дорівнює відповідно 1,42±0,02 (у контролі 1,46±0,02, (p>0,01)) та 1,34±0,02 (у контролі 1,35±0,03, p>0,01).

Отже, якісний і кількісний аналіз кардіоміоцитів лівого шлуночка серця щурів вказує: під час дворазового введення ізопреналіну гідрохлориду в дозі 80 мг/кг маси тіла двічі щоденно на 30 добу виникає виражена гіпертрофія

кардіоміоцитів, котра супроводжується зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення. У стромі міокарда спостерігається розростання сполучної тканини по ходу периваскулярної стромы та у вигляді відокремлених полів фіброзу. Кардіосклеротичні зміни мають мозаїчний характер і супроводжуються порушенням упорядкованого розміщення кардіоміоцитів.

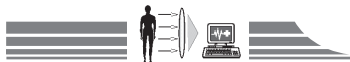
Під час морфометричного дослідження тварин III групи (їм вводили івабрадин) встановлене суттєве зменшення середнього значення показника площі профілю поперечного зрізу кардіоміоцитів, яке дорівнювало (299,88±7,71) мкм<sup>2</sup>, що вірогідно менше, ніж у тварин із модельованою ХСН, однак вірогідно перевищувало показники контролю. Під час збереження унімодального характеру розподілу кардіоміоцитів визначали зміщення піка гістограми у метричний інтервал (201,0–300,0) мкм<sup>2</sup>. При цьому кардіоміоцити цієї метричної групи становили 37,75 % усіх клітин, що значуще перевищувало показники як контрольних, так і дослідних тварин (28,97 та 23,89 % відповідно). Водночас зростав відсоток клітин площею профілю (101,0–200,0) мкм<sup>2</sup>, який становив 18,14 %, що вірогідно більше за показник кардіоміоцитів щурів з експериментальною СН (5,31 %), однак менше, ніж у контролі (43,46 %). Визначалося суттєве зменшення кількості кардіоміоцитів площею профілю понад 400,0 мкм<sup>2</sup>, однак частка цих клітин становила 16,17 % та залишалася вірогідно вищою, ніж у контрольних тварин (5,14 %).

Більш виражену тенденцію до нормалізації спостерігали, аналізуючи показник площі профілю ядра, середнє значення якого знижувалося до (24,71±0,62) мкм<sup>2</sup>, що вірогідно менше, ніж при ХСН ((34,78±1,16) мкм<sup>2</sup>, p<0,01) та вірогідно не відрізняється від показника контрольних тварин (23,07±0,71) мкм<sup>2</sup>, p>0,05).

Особливо суттєво (до 31,86 % порівняно з 10,62 % у дослідних тварин) зростала частка кардіоміоцитів з ядрами, площа котрих перебуває у метричному інтервалі (11,0–20,0) мкм<sup>2</sup>. Однак їхній відсоток залишався суттєво нижчим, ніж у тварин групи контролю (41,67 %). Пік гістограми перебував у метричному інтервалі (21,0–30,0) мкм<sup>2</sup>. Частка кардіоміоцитів із ядрами вказаних розмірів становила 43,63 % (у контролі – 36,27 %, у дослідних тварин – 27,43 %).

Слід відзначити, що величина інтегрального показника ядерно-клітинного співвідношення суттєвих змін не зазнавала й дорівнювала в середньому 0,089, що є вірогідно нижчим, ніж у контролі та вірогідно не відрізняється у тварин із ХСН.

Пояснення цього факту знаходимо аналізуючи гістограми кореляційних співвідношень між величиною показника площі профілю кардіоміоцита та його ядра: привертає увагу зменшення коефіцієнта кореляції, що дорівнює 0,36 (у контролі – 0,61, у дослідних тварин – 0,44). Зумовлено це передусім наявністю кардіоміоцитів з явищами гіпертрофії та ядрами щодо невеликого об'єму. Виявлений факт підтверджується результатами вивчення кореляційних співвідношень між показником площі кардіоміоциту та величиною ядерно-клітинного індексу. Так, високе значення коефіцієнта кореляції (-0,54), який значно перевищував показники дослідної (-0,46) і контрольної (-0,37) груп, вказує на від-



носну стабілізацію функціонального стану кардіоміоцитів в умовах помірно вираженої їхньої гіпертрофії.

Величини середніх значень коефіцієнта форми кардіоміоциту ( $1,38 \pm 0,01$ ) та ядра ( $1,31 \pm 0,01$ ) суттєво не змінювались.

Отже, введення івабрадину виявляє помірно виражений позитивний ефект на міокард при СН, котрий проявлявся зменшенням ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії та зниженням вираження фіброзу серцевого м'яза.

Дані, що отримали, співзвучні з результатами експериментального дослідження на моделі ХСН зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, у якому використання івабрадину зменшувало явища фіброзу та гіпертрофії міокарда, покращувало його скоротливу здатність та зумовлювало якіснішу діастолу [9]. Натомість на моделі кардіопатії на тлі тиреотоксикозу застосування згаданого

препарату не чинило жодного впливу на зменшення явищ гіпертрофії кардіоміоцитів і фіброзу серцевого м'яза [10].

#### Висновки

1. За умови ішемічної серцевої недостатності відзначається виражена гіпертрофія кардіоміоцитів зі зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення.

2. Івабрадин зумовлює помірний регрес процесів remodelовання міокарда, свідченням чого є зменшення ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії та зниження вираження фіброзу серцевого м'яза.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу івабрадину на прогресування фіброзу серцевого м'яза за умови хронічної ішемії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Список літератури

1. Filippatos G. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating / G. Filippatos, J.T. Parissis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 467–471.
2. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion / E.E.S. van Riet, A.W. Hoes, A. Limburg et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16. – P. 772–777.
3. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure / The SOLVD investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.
4. *Essentials of heart failure* / Ed.: M. Cowie. – John Wiley and Sons. – Ltd., 2013. – 115 p.
5. Coronary artery disease as the cause of incident of heart failure in the population / K. Fox, M. Cowie, D. Wood et al. // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 228–236.
6. *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health.* – Washington: NAS, 2011. – 246 p.
7. Zbinden G. Isoproterenol-induced heart necrosis, an experimental model for the study of angina pectoris and myocardial infarct / G. Zbinden, R.E. Bagdon // *Reviews of Canadian Biology.* – 1963. – Vol. 22. – P. 257–263.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
9. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction / J.-Ch. Reil, M. Hohl, G.-H. Reil et al. // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2839–2849.
10. Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat / B.H. Kim, K. Cho, S.M. Kim, et al. // *Heart and Vessels.* – 2013. – Vol. 28. – P. 524–535.

#### References

1. Filippatos, G., & Parissis, J. T. (2011) Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur. J. Heart Fail.*, 13, 467–471. doi:10.1093/eurjhf/hfr036.
2. Van Riet, E. E. S., Hoes, A. W., Limburg, A., Landman, M. A. J., van der Hoeven, H., & Rutten, F. H. (2014) Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur. J. Heart Fail.*, 16, 772–777. doi: 10.1002/ejhf.110.
3. (1991) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 325, 293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
4. Cowie, M. (Ed) (2013). *Essentials of heart failure.* John Wiley and Sons, Ltd.
5. Fox, K., Cowie, M., Wood, D., Coats, A. J., Gibbs, J. S., Underwood, S. R., et al. (2001) Coronary artery disease as the cause of incident of heart failure in the population. *Eur. Heart J.*, 22, 228–236. doi: 10.1053/ehj.2000.2289.
6. *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health.* (2011). Washington: NAS.
7. Zbinden, G., & Bagdon, R. E. (1963) Isoproterenol-induced heart necrosis, an experimental model for the study of angina pectoris and myocardial infarct. *Reviews of Canadian Biology*, 22, 257–263.
8. Avtandilov, G. G. (1990). *Medicinskaya morfometriya [Medical morphometry]*. Moscow: Medicine. [in Russian].
9. Reil, J.-C., Hohl, M., Reil, G.-H., Granzier, H. L., Kratz, M. T., Kazakov, A., et al. (2013) Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 34(36), 2839–2849. doi: 10.1093/eurheartj/ehs218.
10. Kim, B. H., Cho, K., Kim, S. M., Kim, N., Han, J., Kim, J. Y., & Kim, I. J. (2013) Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat. *Heart and Vessels*, 28, 524–535. doi: 10.1007/s00380-012-0304-z.

#### Відомості про авторів:

Федоров С. В., д-р мед. наук, професор каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна, E-mail: serfed@i.ua.

Козлова І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Гаморак Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Герашенко А. С., магістрант каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

#### Сведения об авторах:

Федоров С. В., д-р мед. наук, профессор каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина, E-mail: serfed@i.ua.



Козлова И. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Гаморак Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Герасченко А. С., магистрант каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

**Information about authors:**

Fedorov S. V., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine; E-mail: serfed@i.ua.

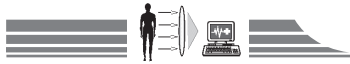
Kozlova I. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Gamorak G. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, State Establishment «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine.

Geraschenko A. S., Master Student, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

---

Поступила в редакцию 25.10.2016 г.



О. С. Хухліна, В. С. Смандик

## Стан інсулінорезистентності, інтенсивність ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння в динаміці лікування L-карнітином і L-глутатионом

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

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ожиріння, L-карнітин, L-глутатіон, підшлункова залоза, метаболічний синдром, ендогенна інтоксикація, інсулінорезистентність.

**Мета роботи** – дослідити вплив L-карнітину та L-глутатіону на клінічний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на ожиріння.

**Матеріали та методи.** Для визначення ефективності лікування сформували три репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив  $41,7 \pm 4,2$  року. До групи загального контролю ввійшли 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Контрольна група (група 1 (К), 25 осіб), основна група 2 (група 2 (О), 30 осіб), основна група 3 (група 3 (О), 25 осіб).

**Результати.** Після застосування запропонованої терапії у хворих на ХП (група О) порівняно з групою К виявили поліпшення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсії на тиждень раніше. Через два тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром був відсутній. Аналіз показників через 3 місяці після лікування вказує на те, що у хворих 2 та 3 підгруп основної групи була досягнута стійка ремісія ХП, оскільки жоден пацієнт повторно не звертався за медичною допомогою в лікувальні заклади. Натомість через 3 місяці після лікування у контрольній групі 2 (10 %) пацієнти надійшли до стаціонара повторно, 5 пацієнтів (25 %) неодноразово звертались за медичною допомогою з приводу загострення симптомів ХП до гастроентеролога поліклініки.

Виявленням позитивного впливу комплексної терапії з додаванням L-глутатіону та L-карнітину на синдром ІР є встановлене нами вірогідне зниження індексу маси тіла у хворих 2 та 3 груп за 60 днів на 7,5 % та 8,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Розроблений спосіб лікування хворих на ХП на тлі ожиріння, в якому разом із базисною терапією використовується L-глутатіон у комбінації із L-карнітином, дає змогу усунути клінічні та біохімічні ознаки загострення хронічного панкреатиту, знизити ступінь ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, сприяти зниженню маси тіла.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 44–50*

## Состояние инсулинорезистентности, интенсивность эндогенной интоксикации у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения в динамике лечения L-карнитин и L-глутатионом

О. С. Хухлина, В. С. Смандик

**Цель работы** – исследовать влияние L-карнитина и L-глутатиона на клиническое течение хронического панкреатита (ХП) у больных ожирением.

**Материалы и методы.** Для определения эффективности лечения были сформированы три репрезентативные группы пациентов. Средний возраст больных составлял  $(41,7 \pm 4,2)$  года. Группу общего контроля составили 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ) соответствующего возраста и пола. Контрольная группа (группа 1 (К), 25 человек), основная группа 2 (группа 2 (А), 30 человек), основная группа 3 (группа 3 (В) 25 человек).

**Результаты.** После применения предложенной терапии у больных ХП (основная группа) в сравнении с контрольной группой выявили улучшение самочувствия, уменьшение признаков астено-вегетативного, интоксикационного синдромов диспепсии наступило на неделю раньше. У пациентов О группы через 2 недели от начала терапии астено-вегетативный синдром отсутствовал. Анализ показателей через 3 месяца после лечения указывает на то, что у больных 2 и 3 групп была достигнута стойкая ремиссия ХП, поскольку ни один пациент повторно не обращался за медицинской помощью в лечебные учреждения. Зато за период 3 месяца после лечения в контрольной группе 2 (10 %) пациента поступили в стационар повторно, 5 пациентов (25 %) неоднократно обращались за медицинской помощью по поводу обострения симптомов ХП к гастроэнтерологу поликлиники. Отражением положительного влияния комплексной терапии с добавлением L-глутатиона и L-карнитина на синдром ИР является установленное нами достоверное снижение индекса массы тела у больных 2 и 3 групп за срок 60 дней: соответственно на 7,5 % и 8,1 % ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Разработанный способ лечения больных ХП на фоне ожирения, в котором вместе с базисной терапией используется L-глутатин в комбинации с L-карнитин, позволяет устранить клинические и биохимические признаки обострения хронического панкреатита, снизить степень эндогенной интоксикации, оксидативного и нитрозитивного стресса, стабильно нормализовать уровень гликемии и инсулинемии, способствовать снижению массы тела.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ожирение, L-карнитин, L-глутатион, поджелудочная железа, метаболічний синдром, ендогенна інтоксикація, інсулінорезистентність.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 44–50*

## State insulin resistance, the intensity of endogenous intoxication in patients with chronic pancreatitis against obesity treatment in the dynamics of L-carnitine and L-glutathione

O. S. Khuhlina, V. S. Smandych

**Aim.** To study the L-carnitine and L-glutathione influence on the clinical course of chronic pancreatitis (CP) in patients with obesity.

**Materials and methods.** Three representative groups of patients were formed to determine the effectiveness of treatment. The average age of patients was  $(41.7 \pm 4.2)$  years. The common control group included 30 practically healthy persons (PHP) of the corresponding age and gender. The control group (group 1 (K), 25 persons), the basic group 2 (group 2 (A), 30 persons), the basic group 3 (group 3 (B) 25 persons).

**Results.** After applying the proposed therapy in CP patients (main group) in the course of the disease compared with the group K showed an improvement of health, reduction of asthenic-vegetative, intoxication, and dyspepsia syndromes signs. After 2 weeks of therapy asthenic-



vegetative syndrome was absent. Analysis of indicators in 3 months after treatment indicated that patients of the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> were achieved stable remission of CP, as no patient visited doctors for medical aid again. But, in 3 months after treatment 2 patients of the K group (10%) were admitted again, 5 patients (25%) sought medical help repeatedly concerning exacerbation of CP symptoms to the gastroenterologists. The result of the complex therapy with L-glutathione and L-carnitine addition positive effect on the IR syndrome is defined in our study a significant decrease of body mass index in patients of the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> groups during a 60 days period respectively: 7.5% and 8.1% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** A specific method of patients' treatment with CP on the background of obesity, which includes basic therapy together with the using of L-glutathione and L-carnitine combination, helps to eliminate clinical and biochemical signs of chronic pancreatitis exacerbation, to reduce the degree of endogenous intoxication, oxidative and nitro-oxidative stress, to normalize steadily the glycemic and insulin level, to reduce body weight.

**Key words:** Chronic Pancreatitis, Obesity, L-carnitine, L-glutathione, Pancreas, Metabolic Syndrome, Endogenous Intoxication, Insulin Resistance.

Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 44–50

Обстежили 70 хворих на хронічний панкреатит (ХП) у фазі загострення на тлі ожиріння I ступеня в динаміці лікування з додаванням до базисної терапії L-глутатіону та L-карнітину протягом 60 днів і через 3 місяці після лікування. Встановлено швидке досягнення ремісії ХП за клінічними та біохімічними ознаками загострення, а також вища ефективність комплексної метаболічної, антиоксидантної та дезінтоксикаційної терапії щодо відновлення антиоксидантного потенціалу, вірогідного зниження ступеня ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільної нормалізації рівня постпрандіальної глікемії та інсулінемії, зниження маси тіла порівняно з традиційною терапією ХП.

Останнім часом у клінічній практиці спостерігається істотне зростання частоти захворювання на ожиріння та асоційовані захворювання печінки та підшлункової залози (ПЗ) [4,8,9,15]. Соціальна значущість зростання захворюваності на ожиріння полягає у тому, що воно є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому й фактором ризику розвитку судинних і різноманітних дисметаболічних ускладнень [8–11,15].

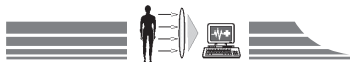
Серед ускладнень ожиріння вагоме місце посідає формування жирової хвороби печінки (ЖХП) і ХП, виникнення яких суттєво знижує якість життя хворих, сприяє розвитку порушення толерантності до глюкози, істотних розладів ліпідного обміну [1,4,8,10]. ХП у хворих на ожиріння виникає, згідно з даними різних авторів, у 45–80% випадків [4]. Увагу дослідників привертає той факт, що у світі невпинно зростає частота патології панкреато-біліарної системи, зокрема ХП [1,4,18]. Водночас, згідно зі світовими статистичними даними, частка ХП у структурі захворюваності органів травлення становить від 5,1 до 9%, а в загальній клінічній практиці – від 0,2 до 0,6% [1,12].

Розвиток ХП у хворих на ожиріння зумовлений низкою встановлених (малорухливий спосіб життя, зловживання алкоголем, екстрактивними стравами, брак у раціоні фруктів, овочів і зловживання жирами, вуглеводами, фонова патологія гепатобіліарної системи, супровідна неалкогольна ЖХП, паразитарні інвазії, дефіцит чинників протиінфекційного імунітету з розвитком і прогресуванням запального процесу у протоках і тканині підшлункової залози, оксидативний стрес на тлі пригнічення чинників антиоксидантного захисту, дисрегуляція ліпідного та вуглеводного обміну, гіперліпідемія з обструкцією хіломікронами капілярів ПЗ, розлади системи гемостазу, фібринолізу, протеолізу тощо) [1,4,8,12–14] та низкою ще не встановлених факторів, вивчення яких нині є дуже актуальним.

Синдром ендогенної інтоксикації є провідним синдромом у клініці багатьох захворювань, що зумовлює тяжкість стану хворого [13]. Компонентами цього синдрому під час загострення ХП визнано відхилення ферментів підшлункової залози у кров (гіперферментемія: ліпази, амілази, трипсину), активація калікреїн-кінінової системи, протеїназо-інгібіторний дисбаланс із синдромом порушення коагуляції (гіпо- та гіпер-), накопичення недоокиснених продуктів метаболізму, середньомолекулярних пептидів, вільнорадикальна агресія активними формами кисню та гідропероксидами із накопиченням проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) унаслідок виснаження чинників антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази, каталази, пулу глутатіону відновленого, дисфункції глутатіон-залежних ферментів, які водночас забезпечують другу фазу детоксикації ксенобіотиків та ендотоксинів [1,3,4,7,17–19]. Зустрічаються роботи, що присвячені дослідженню ролі нітрозитивного стресу в механізмах розвитку ендотоксикозу та прогресування внутрішньої патології [13,14]. Водночас у хворих на ХП це явище не вивчалось. Не вивчене і питання можливого взаємозв'язку метаболічної інтоксикації, нітрозитивного та оксидативного стресу із явищем інсулінорезистентності (ІР), котре надалі потребує розробки. Важливою проблемою сьогодення є пошук ефективних засобів щодо корекції метаболічних розладів і дезінтоксикації, що сприяли б зростанню ефективності лікування та профілактиці прогресування цих захворювань.

Огляд джерел фахової літератури вказує на важливу патогенетичну роль L-карнітину у процесах регуляції ліпідного обміну [2,5,6], який сприяє анаболізму білків, вуглеводів і катаболізму жирів, тобто зменшенню жирових елементів у вісцеральних жирових депо, печінці, міокарді, у скелетних м'язах, сприяє зменшенню маси тіла [15]. L-карнітин забезпечує активний транспорт жирних кислот через клітинні мембрани з цитоплазми в мітохондрії, де ці кислоти піддаються процесу β-окиснення з утворенням енергії (у формі АТФ), що особливо цінно за умов ІР, коли виснажений запас глікогену як джерела енергії [2,5,6]. Відомо, що він зменшує ступінь лактатацидозу у спортсменів у період інтенсивних тренувань [7]. Однак досі не встановлений вплив L-карнітину на інтенсивність ендотоксикозу за умов загострення ХП на тлі ожиріння, не здійснювались дослідження впливу L-карнітину на процеси вуглеводного обміну та ступінь ІР.

Відома роль системи глутатіону у процесах забезпечення антиоксидантного захисту клітин, детоксикації ксенобіоти-



ків, екзо- та ендотоксинів [3,7]. Дослідження останніх років і наші власні вказують на істотний дефіцит цього середника в еритроцитах хворих на НАЖХП, алкогольний ХП, хронічний некаменевий холецистит, холестероз жовчного міхура, що виникають на тлі ожиріння [3, 12, 13, 15, 16]. Однак праць, які б вказували на встановлену ефективність препаратів глутатіону відновленого на інтенсивність ендотоксикозу та нітрозитивного стресу, стан вуглеводного обміну та ступінь ІР, натепер немає, що визначає актуальність цієї проблеми.

### Мета роботи

З'ясувати ймовірний вплив L-карнітину та L-глутатіону на клінічний перебіг хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння, інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного та нітрозитивного стресу, рівень постпрандіальної глікемії та ступінь інсулінорезистентності.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 80 хворих на ХП змішаної етіології (больова форма, рецидивуючий перебіг у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ожирінням І ступеня). Діагноз хронічного панкреатиту встановлювали згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит». Діагноз ожиріння та його ступінь визначали за показником індексу маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{квадрат зросту (м)}$ . За ожиріння І ступеня вважали показник ІМТ від 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> [15,16].

Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою сформували три репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив 41,7±4,2 року. Група загального контролю – 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (табл. 1). Контрольна група (група 1 (К), 25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту з усуненням екстрактивних страв, препарат для зниження ступеня ІР метформін по 500 мг на добу, реосорбілакт 400 мл – внутрішньовенно з метою детоксикації № 5, антисекреторний (інгібітор протонної помпи) протягом 14 днів, спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид), поліферментний (креон 10–20 тис. ОД) препарат упродовж 60 днів. Основна група 2 (група 2 (О), 30 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала питну форму L-карнітину (стеатель) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день протягом 60 днів. Основна група 3 (група 3 (О), 25 осіб), крім базисної терапії, отримувала питну форму L-карнітину по 1,0 (10 мл) 2 рази на день і препарат глутатіону відновленого по 250 мг двічі на день упродовж 60 днів.

Аналіз клінічних, ультрасонографічних проявів ХП, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану підшлункової залози здійснили за загальноприйнятими методиками, що досліджували в динаміці через 15, 30, 60 днів лікування, а також через три місяці після лікування.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою (ГТТ), рівнем інсуліну у крові натще та після навантаження глюкозою (шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) (DRGSystem)), вмістом HbA<sub>1c</sub>, індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews et al.), показником чутливості

периферичних тканин до інсуліну (S), які обчислювались із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мецишена. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів. Вміст у крові кінцевого молекулярного продукту ПОЛ- малонового альдегіду вивчали за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали традиційним методом за О. В. Травіною в модифікації І. Ф. Мецишена, І. В. Петрової. Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н. І. Габріелян, сорбційною здатністю еритроцитів за А. А. Тогайбаєвим зі співавт., активністю аргінази крові – за Л. М. Костюк, І. Ф. Мецишеним, вмістом у крові нітритів/нітратів – за методом L. C. Green зі співавт. за допомогою імуоферментного аналізу.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою сучасних параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики. Перед перевіркою статистичних гіпотез виконали аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$ ; t-критерій Стьюдента застосовували тільки в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, котрі перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз здійснили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Належність кореляційного зв'язку до лінійного перевіряли за допомогою критерію Блекмана, а також за результатами дисперсійного аналізу з використанням величин факторної та залишкової дисперсій. Математичне опрацювання даних, що одержали, виконали на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S. Glantz, США).

### Результати та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованої терапії у хворих на ХП (група О) на перебіг захворювання порівняно з К групою виявив такі результати. Поліпшення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсії в пацієнтів 2 та 3 груп відзначали на 3–4 день від початку лікування, тоді як у хворих К групи – лише з 10 дня. Через два тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром був відсутній у всіх хворих 3 групи (100%), значно



меншої інтенсивності зберігався тільки у 3 осіб (10,0 %) 2 групи, тоді як у К групі він залишався в 11 хворих (36,7 %). У той самий термін у більшості хворих 2 та 3 груп зник біль і відчуття важкості в епігастральній ділянці відповідно у 25 (83,3 %) та 18 (90 %), а також практично не турбували диспепсичні явища у 28 хворих (93,3 %) та 19 (95 %), що продовжувало спостерігатися в більшості хворих К групи на 15, 30, 60 день лікування.

Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів О та К груп на 30 день лікування виглядала таким чином: загальні прояви інтоксикаційного синдрому в 2 та 3 групах зменшилися на 32 % та 39 % відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно з К групою, прояви диспепсичного синдрому – на 44–65 % ( $p < 0,05$ ), клінічні прояви абомінально-больового синдрому – у межах 41–46 % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників синдрому гіперферментемії у хворих на ХП вказує на те, що у хворих О групи він більш інтенсивно підлягав зворотному розвитку. Зокрема, на 15 день лікування активність  $\alpha$ -амілази крові повернулася до норми в усіх осіб 3 групи (100 %), у 28 осіб 2 групи (93,3 %) і лише у 12 осіб (60 %) групи контролю. На 30 день у всіх хворих 2 та 3 групи, активність  $\alpha$ -амілази, ліпази та трипсину крові були в межах норми ( $p > 0,05$ ). Водночас на 30 день лікування в 5 осіб (25 %) групи контролю активність  $\alpha$ -амілази крові вірогідно перевищувала верхню межу норми у межах 23–36 %,  $p < 0,05$ , ліпази – у межах 18–23 %, трипсину – на 34–41 %,  $p < 0,05$ . Тобто традиційна терапія хворих на ХП на тлі ожиріння I ступеня не призводила до досягнення ремісії захворювання на ХП протягом 60 днів лікування. Водночас додавання до рекомендованої протоколом терапії L-карнітину та L-глутатіону істотно поліпшує перебіг захворювання, сприяє швидкому досягненню ремісії ХП.

Аналіз показників через три місяці після лікування вказує на те, що у хворих 2 та 3 груп досягнута стійка ремісія ХП, оскільки жоден пацієнт повторно не звертався за медичною допомогою в лікувальні заклади. Натомість за три місяці після лікування у групі К 2 (10 %) пацієнти надійшли до стаціонара повторно, 5 пацієнтів (25 %) неодноразово звертались за медичною допомогою з приводу загострення симптомів ХП до гастроентеролога поліклініки.

Аналіз показників глікемічного профілю крові та інсулінемії показав, що темпи нормалізації вмісту постпрандіальної глюкози у крові та вмісту інсуліну у хворих на ХП 1, 2 та 3 груп порівняння статистично не відрізнялись ( $p > 0,05$ ), однак встановлена вірогідна різниця між показником вмісту у крові інсуліну після лікування між 1 та 2, 1 та 3 групами ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Зокрема, встановлено вірогідне зниження вмісту інсуліну у крові хворих 1 групи – в 1,7 раза, 2 групи – 2,5 раза, 3 групи – 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника у 2 та 3 групах (табл. 2). Водночас нормалізація рівня глюкози та інсуліну у крові у хворих 2 та 3 груп була зареєстрована впродовж трьох місяців після лікування, у той час як у 1 групі статистично значуща нормалізація глікемії спостерігалася лише протягом першого місяця після завершення лікування. Вищу ефективність комплексної терапії L-глутатіоном і L-карнітином також доводить аналіз вмісту у крові HbA1c, нормалізація якого спостерігалася у 2 та 3 групах протягом 3-місячного терміну після лікування, на

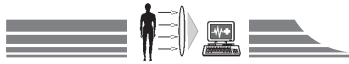
відміну від групи контролю, де показники не відрізнялися від норми лише на 30 день лікування ( $p > 0,05$ ). Істотну різницю показників отримали під час дослідження індексів IP (табл. 2). Зокрема, у хворих 1 групи НОМА IR після лікування знизився у 1,6 раза, але не досяг нормативних показників ( $p < 0,05$ ). У хворих 2 та 3 груп НОМА IR знизився у 2,4 і 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), що доводить потенціювання L-глутатіоном і L-карнітином ефектів метформіну щодо відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону порівняно тільки з метформіном. Стабільна нормалізація НОМА IR протягом трьох місяців спостерігалася тільки у хворих 3 групи, що вказує на суттєву роль L-глутатіону в досягненні цього ефекту, що забезпечило додатковий фонд вільних SH-груп за захист мембранних протеїнів, якими є інсулінові рецептори, від токсичних і вільнорадикальних впливів [3].

Відбиттям позитивного впливу комплексної терапії із додаванням L-глутатіону та L-карнітину на синдром IP є встановлене нами вірогідне зниження індексу маси тіла у хворих 2 та 3 груп за 60 днів на 7,5 % та 8,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу запропонованої терапії на рівень ендотоксикозу теж вказує на вірогідно вищу ефективність терапії у 2 та 3 групах спостереження (табл. 2). Показники ендотоксикозу в динаміці лікування хворих усіх груп змінювалися вірогідно ( $p < 0,05$ ). Зниження відповідно у хворих 1, 2, 3 груп – в 1,2, 2,8 і 3,4 раза, однак у 1 та 2 групах вміст СМП після лікування не досяг нормативного рівня ( $p < 0,05$ ), тільки у хворих 3 групи стабільно нормалізувався протягом трьох місяців після завершення курсу лікування. Аналогічну тенденцію змін спостерігали і щодо СЗЕ з найтривалішою нормалізацією у хворих 3 групи ( $p < 0,05$ ). Активність аргінази крові зростала вірогідно із нормалізацією показника у 3 групі протягом трьох місяців після лікування, у 1 та 2 групах – при аналізі показника лише після лікування з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Отже, встановлена вірогідно вища дезінтоксикаційна активність комплексної терапії L-глутатіоном із L-карнітином порівняно з традиційними схемами.

Ураховуючи той факт, що до терапії хворих К групи не включені препарати антиоксидантної дії, динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних тільки у 2 і 3 групах спостереження (табл. 2). Так, вміст МА в Ер після лікування в 1 групі мав тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ), у 2 групі – у 1,7 раза, у 3 групі – показник зменшився у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника та наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Водночас стабільність нормалізації відрізнялася: у 2 групі – на етапі завершення лікування (2 місяці), 3 групі – 3 місяці після лікування зі статистично значущою різницею ( $p < 0,05$ ), що вказує на вищу ефективність комплексу протиоксидантів у поєднанні з базисною терапією.

Найвища ефективність впливу терапії на інтенсивність процесів ОМБ у хворих на ХП встановлена у 3 групі, де нормалізація показників вмісту у крові АКДНФГ ОХ після лікування спостерігалася протягом трьох місяців після завершення лікування ( $p < 0,05$ ). У 1 групі зниження вмісту у крові карбонільних похідних у жоден із термінів спостереження нормативних значень не досягало, а у 2 групі



Таблиця 1

zareestrovana normalizatsiya vmistu lishe AKDNFG OX pislia 60-dennogo kursu likuvannya (p<0,05) iz vidсутністю дальшої stabilizatsii dosyagnutih znachenyi (tabl. 2).

Protioksydantni vlastyvosti L-glutatonu zumovleni yogo zdатністю zamishchuvati defitsit i pidsiliovati efekty GB – vazhlyvogo faktora AOZ i prirodnoyi systemy detoksikatsii, oskylky 250 mg L-glutatonu – dobova potreba v chystomu vygladi.

Diyсно, dynamichni pokaznyky vmistu GB zminuyalisia virogidno u khvorykh 2 ta 3 grup – vmist zrostav vidpovidno v 1,5 ta 1,8 raza (p<0,05), odnak lishe u khvorykh 3 grupy dosyagnuta faktichna normalizatsiya pokaznyka (tabl. 2), kotra charakteryzuvalasia stabilnyistyu protyagom tryokh misyatsiv, sho zumovleno vplyvom L-glutatonu. Otzhe, zapropinovana kompleksna terapiya, sho vkladala L-karnitin i L-glutaton, vyavila nayvyschyi stupinyi effektivnosti v dosyagnenni potuzhnogo antioksydantnogo efekty, sho dalo zmoгу stabilno znizyty intensyvnyist' protsesiv POL ta OMB, yakі є kluchovoyu lankoyu patogenezu XP na tli ozhirynnia.

Doslidzhennya intensyvnyosti nitrozityvnoho stresu zdіysnili za vmistom nitritiv/nitrativ, yakі vnaslydok vzasmodyi

**Показники вмісту глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності HOMA IR, середньомолекулярних пептидів, альдегід- і кетондигідрофенілгідрозонів основного характеру, маленового альдегіду, глутатіону відновленого, нітритів/нітратів у крові практично здорових осіб (M±m)**

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=25)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,13±0,26
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,51±0,53
Інсулін, мкОД/мл	9,86±2,35
HOMA IR	1,30±0,29
СМП 254, у. о./л	0,24±0,002
АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	1,37±0,02
МА ер., мкмоль/л	9,09±0,13
ГВ, ммоль/л	0,93±0,01
Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,57±1,47

Таблиця 2

**Показники вмісту глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності HOMA IR, середньомолекулярних пептидів, альдегід- і кетондигідрофенілгідрозонів основного характеру, маленового альдегіду, глутатіону відновленого, нітритів/нітратів у крові хворих на хронічний панкреатит та ожиріння в динаміці лікування (M±m)**

	Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=25)
До лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,71±0,27	5,72±0,21	5,75±0,27
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	9,60±0,31*	9,63±0,35*	9,62±0,30*
	Інсулін, мкОД/мл	32,67±5,62*	32,61±5,57*	32,65±5,59*
	HOMA IR	4,18±0,06*	4,18±0,08*	4,18±0,07*
	СМП 254, у. о./л	0,48±0,004*	0,47±0,004*	0,48±0,005*
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	3,07±0,02*	3,07±0,03*	3,06±0,02*
	МА ер., мкмоль/л	17,61±0,36*	17,63±0,35*	17,62±0,33*
	ГВ, ммоль/л	0,53±0,004*	0,54±0,005*	0,53±0,003*
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	28,99±1,30*	28,97±1,29*	28,99±1,37*
Після лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,60±0,32	5,37±0,12	5,31±0,11
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,86±0,42**	7,65±0,25**	7,53±0,12**
	Інсулін, мкОД/мл	19,36±1,57***	13,29±1,23***#	10,35±1,51***#
	HOMA IR	2,54±0,23**/*	1,74±0,13**/*	1,36±0,09**/*
	СМП 254, у. о./л	0,40±0,007***	0,27±0,005**/*	0,24±0,004***###
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	2,91±0,06*	1,75±0,05**/*	1,53±0,01**/*###
	МА ер., мкмоль/л	16,85±0,52*	10,35±0,21**	8,32±0,25**/*###
	ГВ, ммоль/л;	0,54±0,02*	0,81±0,03**/*	0,98±0,02**/*###
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	25,52±1,31*	19,51±1,22***#	16,23±0,37***###
Через 3 місяці після лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,75±0,32	5,52±0,11	5,43±0,09
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	8,78±0,12**	7,73±0,11***#	7,64±0,09**/*
	Інсулін, мкОД/мл	18,13±1,28**	12,81±0,54***#	10,03±0,71***###
	HOMA IR	2,39±0,09**/*	1,70±0,17**/*#	1,32±0,08**/*
	СМП 254, у. о./л	0,38±0,005*	0,28±0,002**/*	0,25±0,003***###
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	2,98±0,095*	1,97±0,073**/*	1,54±0,018 **/*###
	МА ер., мкмоль/л	14,93±0,42*	9,25±0,11**	8,27±0,13**/*###
	ГВ, ммоль/л	0,52±0,07*	0,80±0,01***#	0,95±0,01**/*###
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	26,52±1,31*	19,51±1,02***#	16,62±0,27***###

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (P<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (P<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1 групи (P<0,05); ### – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 2 групи (P<0,05).





з активними формами кисню перетворюються на пероксинітрит (NOOO) – надзвичайно реакційноздатну, токсичну сполуку, що може викликати пошкодження мембран органел і плазматичних мембран клітин у 100 разів інтенсивніше від впливу пероксиду водню [5,6,14]. У хворих на ХП у фазі загострення на тлі ожиріння до лікування встановили значуще зростання вмісту нітритів/нітратів, що вказує на явище інтенсивного нітрозитивного стресу. Результати наших досліджень показали, що комплексне лікування хворих на ХП основної групи 3 призвело до стабільної (3 місяці) нормалізації вмісту нітритів/нітратів після лікування ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Хоча у хворих 2 групи вміст нітритів/нітратів після лікування знизився менш інтенсивно – у 1,5 раза проти 1,8 раза у 3 груп ( $p < 0,05$ ), однак стабільну нормалізацію показників спостерігали лише у хворих 3 групи. Варто також відзначити, що у хворих 1 групи вміст нітритів/нітратів після лікування вірогідно перевищував нормативні, що може стати несприятливим фактором ризику підсилення процесів нітрозитивного стресу. Застосування глутатіону

усунуло цей феномен. Отже, можна стверджувати: застосування L-глутатіону в комбінації з L-карнітином усуває прояви нітрозитивного стресу та ендотоксикозу в цілому.

#### Висновки

Запропонований спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння, в якому разом із базисною терапією використовується L-глутатіон у комбінації із L-карнітином, дає можливість не тільки усунути клінічні та біохімічні ознаки загострення хронічного панкреатиту, але й шляхом відновлення антиоксидантного потенціалу знизити ступінь ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, сприяти зниженню маси тіла.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні генетичних передумов розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та інсулінорезистентності у хворих на ХП на тлі ожиріння.

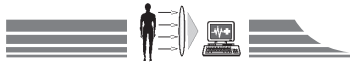
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Список літератури

- Архій Е.Й. Хронічний панкреатит, поєднаний з ішемічною хворобою серця: особливості процесів травлення та інтерлейкінового статусу / Е.Й. Архій, О.М. Москаль, Т.В. Мишанич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2014. – Вип. 1(49). – С. 24–27.
- Асташкин Е.И. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – №2. – С. 58–65.
- Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». – 2015. – №1. – С. 1–3.
- Бондаренко О.А. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О.А. Бондаренко // Український терапевтичний журнал. – 2012. – №3–4. – С. 35–39.
- Звягинцева Т.Д. L-карнитин и оксидативный стресс – стресс при неалкогольном стеатогепатите / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Доктор. RU. – 2015. – №2-2(103). – С. 19–20.
- Звягинцева Т.Д. Значение L-карнитина и провоспалительных цитокинов в развитии неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Новости медицины и фармации. – 2014. – №20(522). – С. 20–21\_ц.
- Клюйко Д.А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – №9. – С. 11–15.
- Москаль О.М. Стан процесів травлення та рівень інтерлейкінів при хронічному панкреатиті, поєднаному з ішемічною хворобою серця / О.М. Москаль, Т.В. Мишанич, Е.Й. Архій // Inter. medical journal. – 2014. – Вип. 1(1). – С. 25–27.
- Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – 620 с.
- Самсонова Н.Г. Генетические механизмы абдоминального ожирения / Н.Г. Самсонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С. 34–38.
- Фадеев Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеев, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2. – С. 4–10.
- Хухліна О.С. Особливості патогенезу взаємообтяження хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного панкреатиту за їх коморбідного перебігу / О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.О. Урсул // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – №1(20). – С. 129–132.
- Порівняння ефективності плазмаферезу та комплексної протіоксидантної терапії у хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень / О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18. – №4(72). – С. 164–168.
- Adiponectin-induced endogene synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL 1 in endothelial cells / K.K.Y. Cheng, K.S.L. Lam, Y. Wang [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, №4. – P. 1387–1394.
- Ahima R. Obesity: much silence makes a mighty noise / R. Ahima // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2085–2086.
- Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrol // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.
- Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Vol. 7. – №4. – CD006302.
- Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / M. Yaghoobi, J. McNabb-Baltar, R. Bijarchi, P.B. Cotton // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 4.
- The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis / G.M.D. Bishop, S.D. Freedman, J. Zielenski, et al. // Hum. Genet. – 2005. – Vol. 118. – №3. – P. 372–381.

#### References

- Arhiy, E. Y., Moskal, O. M., & Mishanich, T. V. (2014) Khronichniy pankreatyt, poiednanyi z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia: osoblyvosti protsesiv travlennia ta interleikinovoho statusu [Chronic pancreatitis combined with coronary heart disease: peculiarities of the digestion process and interleukin status]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*, 1(49), 24–27. [in Ukrainian].
- Astashkin, E. I., & Glezer, M. G. (2012) Rol' L-karnitina v e'nergeticheskom obmene kardiomiocytov i lechenii zabolevanij serdechno-sosudystoj sistemy [The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2, 58–65. [in Russian].



3. Babak, O. Ya. (2015) Glutathion v norme i pri patologii: biologicheskaya rol' i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya [Glutathione in norm and at pathology: byolohyeheskaya role of application and Clinical Opportunities]. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia»*, 1, 1–3. [in Ukrainian].
4. Bondarenko, O. A. (2012) Klinicheskaya diagnostika khronicheskogo pankreatita v sochetanii s ozhireniem [Clinical diagnostics of chronic pancreatitis in combination with obesity]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3–4, 35–39. [in Ukrainian].
5. Zvyaginceva, T. D., & Glushchenko, S. V. (2015) L-karnitin i oksidativnyj stres – stress pri nealkogol'nom steatogepatite [L-carnitine and oksydat stress – stress with nonalcoholic steatohepatitis]. *Doktor.RU*, 2-2(103), 19–20. [in Russian].
6. Zvyaginceva, T. D., & Glushchenko, S. V. (2014) Znachenie L-karnitina i provospalitel'nykh citokinov v razvitii nealkogol'nogo steatogepatita [L-carnitine and proinflammatory cytokine in the development of NASH]. *Novosti medicyny i farmacii*, 20(522), 20–21\_u. [in Russian].
7. Klyuiko, D. A., Korik, V. E., & Zhidkov, S. A. (2011) Sravnenie e'fektivnosti antioksidantnykh preparatov primenitel'no k ostromu pankreatitu v e'ksperimente [Comparative Experimental Study of Antioxidant Efficiency in Treatment of Acute Pancreatitis] *E'kspyrymental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 74(9), 11–15. [in Russian].
8. Moskal, O. M., Myshanych, T. V., & Arxij, E. J. (2014) Stan protseviv travlennia ta riven interleukiniv pry khronichnomu pankreatyti, poiednanomu z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [State digestive processes and levels of interleukins in chronic pancreatitis combined with coronary heart disease]. *Inter. medical journal*, 1(1), 25–27. [in Ukrainian].
9. Bilovol, O. M., Kovalova, O. M., Popova, S. S., & Tveretynov, O. B. (2009) *Ozhyrinnia v praktytsi kardiolooha ta endokrynolooha [Obesity in practice cardiologist and endocrinologist]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
10. Samsonova, N. G. (2007) Geneticheskie mekhanizmy abdominal'nogo ozhireniya [Genetic mechanisms of abdominal obesity] *E'kspyrymental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*, 1, 34–38. [in Russian].
11. Fadeenko, G. D., Prosolenko, K. A., & Kolesnikova, E. V. (2008) Rol' ozhireniya kak komponenta metabolicheskogo sindroma v vzniknovenii i progressirovanii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [The role of obesity as a component of the metabolic syndrome in appearance and progression of nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna hastroenterolohiia*, 2, 4–10. [in Ukrainian].
12. Khukhlina, O. S., Voyevodka, O. S., & Ursul, O. O. (2014) Osoblyvosti patohenezu vzaiemoobtiazhennia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen, khronichnoho pankreatytu za yikh komorbidnoho perebihu [Peculiarities of comorbid pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*, 1(20), 129–132. [in Ukrainian].
13. Khukhlina, O. S., Ursul, O. O., & Smandych, V. S. (2014) Porivniannia efektyvnosti plazmaferezu ta kompleksnoi protyoksydantnoi terapii u khvorykh iz poiednanym perebihom khronichnoho pankreatytu ta khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [Comparison of plasmapheresis efficacy and complex antioxidant therapy in patients with comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 18, 4(72), 164–168. [in Ukrainian].
14. Cheng, K.K.Y., Lam, K.S.L., Wang Y., Huang, Yu., Carling, D., Wu, D. et al. (2007) Adiponectin-induced endogene synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL 1 in endothelial cells. *Diabetes*, 56(4), 1387–1394. doi: 10.2337/db06-1580.
15. Ahima, R. (2007) Obesity: much silence makes a mighty noise. *Gastroenter*, 132, 2085–2086. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.060.
16. Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007) The epidemiology of obesity. *Gastroenterol*, 132, 2087–2102. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.052.
17. Shafiq, N., Rana, S., Bhasin, D., Pandhi, P., Srivastava, P., Sehmy, S. S., et al. (2009) Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(4), CD006302. doi: 10.1002/14651858.CD006302.pub2.
18. Yaghoobi, M., McNabb-Baltar, J., Bijarchi, R., & Cotton, P. B. (2016) Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*, 4. doi: 10.1155/2016/8541839.
19. Bishop, M.D., Freedman, S. D., Zielenski, J., Ahmed, N., Dupuis, A., Martin, S., et al. (2005) The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum. Genet*, 118(3), 372–381. doi: 10.1007/s00439-005-0059-z.

**Відомості про авторів:**

Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Смандич В. С., асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, E-mail: smanduch@rambler.ru.

**Сведения об авторах:**

Хухлина О. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Смандыч В. С., ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина, E-mail: smanduch@rambler.ru.

**Information about authors:**

Khukhlina O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Smandych V. S., MD, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine, E-mail: smanduch@rambler.ru.

Поступила в редакцию 04.10.2016 г.



Л. П. Шелестова<sup>1</sup>, Р. С. Аллахвердиев<sup>1</sup>, В. Г. Сюсюка<sup>2</sup>

### Комплексна прегравідарна підготовка жінок із дефіцитом маси тіла

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет імені Горького, м. Лиман, Україна,

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** маса тіла, щільність кісткової тканини, прегравідарна підготовка, денситометрія, порушення кальцієвого обміну.

Дефіцит маси тіла жінки, що перебуває у прямій залежності від маси жирової тканини в організмі, призводить до значних перебудов ендокринних механізмів регулювання репродуктивної функції.

**Мета роботи** – оцінити ефективність розробленої комплексної прегравідарної підготовки жінок із дефіцитом маси тіла.

**Матеріали та методи.** У дослідження ввійшли 130 жінок із дефіцитом маси тіла, які звернулися до жіночої консультації з метою планування вагітності, 65 із них отримували комплекс запропонованих лікувально-профілактичних заходів, 65 — традиційні заходи, а також 35 жінок із нормальною масою тіла. В усіх жінок у сироватці крові визначено вміст гіпофізарних та оваріальних гормонів і показники кістково-мінерального обміну. Особливостями запропонованої прегравідарної підготовки є лікувальне харчування (переважно білково-вуглеводне, калорійність цього раціону не менше ніж 35 ккал/кг маси тіла) та метаболічна корекція (призначення комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу), що знижує резорбцію та збільшує щільність кісткової тканини.

**Результати.** Визначено, що призначення гормональної терапії жінкам із дефіцитом маси тіла дає можливість поліпшити показники оваріальних гормонів і пролактину, що відбивається на нормалізації менструального циклу, появі овуляції та відповідно сприяє настанню вагітності. Вміст загального кальцію, паратгормона, остеокальцину та вітаміну D у жінок, які отримують запропоновані заходи, з включенням карбонату кальцію та холекальциферолу, не відрізняється від такого в жінок із нормальною масою тіла, тоді як у жінок, які отримують традиційні заходи, є статистично значущо зниженням. Використання розробленого комплексу сприяє статистично значущому зменшенню частоти мимовільного абортів з 16,3 до 2,0% (P=0,015).

**Висновки.** Використання розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок із дефіцитом маси тіла, до якого, крім нормалізації гормонального фону, залучені лікувальне харчування, комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу, позитивно відбивається на функціональному стані та мінеральній щільності кісткової тканини, гормональному обміні, що, своєю чергою, поліпшує загальний стан жінки та її репродуктивне здоров'я.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 51–56*

### Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом массы тела

Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердиев, В. Г. Сюсюка

Дефицит массы тела женщины находится в прямой зависимости от массы жировой ткани в организме и ведёт к значительным перестройкам эндокринных механизмов регулирования репродуктивной функции.

**Цель работы** – оценить эффективность разработанной комплексной прегравидарной подготовки женщин с дефицитом массы тела.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 130 женщин с дефицитом массы тела, которые обратились в женскую консультацию с целью планирования беременности, 65 из них получали комплекс предложенных лечебно-профилактических мероприятий, 65 — традиционные мероприятия, а также 35 женщин с нормальной массой тела. У всех женщин в сыворотке крови определяли содержание гипофизарных и оваріальных гормонов и показатели костно-минерального обмена. Особенности предложенной прегравидарной подготовки является лечебное питание (преимущественно белково-углеводное, калорийность дневного рациона не менее 35 ккал/кг массы тела) и метаболіческая корекція (назначение комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферолу), которая снижает резорбцию и увеличивает плотность костной ткани.

**Результаты.** Отмечено, что назначение гормональной терапии женщинам с дефицитом массы тела позволяет улучшить показатели оваріальных гормонов и пролактина, что отражается на нормализации менструального цикла, появлении овуляции и, соответственно, способствует наступлению беременности. Содержание общего кальция, паратгормона, остеокальцина и витамина D у женщин, получающих предложенные мероприятия с включением карбоната кальция и холекальциферолу, не отличается от женщин с нормальной массой тела, тогда как у женщин, получающих традиционные мероприятия, они статистически значимо снижены. Использование разработанного комплекса способствует статистически значимому снижению частоты самопроизвольного аборта с 16,3 до 2,0% (P=0,015).

**Выводы.** Использование разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий для женщин с дефицитом массы тела, в который, помимо нормализации гормонального фона, включено лечебное питание, комбинированный препарат карбоната кальция и холекальциферолу, оказывает положительное влияние на функциональное состояние минеральной плотности костной ткани, гормональный обмен, что, в свою очередь, улучшает общее состояние женщины и её репродуктивное здоровье.

**Ключевые слова:** масса тела, плотность костной ткани, прегравидарная подготовка, денситометрия, нарушение кальциевого обмена.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 51–56*

### Complex pregravid preparation for women with deficiency of body weight

L. P. Shelestova, R. S. Allahverdiev, V. G. Syusyuka

Deficiency of a woman's body weight is in direct proportion to the mass of adipose tissue in the body and leads to a significant restructuring of the reproductive function endocrine mechanisms regulation.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the elaborated complex pregravid preparation of women with body weight deficiency.

**Materials and Methods.** We observed 130 women with body weight deficiency, who have visited the antenatal clinic for the purpose of planning pregnancy, 65 of them were treated with the proposed complex of therapeutic and preventive measures, 65 – traditional measures



and 35 women with normal body weight. All women were determined by pituitary and ovarian hormones serum content and bone and mineral metabolism indices. The peculiarities of the proposed pregravid preparation are health food (mainly a protein-carbohydrate, daily calorie diet no less than 35 kcal/kg) and metabolic correction (prescription of combined cholecalciferol and calcium carbonate drug), which reduces in bone resorption and increases in bone density.

**Results.** It has been noted that hormonal therapy prescription for women with deficiency of body weight, could improve ovarian hormones and prolactin indices, which influenced on menstrual cycle normalization, ovulation induction, and accordingly contributed the pregnancy. The total content of calcium, parathyroid hormone, osteocalcin and vitamin D in women treated with the proposed measures, with the inclusion of calcium carbonate and cholecalciferol, did not differ from women with normal body weight, and whereas women who received traditional therapy, they were reduced significantly. Using the elaborated system promoted a statistically significant reduction in the incidence of spontaneous abortions from 16.3 % to 2.0 % ( $P=0.015$ ).

**Conclusions.** Applying elaborated complex of therapeutic and preventive measures for women with low body weight, which additionally to the hormonal status normalization includes health food, combined cholecalciferol and calcium carbonate drug, has a positive effect on the functional state of bone mineral density and hormonal metabolism. It, in turn, improves the general condition of women and their reproductive health.

**Key words:** *Body Mass, Bone Density, Planned Pregnancy, Densitometry, Calcium Metabolism Disorders.*

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 51–56*

Розшарування соціального статусу населення в останні роки, дотримання різних типів дієт, інтенсивні заняття спортом, витіснення фізичної праці розумовим навантаженням впливають на нервово-емоційну сферу, призводять до збільшення в сучасному суспільстві кількості жінок із дефіцитом маси тіла (ДМТ) [3,4]. Згідно з повідомленням, 15–20 % дівчат-підлітків мають ДМТ [1], у віці 20–25 років сумарна частка ДМТ середнього та важкого ступенів у популяції досягає 27 % [4].

ДМТ жінки, який перебуває у прямій залежності від маси жирової тканини в організмі, призводить до значних перебудов ендокринних механізмів регулювання репродуктивної функції. Це проявляється в низькій продукції адипоцитокінів із відносною гіперінсулінемією, гіперандрогенією та феноменом «відносною гіперестрогенією», що призводить до дисфункції яєчників і вказує на роль маси тіла у становленні нормального менструального циклу. Жінки з недостатнім харчуванням входять до групи ризику безпліддя, котре у великому відсотку випадків залежить від порушень менструальної функції [1,3]. Доведено, гормональні зміни, що полягають в основі порушень менструальної функції, негативно впливають на кісткову щільність. До того ж, ступінь остеопенії безпосередньо залежить від тривалості аменореї [3,5]. Несвоечасна діагностика метаболічних порушень кістки призводить до формування незворотних змін кісткової тканини, водночас саме процеси в кістково-мінеральному обміні забезпечують нормальний перебіг вагітності, пологів і розвиток плода [2,5].

Поодинокі повідомлення про необхідність нових підходів до прегравідарної підготовки та ведення вагітності в жінок із низькою масою тіла роблять цю проблему актуальною та вказують на доцільність здійснення комплексної прегравідарної підготовки в жінок із ДМТ, що сприятиме поліпшенню репродуктивного здоров'я в таких пацієнток з урахуванням майбутнього материнства.

#### Мета роботи

Оцінити ефективність розробленої комплексної прегравідарної підготовки жінок із дефіцитом маси тіла.

#### Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 130 жінок із ДМТ, які звернулися до жіночої консультації з метою планування вагітності, з них 65 жінок отримували запропоновані лікувальні-профілактичні заходи й 65 – традиційні заходи згідно з

законодавчими протоколами Міністерства охорони здоров'я України. Перед початком лікування групи не різнилися за клініко-лабораторними показниками. Групу з нормальною масою тіла (НМТ) становили 35 жінок, які також звернулися до жіночої консультації з метою планування вагітності.

Жінкам із ДМТ призначали три курси (перерва між курсами – один місяць) комбінованого препарату карбонату кальцію – 1250 мг і холекальциферолу – 200 МО перорально: у випадках порушення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму тричі на добу 6 тижнів; за відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі – двічі на добу 4 тижні. Одночасно призначали гормональну корекцію згідно з чинними протоколами МОЗ України відповідно до визначених гормональних порушень.

Також жінкам із ДМТ призначали лікувальне харчування, яке було переважно білково-вуглеводним, приймання їжі – 4–5 разів на добу, калорійність денного раціону – не менше ніж 35 ккал/кг маси тіла. Процентне співвідношення денного раціону розподілялось таким чином: білки – 35 %, жири – 20 %, вуглеводи – 45 %. Корекцію дієти здійснювали з урахуванням супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Пояснювалась необхідність ведення щоденника харчування, що є ефективним методом, котрий допомагає здійснювати контроль за харчуванням.

Визначення дефіциту маси тіла здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла. Визначення в сироватці крові фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), естрадіолу ( $E_2$ ), прогестерону здійснювалося на автоматичному аналізаторі Cobas E-411 (Roche, Швейцарія) з застосуванням електрохімілюмінесцентного методу вимірювання показників із використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення вільного тестостерону (вТ) виконали імуноферментним методом за допомогою тест-систем DRG (США), вимірювання отриманих результатів – на напівавтоматичному аналізаторі ImmunoChem-2100 (НТІ, США). Лабораторне дослідження гормонів здійснили на 3–5 день менструального циклу, вміст прогестерону — на 20–22 день циклу. Щодо визначення загального кальцію в сироватці крові, використали колориметричний метод, неорганічного фосфору — спектрофотометричний, паратгормона (ПТГ), остеокальцину (ОК) і вітаміну D загального



(25(OH)D) — імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини виконали з використанням ультразвукового денситометричного апарата Omnisense 7000. Опрацювання та аналіз даних статистичної інформації здійснили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Через те, що більшість кількісних змінних мали розподіл, котрий відрізняється від нормального, їх представлено медіаною (Me) та міжквартильною широтою – 25 і 75 процентилями (25; 75%). Порівняння кількісних даних трьох незалежних груп здійснювали за допомогою критерію Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test). Якщо різниця була виявлена, виконували попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні з критичним рівнем статистичної значущості (P) 0,017 (поправка Бонферроні (Bonferroni) щодо множинних порівнянь). Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп, тобто до та після лікування, здійснили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для парних вибірок (Wilcoxon signed rank test). Порівняння якісних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності з застосуванням критерію  $\chi^2$  Пірсона (Pearson Chi-square). У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності

лікування, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини.

### Результати та їх обговорення

Під час вивчення ефективності лікувально-профілактичних заходів щодо вмісту оваріальних гормонів ( $E_2$  та прогестерону) в усіх жінок із ДМТ після лікування встановили позитивний ефект, який проявився нормалізацією цих показників (табл. 1). Дослідження також показало, що якщо до лікування вміст  $E_2$  був нижчим за референтні значення відповідно у 3 (4,6%) жінок із ДМТ групи запропонованих заходів та у 2 (3,1%) групи традиційних заходів, прогестерону — у 15 (23,1%) та 17 (26,3%) відповідно, після отримання гормональної підтримки в жодній жінки вміст цих гормонів за межі референтних значень не виходив.

Незважаючи на застосування гормональної корекції, вміст вТ до та після лікування в жінок із ДМТ суттєво не змінився, відтак під час повторного дослідження показники вказаного гормону хоча і не виходили за межі референтних значень, але залишались вищими, ніж у групі НМТ (табл. 1).

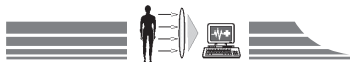
Вміст гонадотропних гормонів під час повторного дослідження мав картину, що подібна до першого дослідження, тобто у групах жінок із ДМТ значення ЛГ і ФСГ були нижчими, ніж із НМТ (табл. 1). У двох (3,1%) жінок групи традиційних заходів значення ФСГ були навіть

Таблиця 1

Вміст оваріальних і гіпофізарних гормонів, Me (25; 75%)

Показники, одиниці вимірювання	Обстеження	1	2	3	P-значення
		Запропоновані заходи (n=65)	Традиційні заходи (n=65)	НМТ (n=35)	
$E_2$ , пг/мл	До лікування	49,7 (34,0; 68,0)	41,2 (32,9; 52,9)	81,8 (71,8; 91,2)	P<0,001 <sup>1-2</sup> P=0,206 <sup>1-3</sup> P<0,001 <sup>2-3</sup> P<0,001
	Після лікування	76,7 (67,2; 95,9)	75,3 (65,6; 88,0)		
Прогестерон, нг/мл	До лікування	3,3 (1,6; 5,6)	4,1 (2,1; 5,7)	11,0 (8,3; 13,6)	P<0,001 <sup>1-2</sup> P=0,329 <sup>1-3</sup> P<0,001 <sup>2-3</sup> P<0,001
	Після лікування	11,2 (8,8; 14,0)	10,2 (8,6; 16,4)		
вТ, пг/мл	До лікування	2,3 (1,6; 2,8)	2,1 (1,7; 2,8)	1,7 (1,2; 2,4)	P=0,010 <sup>1-2</sup> P=0,993 <sup>1-3</sup> P=0,009 <sup>2-3</sup> P=0,004
	Після лікування	2,2 (1,8; 3,1)	2,1 (1,7; 3,0)		
ЛГ, мМО/мл	До лікування	6,3 (5,2; 7,8)	6,7 (5,7; 7,7)	9,4 (8,8; 10,1)	P<0,001 <sup>1-2</sup> P=0,420 <sup>1-3</sup> P<0,001 <sup>2-3</sup> P<0,001
	Після лікування	7,0 (5,2; 8,1)	7,1 (6,0; 7,8)		
ФСГ, мМО/мл	До лікування	5,0 (3,8; 6,1)	5,2 (4,8; 6,1)	7,2 (6,7; 7,9)	P<0,001 <sup>1-2</sup> P=0,318 <sup>1-3</sup> P<0,001 <sup>2-3</sup> P<0,001
	Після лікування	5,4 (4,2; 6,5)	5,4 (4,9; 5,8)		
ТТГ, мкМО/мл	До лікування	2,3 (1,6; 3,0)	2,1 (1,5; 2,6)	2,2 (1,7; 2,6)	P=0,304
	Після лікування	1,9 (1,6; 2,6)	2,1 (1,6; 2,5)		
Пролактин, г/мл	До лікування	16,5 (13,6; 19,0)	17,4 (13,2; 20,8)	11,5 (9,8; 14,8)	P<0,001 <sup>1-2</sup> P=0,238 <sup>1-3</sup> P<0,001 <sup>2-3</sup> P<0,001
	Після лікування	11,9 (9,8; 14,5)	12,8 (10,7; 16,1)		

Примітки: P – порівняння трьох груп (множинні порівняння, критерій Краскела-Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна-Уїтні), зокрема <sup>1-2</sup>P – порівняння запропонованих заходів і традиційних заходів; <sup>1-3</sup>P – порівняння запропонованих заходів і НМТ; <sup>2-3</sup>P – порівняння традиційних заходів і НМТ.



нижчими від норми. Саме ці жінки не вагітніли, тому вони були спрямовані до кабінету діагностики та лікування безплідного шлюбу.

Жінки з ДМТ і НМТ статистично значуще не розрізнялись за вмістом ТТГ як до, так і після лікування. Концентрація ТТГ у всіх жінок перебувала в межах референтних значень, що свідчило про нормальну функцію щитоподібної залози.

Предметом аналізу також був гіпофізарний гормон пролактин. На початку дослідження його вміст у групах із ДМТ був значно нижчим, ніж у жінок із НМТ. Зокрема, у 4 (6,2%) жінок групи запропонованих заходів і в 6 (9,2%) – традиційних заходів рівень пролактину виходив за референтні значення. Під час повторного дослідження визначено, що досліджувані групи за значеннями цього гіпофізарного гормону статистично не розрізнялися (табл. 1), жодного випадку невідповідності показника нормальним значенням не зареєстрували.

Отже, жінкам із ДМТ через дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи призначення лікувально-профілактичних заходів із залученням адекватної замісної гормональної терапії на етапі прегравідарної підготовки сприяло поліпшенню гормональних показників, що відповідають за репродуктивну функцію.

Поліпшення показників оваріальних гормонів сприяло здебільшого нормалізації менструального циклу, появі овуляції та настанню вагітності. Водночас не в усіх жінок із ДМТ вдалося наблизити показники гіпофізарних гормонів до значень жінок із НМТ, а в групі традиційних заходів у двох жінок (3,1%) рівень ФСГ залишився нижчим за нормативні значення.

Вивчення особливостей кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму продемонструвало позитивний вплив додавання до лікувальних схем карбонату кальцію та холекальциферолу.

Після лікування в жінок із ДМТ відзначено істотне підвищення загального кальцію (за критерієм Вілкоксона у групі запропонованих заходів ( $P < 0,001$ ) і традиційних –  $P = 0,004$ ). Підвищення концентрації цього показника в пацієнток групи традиційних заходів пояснюється дією гормональної замісної терапії, котра сприяє підвищенню щільності кісткової тканини [2]. Множинне порівняння вмісту загального кальцію після лікування виявило, що значення групи запропонованих заходів не різнилися з групою НМТ, у той час як у групі традиційного підходу рівень загального кальцію був суттєво нижчим, ніж у групах запропонованих заходів і НМТ (табл. 2).

Отже, призначення жінкам тільки гормональної терапії при традиційному підході дає можливість дещо підвищити вміст загального кальцію, але не дає змоги наблизити його до значень у жінок із НМТ. Водночас тривале приймання кальцію та холекальциферолу сприяє нормалізації цього показника у групі запропонованих заходів. Варто зупинитися й на тому, що всі жінки цієї групи після лікування вказували на зникнення симптомів кальцієвої недостатності у вигляді парестезії, скорочення м'язів, болю у кістках гомілок, таза та хребті, підвищення стомлюваності, чого не спостерігалось серед жінок, які отримували традиційні заходи.

Статистично значущих відмінностей за вмістом неорганічного фосфору між групами не виявили (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст показників кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, Ме (25; 75%)**

Показники, одиниці вимірювання	Обстеження	1	2	3	P-значення
		Запропоновані заходи (n=65)	Традиційні заходи (n=65)	НМТ (n=35)	
Кальцій, ммоль/л	До лікування	2,27 (2,21; 2,35)	2,26 (2,21; 2,36)	2,36 (2,32; 2,42)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,859$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
	Після лікування	2,41 (2,34; 2,45)	2,28 (2,24; 2,37)		$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P = 0,228$ $^{2-3}P < 0,001$
Фосфор, ммоль/л	До лікування	1,19 (1,10; 1,27)	1,19 (1,12; 1,24)	1,22 (1,16; 1,29)	$P = 0,255$
	Після лікування	1,20 (1,16; 1,27)	1,21 (1,16; 1,28)		$P = 0,818$
ПТГ, пг/мл	До лікування	24,0 (17,1; 30,5)	26,0 (17,2; 32,6)	37,2 (33,0; 40,2)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,401$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
	Після лікування	35,7 (32,0; 39,5)	29,1 (19,2; 34,5)		$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P = 0,481$ $^{2-3}P < 0,001$
ОК, нг/мл	До лікування	16,0 (12,8; 19,5)	16,4 (11,6; 18,7)	23,4 (21,2; 25,2)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,878$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
	Після лікування	23,3 (19,7; 25,5)	17,0 (13,6; 20,0)		$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P = 0,578$ $^{2-3}P < 0,001$
Вітамін D, нг/мл	До лікування	26,3 (24,5; 30,2)	28,0 (25,0; 30,0)	32,3 (30,3; 35,0)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,258$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
	Після лікування	33,8 (29,7; 38,2)	28,7 (25,7; 31,4)		$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P = 0,580$ $^{2-3}P < 0,001$

Примітки: P – порівняння трьох груп (множинні порівняння, критерій Краскела–Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна–Уїтні), зокрема  $^{1-2}P$  – порівняння запропонованих заходів і традиційних заходів;  $^{1-3}P$  – порівняння запропонованих заходів і НМТ;  $^{2-3}P$  – порівняння традиційних заходів і НМТ.



Після лікувально-профілактичних заходів виявили істотне підвищення ПТГ та ОК. У разі використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів вміст цих гормонів відповідав такому в жінок із НМТ, а під час традиційного підходу був статистично значуще нижчим як порівняно з групами жінок із НМТ, так і запропонованих заходів (табл. 2).

Вміст вітаміну D, що відіграє ключову роль у метаболізмі кісткової тканини та мінерального гомеостазу, в жінок групи традиційних заходів під час повторного дослідження майже не змінився (порівняно з першим дослідженням за критерієм Вілкоксона  $P=0,608$ ), а у групі запропонованих заходів його збільшення було статистично значущим ( $P<0,001$ ). Попарні порівняння під час повторного дослідження переконливо довели: група традиційного підходу суттєво відрізнялась від груп запропонованих заходів і НМТ, а останні, своєю чергою, не різнились між собою (табл. 2), тобто корекція вмісту вітаміну D у жінок із ДМТ групи запропонованих заходів відбувалась шляхом призначення кальцію та холекальциферолу.

Важливо відзначити, що ознаки остеопенічного синдрому, за даними денситометрії, виявлені в кожній третій жінки з ДМТ (група запропонованих заходів — у 23 із 65 (35,4%); група традиційних заходів — у 21 із 65 (32,3%), зокрема остеопороз, зареєстровано у 2 (3,1%) і у 3 (4,6%) жінок відповідно.

Після лікування жінок із ДМТ, яким застосували запропоновані лікувально-профілактичні заходи, спостерігалось деяке поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини. Остеопенічний синдром різного ступеня вираженості діагностовано у 13 (20,0%) жінок цієї групи та у 19 (29,2%) пацієнток групи традиційних заходів, але статистичної різниці між групами не знайдено ( $P=0,309$ ). Ми згодні з дослідниками [2], які вважають, що для відновлення мінеральної щільності кісткової тканини потрібний певний час.

Після прегравідарної підготовки з застосуванням запропонованих заходів вагітність настала у 51 (78,5%) жінки з 65, за традиційним підходом — у 49 (75,4%) з 65 осіб ( $P=0,835$ ).

Водночас уже на ранніх термінах гестації у групі жінок, які приймали запропоновані заходи, мимовільний аборт трапився у 1 (2,0%) жінки із 51, що було статистично значуще рідше, ніж у групі традиційних заходів — у 8 (16,3%)

із 49 ( $P=0,015$ ). Отже, завдяки запропонованому лікуванню зниження абсолютного ризику становило 14,3% (95% ДІ 3,3–25,4%). Зниження відносного ризику — 88,0% (95% ДІ 7,5–98,4%), що відповідало клінічно значущому ефекту запропонованого лікування (понад 50%). Результати нашого дослідження свідчать, що для запобігання одного випадку мимовільного аборт запропонованими заходами необхідно пролікувати 7 (95% ДІ 3,9–29,9) пацієнток із ДМТ.

### Висновки

1. Призначення гормональної терапії жінкам із ДМТ дає можливість поліпшити показники оваріальних гормонів ( $E_2$  та прогестерону) та пролактину, що відбивається на нормалізації менструального циклу, появи овуляції й сприяє настанню вагітності. Але застосування тільки гормональної корекції на прегравідарному етапі для жінок із ДМТ є недостатнім, що відбивається на частоті мимовільних абортів у жінок, які одержують тільки традиційне лікування.

2. Рівні загального кальцію, ПТГ, ОК і вітаміну D у жінок, які отримують запропонований комплекс заходів, з включенням карбонату кальцію та холекальциферолу, не відрізняється від групи жінок із НМТ, тоді як у жінок, що одержують традиційні заходи, вони статистично значущо знижені як порівняно з групою жінок із НМТ, так і з тими, які одержують запропоновану терапію.

3. Застосування в жінок із ДМТ розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів порівняно з традиційним підходом сприяє статистично значущому зменшенню частоти мимовільного абортів з 16,3 до 2,0% ( $P=0,015$ ); зниженню абсолютного ризику на 14,3% (95% ДІ 3,3–25,4%), відносного ризику на 88,0% (95% ДІ 7,5–98,4%), що відповідає клінічно значущому ефекту запропонованого лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначена ефективність розробленої комплексної прегравідарної підготовки щодо жінок із дефіцитом маси тіла вказує на доцільність досліджень, що присвячені запобігання акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Абдуллаева Р.Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков с дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.01 / Р.Г. Абдуллаева. – М., 2009. – 22 с.
2. Григорьева Д.В. Нарушения костно-минерального обмена и их коррекция у беременных с остеопенией : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.01 / Д.В. Григорьева. – М., 2008. – 24 с.
3. Клиническая оценка репродуктивной функции женщин с дефицитом массы тела / Е.Н. Грузинова, Л.И. Герасимова, Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. – 2012. – №2(57). – С. 211–213.
4. Пуршаева Э.Ш. Репродуктивное здоровье молодых женщин с дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Э.Ш. Пуршаева. – М., 2014. – 25 с.
5. Fetal programming and the etiology of osteoporosis / W. Pieńkowski, H. Wolski, K. Drews, A. Seremak-Mrozikiewicz

// Ginekol Pol. – 2015. – Vol. 86. – №8. – P. 622–625.

### References

1. Abdullaeva, R. G. (2009) *Osobennosti formirovaniya reproduktivnogo zdorov'ya devushek-podrostkov s deficitom massy tela* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Features of the formation of the reproductive health of adolescent girls with underweight]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
2. Grigor'eva, D. V. (2008) *Narusheniya kostno-mineral'nogo obmena i ikh korrekciya u beremennykh s osteopeniej* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Disorders of bone and mineral metabolism and their correction in pregnant women with osteopenia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
3. Gruzinova, E. N., Gerasimova, L. I., Denisova, T. G., & Vasil'eva, E' N. (2012) *Klinicheskaya ocenka reproduktivnoj funkicii zhenshin s deficitom massy tela* [Clinical evaluation of the reproductive function of women with underweight]. *Prakticheskaya medicina*, 2(57), 211–213. [in Russian].



4. Purshaeva, E'. Sh. (2014) *Reproduktivnoe zdorov'e molodykh zhenshchin s deficitom massy tela* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Reproductive health of young women with underweight]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
5. Pieńkowski, W., Wolski, H., Drews, K. & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015) Fetal programming and the etiology of osteoporosis. *Ginekol Pol.*, 86(8), 622–5.

**Відомості про авторів:**

Шелестова Л. П., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Лиман, Україна, E-mail: shell\_2502@mail.ru.

Аллахвердієв Р. С., лікар акушер-гінеколог, КУ «Міська лікарня № 1» м. Краматорськ, Україна.

Сюсюка В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Шелестова Л. П., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Лиман, Украина, E-mail: shell\_2502@mail.ru

Аллахвердиев Р. С., врач акушер-гинеколог, КЗ «Городская больница № 1» г. Краматорск, Украина.

Сюсюка В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: svg.zp@i.ua.

**Information about authors:**

Shelestova L. P., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine Email: shell\_2502@mail.ru.

Allakhverdiev R. S., MD, obstetrician-gynecologist, City Hospital №1, Kramatorsk, Ukraine.

Syusyuka V. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Поступила в редакцию 04.10.2016 г.





О. І. Сміян<sup>1</sup>, Є. В. Дмитрова<sup>1</sup>, В. А. Сміянов<sup>1</sup>, О. П. Мошчич<sup>2</sup>, І. Ю. Висоцький<sup>1</sup>

## Показники цитологічного складу носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції

<sup>1</sup>Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна,

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** гострі респіраторні вірусні інфекції, хронічний аденоїдит, носовий слиз, діти, структура клітин.

**Мета роботи** – вивчення клітинного складу носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, в гострий період захворювання.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучили 90 дітей віком від 3 до 7 років, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції. Пацієнтів поділили на три групи. До першої увійшли 25 здорових дітей (група контролю), до другої – 33 пацієнти з діагнозом гостра респіраторна вірусна інфекція, третю групу становили 32 пацієнти, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту. Під час дослідження вивчалися популяції клітин носового слизу, а також оцінювалася деструкція ядер, цитоплазм нейтрофілів та епітеліальних клітин. Оцінювання деструктивних змін клітинного складу носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, здійснювали за методом Л. А. Матвєєвої (1993).

**Результати.** Результати, що отримали, показали мінімальні пошкодження ядер і цитоплазми клітин епітеліоцитів і нейтрофілів у пацієнтів контрольної групи. У дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, спостерігалися часткові деструктивні зміни у клітинах епітеліоцитів ( $p < 0,001$ ) і нейтрофілів ( $p < 0,001$ ). Глибокі клітинні деструкції ядер нейтрофілів (ІДК  $0,72 \pm 0,005$ ,  $p < 0,001$ ) та епітеліоцитів (ІДК  $0,67 \pm 0,007$ ,  $p < 0,001$ ) виявлені у дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту.

**Висновки.** Підвищення індексу деструкції клітин епітеліоцитів та нейтрофілів у дітей II групи вказує на активацію механізмів місцевого імунітету. Однак повні деструктивні зміни цитоплазми, ядра нейтрофілів та епітеліоцитів вказують на виконання ефекторної функції ними у вогнищі запалення бактеріального генезу, що характерно для дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту. Внаслідок малоінвазивності та доступності цитологічного обстеження носового секрету вивчення клітинної ланки місцевого імунітету в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, може набувати ширшого використання в діагностиці захворювання та ефективності лікування.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). С. 57–61*

## Показатели цитологического состава носовой слизи у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями

А. И. Смиян, Е. В. Дмитрова, В. А. Смиянов, А. П. Мошчич, И. Ю. Высоцкий

**Цель работы** – изучение состава носового секрета у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, в острый период заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 90 детей от 3 до 7 лет, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Пациентов разделили на три группы. В первую вошло 25 здоровых детей (группа контроля), вторую составили 33 пациента, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, третья группа – 32 пациента, больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронического аденоидита. В ходе исследования изучались популяции клеток носового секрета, а также оценивалась деструкция ядер и цитоплазм нейтрофилов и эпителиальных клеток. Оценка деструктивных изменений клеточного состава носового секрета у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, проводилась по методу Л. А. Матвеевой (1993).

**Результаты.** Минимальные повреждения ядер и цитоплазмы эпителиоцитов и нейтрофилов характерны для пациентов контрольной группы. У детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, наблюдались частичные деструктивные изменения в эпителиоцитах ( $p < 0,001$ ) и нейтрофилах ( $p < 0,001$ ). Глубокие клеточные деструкции нейтрофилов (ИДК  $0,72 \pm 0,005$ ,  $p < 0,001$ ) и эпителиоцитов (ИДК  $0,67 \pm 0,007$ ,  $p < 0,001$ ) установлены у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронического аденоидита.

**Выводы.** Повышение индекса деструкции клеток эпителиоцитов и нейтрофилов у детей II группы указывает на активацию механизмов местного иммунитета. Однако полные деструктивные изменения цитоплазмы и ядра нейтрофилов и эпителиоцитов указывают на выполнение ими эффекторной функции в очаге воспаления бактерияльного генеза, что характерно для детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронического аденоидита. За счёт малоинвазивности и доступности цитологического исследования носового секрета изучение местного клеточного иммунитета у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, может широко использоваться в диагностике заболевания и эффективности лечения.

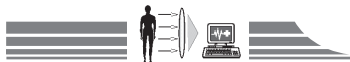
**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, хронический аденоидит, назальная слизь, дети, клеточные структуры.  
*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). С. 57–61*

## Indicators of cytological composition of the nasal mucus in children with acute respiratory viral infection

O. I. Smiyan, Ye. V. Dmitrova, V. A. Smiyanov, O. P. Moshchich, I. Yu. Vysotskyi

**Aim.** To study the cellular composition of the nasal secretion in children with acute respiratory viral infections in the acute phase of the disease.

**Materials and methods.** The study included 90 children aged 3 to 7 years with acute respiratory viral infections. Patients were divided into three groups. In the first group consisted of 25 healthy children (control group), the second group consisted of 33 patients with a diagnosis of acute respiratory viral infection, the third group – 32 patients with acute respiratory viral infection on the background of chronic adenoiditis. The cell populations of nasal secretion were studied, as well as the estimation of neutrophils and epithelial cells nuclei and cytoplasm destruction. Evaluation of destructive changes in the cellular composition of nasal secretion in children with acute respiratory viral infections was studied by the Matveeva's method. (1993).



**Results.** Minimal nuclei and cytoplasm of epithelial cells and neutrophils damage were typical for patients of the control group. In children with acute respiratory viral infection partial destructive changes in the epithelial cells ( $p < 0.001$ ) and neutrophils ( $p < 0.001$ ) were observed. A deeper level of cellular destruction of neutrophils ( $IDC\ 0.72 \pm 0.005$ ,  $p < 0.001$ ) and epithelial cells ( $IDC\ 0.67 \pm 0.007$ ,  $p < 0.001$ ) were revealed at children with acute respiratory viral infection on background of chronic adenoiditis.

**Conclusions.** Increasing the index of epithelial cells and neutrophils degradation in the II children group indicates the activation of local immunity mechanisms. However, the full destructive changes in the cytoplasm and nucleus of neutrophils and epithelial cells indicate the performance of their effector functions in the focus of bacterial inflammation that is typical for children with acute respiratory viral infections with chronic adenoiditis. Cytological examination of nasal secretion due to minimal invasiveness and availability can be used for study of local immunity cellular component in children with acute respiratory viral infection and for disease diagnostics and control of their treatment.

**Key words:** Respiratory Infections, Adenoids, Nasal Mucosa, Children, Cellular Structures.

Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 57–61

За даними ВООЗ, гострі респіраторні вірусні інфекції посідають домінуючу позицію серед інфекційних хвороб у різних країнах світу. Слизова оболонка носової порожнини першою контактує з інфекційними агентами та являє собою імунний бар'єр для більшості вірусів, бактерій, грибів тощо. Велику роль у запобіганні адгезії бактерій і вірусів виконує неперервне коливання в'язкого епітелію. Захисну функцію слизової оболонки носа забезпечують її індуктивна та ефекторна ділянки. За участю інтерферонів, секреторного імуноглобуліну, інгібіторів протеаз здійснюється гуморальний захист. Поряд з цим до клітинних факторів місцевого імунітету належать клітини епітелію слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, нейтрофіли, макрофаги тощо. Водночас головними донорами антитіл, цитокинів, ефекторних клітин, інтерферонів є мигдалики, котрі беруть участь у формуванні місцевого імунітету [1–5].

Перший рівень протиінфекційного захисту слизових оболонок представлений нормальною мікрофлорою, миготливим епітелієм, інгібіторами мікробної адгезії тощо. Зниження адаптаційних властивостей цього рівня залучає «другу ланку захисту», що утворена взаємодією гуморальних і клітинних факторів [6]. Від стану епітелію слизової оболонки носа та лімфоїдної тканини залежить перебіг захворювання, його ускладнення та прогноз [7]. У доступній нам фаховій літературі популяційний склад клітин носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, не вивчався.

**Мета роботи**

Вивчення клітинного складу носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, в гострий період захворювання.

**Матеріали і методи дослідження**

Вивчення клітинної ланки місцевого імунітету слизової порожнини носа здійснювали методом цитологічного дослідження назального секрету (риноцитограма). Для забору матеріалу використовували мазки-відбитки, котрі забарвлювали за Романовським-Гімзе, та підраховували індекси цитолізу й деструкції нейтрофілів та епітеліальних клітин за методом Л. А. Матвєєвой (1993) [8]. Обчислення індексу цитолізу клітин (ІЦК) та індексу деструкції клітин (ІДК) здійснювали за формулами (табл. 1):

$$ІДК = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100}$$

$$ІЦК = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4}$$

де 0, 1, 2, 3, 4 – клас деструкції;

$n_0, n_1, n_2, n_3, n_4$  – кількість клітин відповідного класу.

Таблиця 1

**Класи деструкції клітин**

Клас деструкції	Стан цитоплазми клітини	Стан ядра клітини
$n_0$	Нормальна структура	Нормальна структура
$n_1$	Часткове деструктивне пошкодження	Часткове деструктивне пошкодження
$n_2$	Значна деструкція	Часткове деструктивне пошкодження
$n_3$	Повна деструкція	Значна деструкція
$n_4$	Повна деструкція з розпадом	Повна деструкція з розпадом

Обстежили 90 дітей віком від 3 до 7 років, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції. Дослідження здійснювали на базі КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Св. Зінаїди».

Усі діти поділені на три групи: до I ввійшли 25 здорових дітей (група контролю), II групу становили 33 пацієнти з діагнозом гостра респіраторна вірусна інфекція, III група – 32 пацієнти, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту. Діти консультовані дитячим отоларингологом для підтвердження діагнозу.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи «Microsoft Excel» (2007), котра адаптована для медико-біологічних досліджень. Знаходили середню арифметичну (M), середню помилку (m), вірогідність даних оцінювали за допомогою критеріїв вірогідності (p).

**Результати та їх обговорення**

Під час дослідження отримали такі результати: показники деструкції клітин носового слизу дітей контрольної групи були мінімальні. У пацієнтів, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, виявляли деструктивні зміни в нейтрофілах I та 2 класів, а індекс деструкції клітин становив  $0,47 \pm 0,004$  ( $p < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами I групи. Водночас у дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту, спостерігалися деструктивні зміни



в нейтрофілах 2, 3 і 4 класів, що вплинуло на показник індексу деструкції клітин, котрий становив  $0,72 \pm 0,005$  ( $p < 0,001$ ). Відзначимо, що деструктивні зміни цитоплазми та ядер нейтрофілів у дітей III групи проявлялися значним або повним розпадом (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники деструкції нейтрофілів у цитограмі носового слизу дітей, яких обстежили**

Клас деструкції нейтрофілів, %	Групи		
	Здорові	ГРВІ	ГРВІ на тлі ХА
	1	2	3
0	95,24±0,54	52,75±0,39 $p_{1-2} < 0,001$	28,12±0,47 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
1	4,56±0,49	27,6±0,71 $p_{1-2} > 0,001$	24,9±0,09 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$
2	0,92±0,08	15,03±0,8 $p_{1-2} < 0,001$	21±0,3 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
3	0	3,21±0,24	18,46±0,35 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
4	0	1,42±0,14	7,12±0,39 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ІЦК	0	0,013±0,002	0,073±0,004 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ІДК	0,048±0,05	0,47±0,004 $p_{1-2} < 0,001$	0,72±0,005 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

*Примітки:* ІДК – індекс деструкції клітин; ІЦК – індекс цитолізу клітин;  $p$  – вірогідність розбіжностей:  $p_{2-3}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ, та дітей, які хворі на ГРВІ на тлі ХрА;  $p_{1-2}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ, та здоровими дітьми;  $p_{1-3}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ на тлі ХрА, та здоровими дітьми.

Аналіз деструктивних змін епітеліоцитів у дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, показав: у групі дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) некротичним змінам підлягала цитоплазма клітин порівняно з контрольною групою, а індекс цитолізу епітеліоцитів становив  $0,047 \pm 0,003$ ,  $p < 0,001$ , індекс деструкції клітин –  $0,48 \pm 0,002$ ,  $p < 0,001$ . Водночас у дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту, значним некротичним змінам піддавалися як цитоплазма, так і ядра клітин епітеліоцитів із вірогідністю  $p < 0,001$ , що вплинуло на показники індексу деструкції клітин  $0,67 \pm 0,007$ ,  $p < 0,01$  та індексу цитолізу клітин  $0,076 \pm 0,005$ ,  $p < 0,001$  (табл. 3) порівняно з групою здорових дітей. Порівнюючи зміни в епітеліоцитах носового слизу в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту, та в дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, вірогідно частіше спостерігалася значна деструкція ( $p < 0,001$ ) і повна деструкція ( $p < 0,001$ ) ядер у пацієнтів III групи. Ці зміни вплинули на показники індексу деструкції клітин та індексу цитолізу клітин.

Під час дослідження встановили, що клітинний склад

Таблиця 3

**Показники деструкції епітеліоцитів у цитограмі носового слизу дітей, яких обстежили**

Клас деструкції епітеліоцитів, %	Групи		
	Здорові	ГРВІ	ГРВІ на тлі ХА
	1	2	3
0	91,64±0,28	51,27±0,25 $p_{1-2} < 0,001$	32,21±0,79 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
1	5,64±0,24	21,42±0,3 $p_{1-2} < 0,001$	25,21±0,47 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$
2	1,8±0,15	18,9±0,4 $p_{1-2} < 0,001$	18,75±0,47 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
3	0	3,63±0,36 $p_{1-2} < 0,001$	16,18±0,57 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
4	0	4,78±0,3 $p_{1-2} < 0,01$	7,68±0,5 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
ІДК	0,082±0,002	0,48±0,002 $p_{1-2} < 0,001$	0,67±0,007 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ІЦК	0	0,047±0,003 $p_{1-2} < 0,001$	0,076±0,005 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

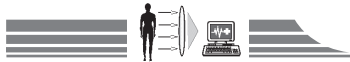
*Примітки:* ІДК – індекс деструкції клітин; ІЦК – індекс цитолізу клітин;  $p$  – вірогідність розбіжностей:  $p_{2-3}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ, та дітей, які хворі на ГРВІ на тлі ХрА;  $p_{1-2}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ, та здоровими дітьми;  $p_{1-3}$  – між показниками дітей, які хворі на ГРВІ на тлі ХрА, та здоровими дітьми.

носового секрету здорових дітей представлений нейтрофілами, епітеліоцитами, еозинофілами та лімфоцитами. Під час захворювання дитини на гострі респіраторні вірусні інфекції цитограма носового слизу змінюється, що відбивається в деструктивних змінах як епітеліоцитів, так і нейтрофілів. Підвищення індексу деструкції клітин епітеліоцитів і нейтрофілів у дітей II групи вказує на активацію механізмів місцевого імунітету. Проте повні деструктивні зміни цитоплазми та ядра нейтрофілів та епітеліоцитів вказують на виконання ефекторної функції ними у вогнищі запалення бактеріального генезу, що характерно для дітей, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту. Отже, преморбідне тло дитини змінює морфологічний стан слизової оболонки носа та впливає на перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції.

Деструктивні зміни популяції нейтрофілів та епітеліальних клітин носового слизу у своїх дослідженнях описують: О. І. Пікуза та інші (2010) [9] – у дітей, які хворі на пневмонію, А. А. Карпова та інші (2012) [10] – у пацієнтів, які хворі на целіацію.

**Висновки**

1. У дітей контрольної групи деструктивні зміни як епітеліоцитів, так і нейтрофілів були мінімальними.
2. Часткові та чималі деструктивні пошкодження ядер, цитоплазм нейтрофілів та епітеліоцитів спостерігалися в пацієнтів, які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції.



3. Повна деструкція з розпадом цитоплазми, ядра клітин нейтрофілів та епітеліоцитів, підвищення індексу цитолізу клітин та індексу деструкції клітин характерні для дітей, які хворі на респіраторні вірусні інфекції на тлі хронічного аденоїдиту.

4. Вивчення клітинної ланки місцевого імунітету в дітей,

які хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції, можна рекомендувати для ширшого використання в діагностиці захворювання та ефективності лікування внаслідок малоінвазивності та доступності методу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Арефьева Н.А. Иммуные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения / Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11. – №11. – С. 30–34.
2. Дмітрова Є.В. Особливості клінічного перебігу ГРВІ у дітей у поєднанні з аденоїдними вегетаціями / Є.В. Дмітрова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 27–28.05.2015). – Суми, 2015. – С. 25–27.
3. Майданник В.Г. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей / В.Г. Майданник, Ю.В. Митин. – К.: ИЦ Медпроминфо, 2006. – 288 с.
4. Чернишова Л.І. Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів / Л.І. Чернишова, В.В. Синяченко, Н.В. Науменко // *Перинатологія та педіатрія*. – 2001. – №3. – С. 76–79.
5. Мизерницький Ю.Л. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю.Л. Мизерницький, И.Н. Ермакова // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium-medicum*. – 2007. – №1. – С. 53–56.
6. Юлиш Е.И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации / Е.И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. – 2010. – №5(26). – С. 63–67.
7. Сміян О.І. Клінічні особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей у поєднанні з патологією глоткового мигдалика / О.І. Сміян, Є.В. Дмітрова, О.Г. Васильєва // *Scientific Journal «Science Rise»*. – 2015. – №9/3(14). – С. 68–74.
8. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей / Л.А. Матвеева. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. – С. 276.
9. Особенности местного иммунитета при острых бронхитах и пневмониях у детей и методы их коррекции / Пикуза О. И., Л.Ф. Чалимова, Е.А. Самороднова, Е.В. Агафонова // *Практическая медицина*. – 2010. – №5. – С. 139–142.
10. Состояние слизистой оболочки полости носа у больных, страдающих целиакией / А.А. Карпов, Л.С. Орешко, А.Н. Пашинин и др. // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2012. – Т. 7. – №1. – С. 481–482.
1. Aref'eva, N. A., & Aznabaeva, L. F. (2009). Immune reactions of nasal mucosa: cytological diagnosis, methods of treatment. *Consilium medicum*, 11(11), 30–34. [in Russian].
2. Dmitrova, Ye. V. (2015) Osoblyvosti klinichnoho perebihu hostroi respiratornoi virusnoi infektsii u ditei u poiednanni z adenoidnymy vehetatsiiamy [Features of clinical course of acute respiratory infections in children in combination with adenoid vegetation]. *Infektsiini khvoroby v practytsi likaria-internista: suchasni aspect*. Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference. (pp. 25–27). Sumy [in Ukrainian].
3. Majdannik, V. G., & Mitin, Yu. V. (2006). *Diagnostika, lechenie i profilaktika vospalitel'nykh zaboolevanij organov dykhaniya u detej* [Diagnosis, treatment and prevention inflammatory diseases respiratory organs in children]. Kyiv. [in Ukrainian].
4. Chernyshova, L. I. Syniachenko, V. V., & Naumenko, N. V. (2001). Mukozalniyi imunitet ta yoho korektsiia pry infektsiiah verkhnikh dykhalnykh shliakhiv [Mucosal immunity and its correction infections of the upper respiratory tract]. *Perynatolohiia ta pediatriia*, 3, 76–79. [in Ukrainian].
5. Mizernickij, U. L., & Ermakova, I. N. (2007). Sovremennye mucoaktivnye preparaty v terapii ostrykh respiratornykh zaboolevanij u detej [Modern mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children]. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium-medicum*, 1, 53–56. [in Russian].
6. Yulish, E. I. (2010). Faktory mestnogo immuniteta pri respiratornykh infekciyakh i metody ikh aktivacii [Factors of Local Immunity in Respiratory Infections and Methods of Their Activating]. *Zdorov'e rebenka*, 5(26), 63–67. [in Ukrainian].
7. Smiian, O. I., Dmitrova, Ye. V., & Vasylijeva, O. H. (2015). Klinichni osoblyvosti perebihu ghostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u ditei u poiednanni z patolohiieiu hlotkovoho myhdalyka [The clinical features of an acute respiratory viral infections in conjunction with pathology of pharyngeal tonsil in children]. *Scientific Journal «Science Rise»*, 9/3(14), 68–74. [in Ukrainian]. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50551.
8. Matveeva, L. A. (1993). *Mestnaya zashchita respiratornogo trakta u detej* [The local protection of the respiratory tract in children]. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskoho universiteta. [in Russian].
9. Pikuza, O. I., Chalimova, L. F., Samorodnova, E. A., & Agafonova, E. V. (2010). Osobennosti mestnogo immuniteta pri ostrykh bronkhitakh i pnevmoniyakh u detei i metody ikh korrektsii [Peculiarities of local immunity at children with acute bronchitis and pneumonia and methods of their correction]. *Prakticheskaya medicina*, 5, 139–142. [in Russian].
10. Karpov, A. A., Oreshko, L. S., Pashinin, A. N., Bezrukova, E. V., & Voronov, V. A. (2012). Sostoyanie slizistoj obolochki polosti nosa u bol'nykh stradayushchikh celiakiej [Condition of nasal mucosa in patients with celiac disease]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ikh resheniya*, 1(7), 481–482. [in Russian].

### Відомості про авторів:

Сміян О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтичної педіатрії та дитячих інфекцій, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна, E-mail: smiyana@ukr.net.

Дмітрова Є. В., аспірант каф. педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтичної педіатрії та дитячих інфекцій, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна, E-mail: dmitrova.ev@yandex.ua.

Сміянов В. А., д-р мед. наук, зав. каф., доцент, зав. секції соціальної медицини, директор Медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.

Мошнич О. П., д-р мед. наук, професор каф. дитячої оториноларінгології, аудіології та фоніатрії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Висоцький І. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. курсу біохімії та фармакології, Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна.

### Сведения об авторах:

Смиян А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии последиplomного образования с курсами пропедевтичной педиатрии и детских инфекций, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина, E-mail: smiyana@ukr.net.



Дмитрова Е. В., аспирант каф. педиатрии последипломного образования с курсами пропедевтической педиатрии и детских инфекций, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина, E-mail: dmitrova.ev@yandex.ua.

Смиянов В. А., д-р мед. наук, зав. каф., доцент, зав. секцией социальной медицины, директор Медицинского института, Сумский государственный университет, Украина.

Мошчич А. П., д-р мед. наук, профессор каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Высоцкий И. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. курсом биохимии и фармакологии, Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина.

**Information about authors**

Smiyan O. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Pediatrics Postgraduate Education Department, Sumy State Medical University, Medical Institute, Ukraine, E-mail: smiyana@ukr.net.

Dmitrova Ye. V., MD, Graduate student, Pediatrics Postgraduate Education Department, Sumy State Medical University, Medical Institute, Ukraine, E-mail: dmitrova.ev@yandex.ua.

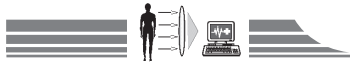
Smiyanov V. A., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Director of Medical Institute, Head of the Family and Social Medicine Department, Sumy State Medical University, Medical Institute, Ukraine.

Moshchich O. P., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Audiology and Phoniatics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Vysotskyi I. Yu., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Biochemistry and Pharmacology course, Sumy State Medical University, Medical Institute, Ukraine.

---

Поступила в редакцию 24.10.2016 г.



O. O. Riga<sup>1</sup>, Joan Marston<sup>2</sup>, A. Yu. Penkov<sup>3</sup>

## The first experience of mobile pediatric palliative team in Ukraine

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine,

<sup>2</sup>International Children's Palliative Care Network,

<sup>3</sup>Ukrainian-Germany Medical Association

**Key words:** Palliative Care, Children, Home Visits.

The aim of the study was to identify needs among young children with life-limiting diseases under 4 years old and their parents living in rural area of Kharkiv region Ukraine during home visiting.

**Materials and methods.** After the creation of the first mobile pediatric palliative team, we reviewed the visits of 31 families at home to define their clinical, and psychological, and social needs. The first mobile pediatric palliative care team has been created for 2015. 31 families who have young children with life-threatening diseases were visited to determine their clinical, and psychological, and social needs.

**Results.** All children (31) had severe pathology of the central nervous system: congenital birth defects (29%); cerebral palsy (35.4%); genetic disorders (12.9%). Parental and children's needs were divided into three categories. Medical needs: orthopedic (93.5%), vaccination (93.5%), food (80.6%), posture (61.3%), salivation (32.2%), anticonvulsant therapy (16%). Psychological problems: communication with siblings (100%); socialization of children (90.3%); sensory activity (83.8%), parental relationships (74.2%). Social issues: the need for support/social worker or volunteers (58.1%), poverty (58.1%), communication with local rehabilitation centers (54.8%), the need for medical equipment (41.9%).

Along with high medical, social and psychological needs of children with incurable diseases, both they and their families feel the lack of pediatric palliative care, and at present they have no access to it. The authors suggest that pediatric palliative care in Ukraine requires its development, application and inclusion in the general health care at all levels of the health system. The establishment of a national concept of modern educational programs, protocols and standards, dissemination of public information communities is also very necessary due to author's point of view.

**Conclusions.** Mobile team that performs home visits may be one of the best ways to start creation of the pediatric palliative care services.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 62–66*

### Перший досвід виїзних педіатричних паліативних бригад в Україні

O. O. Riga, Джоан Марстон, А. Ю. Пеньков

**Мета роботи** – визначити потреби серед дітей молодшого віку з невиліковними захворюваннями у віці до 4 років та їхніх батьків, які проживають у сільській місцевості Харківської області, за допомогою домашніх візитів.

**Матеріали та методи.** Протягом 2015 року створені перші мобільні команди дитячої паліативної допомоги. Здійснили візити до 31 родини, які виховують дітей раннього віку з невиліковними захворюваннями, для визначення їхніх клінічних, психологічних, соціальних потреб.

**Результати.** Діти (31) мали тяжку патологію центральної нервової системи: вроджені вади розвитку (29%), церебральний параліч (35,4%), генетичні розлади (12,9%). Батьківські та дитячі потреби поділили на три категорії. Медичні потреби: ортопедичні (93,5%), вакцинація (93,5%), харчування (80,6%), поза (61,3%), слинотеча (32,2%), протисудомна терапія (16%). Психологічні проблеми: комунікації з братами та сестрами (100%), соціалізація дітей (90,3%), сенсорна активність (83,8%), батьківські стосунки (74,2%). Соціальні питання: необхідність підтримки/соціального працівника або волонтерів (58,1%), бідність (58,1%), зв'язок із місцевими реабілітаційними центрами (54,8%), потреба в медичному обладнанні (41,9%). Незважаючи на високі медичні, соціальні та психологічні потреби, дітям із невиліковними захворюваннями бракує інфраструктури педіатричної паліативної допомоги, натепер у них відсутній доступ до неї.

Автори припускають, що розвиток дитячої паліативної допомоги в Україні вимагає розробки, впровадження та включення її до загальної медичної допомоги на всіх рівнях системи охорони здоров'я, а також створення національної концепції, сучасних освітніх програм, протоколів і стандартів, поширення інформації серед населення громад.

**Висновки.** Виїзна паліативна бригада може бути одним з оптимальних способів початку створення служби педіатричної паліативної допомоги в умовах низьких доходів і ресурсів країни.

**Ключові слова:** паліативна допомога, діти, виїзна бригада.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 62–66*

### Первый опыт выездных педиатрических паллиативных бригад в Украине

E. A. Riga, Джоан Марстон, А. Ю. Пеньков

**Цель работы** – определить потребности среди детей младшего возраста с неизлечимыми заболеваниями в возрасте до 4 лет и их родителей, проживающих в сельской местности Харьковской области Украины, с помощью домашних визитов.

**Материалы и методы.** В течение 2015 года созданы первые мобильные бригады педиатрической паллиативной помощи. Совершили визиты в 31 семью, имеющую детей раннего возраста с неизлечимыми заболеваниями, для определения их клинических, психологических и социальных потребностей.

**Результаты.** Все дети (31) имели тяжёлую патологию центральной нервной системы: врождённые пороки развития (29%); церебральный паралич (35,4%); генетические расстройства (12,9%). Родительские и детские потребности разделили на три категории. Медицинские нужды: ортопедические (93,5%), вакцинация (93,5%), питание (80,6%), поза (61,3%), слюнотечение (32,2%), противосудорожная терапия (16%). Психологические проблемы: коммуникации с братьями и сёстрами (100%), социализация детей (90,3%),



сенсорная активность (83,8%), родительские отношения (74,2%). Социальные вопросы: необходимость поддержки/социального работника или волонтеров (58,1%), бедность (58,1%), связь с местными реабилитационными центрами (54,8%), потребность в медицинском оборудовании (41,9%). Наряду с высокими медицинскими, социальными и психологическими потребностями детей с неизлечимыми болезнями, им и их семьям не хватает педиатрической паллиативной помощи, и на данный момент у них отсутствует доступ к ней.

Авторы предполагают, что развитие детской паллиативной помощи в Украине требует разработки, внедрения и включения её в структуру общей медицинской помощи на всех уровнях системы здравоохранения, а также создания национальной концепции, современных образовательных программ, протоколов и стандартов, распространения информации среди населения.

**Выводы.** Выездная паллиативная бригада может быть одним из оптимальных способов начала создания службы педиатрической паллиативной помощи в условиях низких доходов и ресурсов страны.

**Ключевые слова:** паллиативная помощь, дети, выездная бригада.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 62–66*

One of the barriers to pediatric palliative care use is that pediatric clinicians generally have lack of understanding and experience [1]. Ukraine is a country with a population of 45 million, that does not have national Pediatric Palliative Care (PPC) policy. Today Ukraine is lacking specialists in pediatric palliative care. There are no hospices for children and specialized departments. There is a lack of literature sources regarding global trends in the development of pediatric palliative care. Unfortunately awareness of the possibility of receiving palliative care for children is low, and the number of online resources of information on pediatric palliative care is extremely limited [2]. Kharkiv region is the largest in area and population of Ukraine (2.95 million people), but there is no access to PPC for children with life-limiting and life-threatening diseases [2].

**Aim.** To identify needs among young children with life-limiting diseases under 4 years old and their parents living in rural area of Kharkiv region, Ukraine, during home visiting.

#### Materials and methods

The target of first experience was 31 families – residents of rural area who have young children with severe disorders of the central nervous system. The mobile pediatric palliative team has been formatted at the Kharkiv Regional Specialized Baby Home №1 (KhRSBH) – an institution that provides medical and social care in young children from rural area (from 2 months to 4 years) without parental care and children who are brought up in families and have the pathology: organic lesion central nervous system and the musculoskeletal system; mental and behavioral disorders; congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities. These 31 families have been included by a method of random selection. The list of states caused by disorders of the central nervous system and determining the need for the patient to obtain palliative care using 26 codes ICD-X in the classroom (G00–G99) – “Diseases of the nervous system” and 82 codes in the classroom (Q00–Q99) – “Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities” was used [3,4].

The program of first mobile pediatric palliative team consists from three stages: First stage was “Preparatory Phase”. Communication with families to identify needs in maintaining and obtaining informed consent and, development of schedule visits. Create questionnaires. Second stage was “Providing advice”. Formation of teams depends on prior requests of the families, and organization of visits. The chronometry of visit for each patient was conducted. Visiting every family performed twice with an interval of 1–2 months to supplement the needs analysis and control of the final results of the first exit. Third stage

“Conclusion”. Analysis of the questionnaires and family’s needs.

All findings while visiting family recorded in a special e-database (Exele for Windows) through which used methods of descriptive statistics (Statistica 7.0).

#### Results

First stage. Our team, which consisted of five persons, a coordinator, pediatrician, nurse, psychologist, and physical therapist, identified the needs of families of children with life-limiting diseases. First of all, for the coordinator of the project questionnaire by telephone family members to identify the needs was set up and desires of visiting families at home. All families who have been invited and visiting them at home gave a positive response. In order to facilitate the evaluation of children’s health at survey pediatrician separate document was created “Primary examination visiting doctor service”, an important component of which is the inclusion of the scale to measure the intensity of pain for infants and children with nonverbal communication “FLACC” 1997 [5].

With the purpose of determining a problems in families raising young children with disorders of the central nervous system was created questionnaires for the pediatrician, psychologist, physical therapist. After entering data, and joint discussion among mobile palliative team of the family’s problems, a general conclusion was conducted.

Second stage. Results of the 2nd phase of the project, namely, providing advice to children and their families, was visiting family according with the schedule. Each family received two visits. Visiting teams have also made referrals to qualified public health institutions, nongovernment public organizations, which have been useful in the case. But this is purely the function of district health workers. Considering the basic principles and philosophy of palliative care are examples of stories of our children and their families that lack of communication, support and sometimes basic care, sometimes – public awareness, and sensitivity, and humanity.

The third stage – the analysis of the problems of the 31st families who have children with special needs, through careful study of documents created specifically for visits revealed the basic needs related to medical, psychological and social assistance component.

General characteristics of the cohort are presented in *Table 1*. The number (n) and percentage (%).

It should be noted that no child is receiving oxygen therapy and ventilation at home or had a gastrostomy/tracheostomy.

There were medical problems during in-depth two-time pediatric visits (*Table 2*).



Table 1

**Total demographic and clinical characteristics (n=31)**

Baseline Characteristic	Abs., (%)
Age, mo	
0–12	2 (6.5)
13–24	4 (12.9)
25–36	21 (67.7)
>36	4 (12.9)
Male sex	16 (51.6)
Mother's education less than college degree	5 (16.1)
Mother housewives	15 (48.3)
Married/partnered (single/divorced)	24 (77.4) 7 (22.5)
Low income	26 (83.8)
Parental smoking	5 (16.1)
Pathology of CNS	
Congenital malformation	9 (29.0)
Cerebral palsy	11 (35.4)
Hydrocephaly	3 (9.6)
Microcephaly	4 (12.9)
Genetics metabolic disorders	4 (12.9)
Paralytics syndrome (class of Gross Motor Function Classification System IV–V) [6]	18 (58.0)
Seizures	7 (22.5)
GIT symptoms	
Hypersalivation	20 (64.5)
Regurgitation	2 (6.4)
swallowing difficulties	4 (12.9)
Constipation	7 (22.5)
Orthopedics problem	29 (93.5)
Optic nerve atrophy	2 (6.4)
Mild pain by "FLACC" scale, 1997 [5]	2 (6.4)

The data suggests about more attention needs from the general practitioners to these children and teaching them the basics of palliative care. The policy of young children with life-limiting diseases in Ukraine It is an important component of health care systems.

The result was the outline of psychological and social problems (Table 3, 4).

Despite that only 38% of families needed of psychological support, psychologists identified a large proportion of psychological problems in children and siblings.

Because all children were with special needs, their social needs had been studied.

Half of the families were the need for social services, as it was reported to social services. Unfortunately, the family had not been visited by employees from social services. Therefore, the principle of a holistic approach to support such families is not respected.

During the home visits palliative teams not only find out the needs of children and families. They carried out interviews with parents at their request, performed "family support" function, sometimes they taught parents. Chronometry visits ranged about two hours: 1 hour 2 families in need, from 1 hour to 2 hours – 28 families, more than 2 hours – 1 family.

**Discussion**

The list needs a fairly large and complex. But he defines that our societies still imperfectly care of those with special needs who have never recover. We understand that parents who have

Table 2

**Identified health problems visiting mobile pediatric palliative teams (n=31).**

**The number (n) and percentage (%) (Tables 2, 3, 4)**

Needs	Abs., (%)
Correction of anticonvulsant therapy	5 (16.1)
Correction of child's posture	19 (61.3)
Orthopedic treatment	29 (93.5)
Special equipment	24 (77.4)
Adapting the conditions for the position of "standing" (parent's education)	12 (38.7)
Operation of hip joints	1 (3.2)
Correction of vision	5 (16.1)
Treatment of hypersalivation	10 (32.2)
Monitoring of physical development	31 (100)
Genetic counseling	12 (38.7)
Correction of feeding and nutrition	25 (80.6)
Hygienic care	8 (25.8)
Improve of motor activity	26 (83.8)
Advising on the vaccination of children	29 (93.5)

Table 3

**Revealed psychological problems psychologist visiting palliative teams (n=31)**

Needs	Abs., (%)
Psychological support for parents (parental requests)	12 (38.7)
Parents Psychological support the results of the findings of psychologist	17 (54.8)
The issue of communication and socialization of children	28 (90.3)
Psychological correction intrafamily relationships	23 (74.2)
The concern of parents unborn child	20 (64.5)
Psychological problems in sibling	7 (100)
Organization of developmental space	21 (67.7)
Stimulation of sensory activity	26 (83.8)
Correction and selection of game material	28 (90.3)

Table 4

**Revealed social problems palliative team visiting crew (n=31)**

Needs	Abs., (%)
The need for special equipment	13 (41.9)
Deficiency of money to buy medicines for the child, pay utilities, care items, diapers and others	18 (58.1)
The problem of placement of the child for kindergarten	2 (6.4)
Common ignorance about finding local rehabilitation centers	17 (54.8)
Question benefits	2 (6.4)
Lack of awareness on preferential programs in the region	12 (38.7)
Support volunteers	4 (12.9)
The need for communication with social services	18 (58.1)





children with life-limiting diseases need for support. So the first step to improving the quality of life in low-income country Ukraine may be mobile pediatric palliative service. Our neighbors Moldova and Belarus organized mobile pediatric palliative team and children's hospices [7,8].

Moreover, teamwork is considered the foundation of philosophical and palliative care approach to provide PPC is multidisciplinary approach [9]. The content of multidisciplinary teams should be included specialists from different clinical disciplines [10]. There is convincing evidence that teamwork in palliative care gives children more benefits, while reducing total cost of providing care by reducing the time that patients spent like in hospitals emergency, effective treatment for pain and other serious symptoms [9,10].

Thus, the main goal of a home visiting – to build and maintain the most appropriate system to support child and family in the medical, social, psychological and spiritual sense of existence and continue the service [11].

Authors speculate that the state of pediatric palliative care in the country should include following points:

1. The development and implementation at national level of policies aimed at inclusion of palliative healthcare in the continuous process of providing medical services to patients with life-limiting and life-threatening diseases at all levels of the health system by establishing a national concept, with special emphasis on primary care services care and the organization of palliative care at the community level [12].

2. Content creation pediatric palliative care and its inclusion in the curriculum of secondary and higher medical education training [13].

3. Create a modern regulatory framework for the implementation of palliative care to children in terms of reforming the healthcare industry [12].

4. Create interdepartmental group to promote research in the field of pediatric palliative care, including the development of standards, regulatory documents and models for this type of service [14].

5. Development of communication standards and ethical aspects of pediatric palliative care [15].

6. Providing pain control and pain management [16].

7. Ensuring adequate access to children who need palliative care [17].

8. Ensuring that all components of pediatric palliative care (medical, psychological, spiritual, and social) for children and their families by trained specialists [12,13].

9. Information and education on palliative medical care, achieving universal coverage of children needing palliative care, taking measures to improve the quality and safety of palliative care based on the needs of local communities [18].

### Conclusions

In spite of high medical, social and psychological needs for children with life-limiting conditions there is currently no PPC infrastructure, no access to PPC for children with life-limiting conditions in Ukraine beyond a model project. Home visit mobile team approach could be the better way to begin building of PPC service in condition of low income and resources of the country.

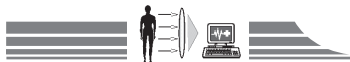
**Prospects for further research.** Pain assessment scales and medical or integrative correction of pain in young children with incurable diseases should be applied.

**Acknowledgments.** Funding: This publication was made possible by Grant Number 49502/49748 from the NGO “Renaissance”. Its contents are solely the responsibility of the authors.

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

### References

- Lindley, L. C., Zhou, W., Mack, J. W., & Li, X. (2014). Pediatric hospice and palliative care: Designing a mobile app for clinical practice. *Comput Inform Nurs*, 32(7), 299–302. doi: 10.1097/CIN.0000000000000084.
- Murray, S. A., Firth, A., Schneider, N., Van den Eynden, B. et al. (2015). Promoting palliative care in the community: producing a toolkit to improve and develop primary palliative care in different countries internationally Full Report of the European Association of Palliative Care. *EAPC*.
- (1997) ACT/RCPCH. A guide to the development of children's palliative care services. Bristol and London: ACT/RCPCH.
- Hain, R., Devins, M., Hastings, R., & Noyes, J. (2013). Paediatric palliative care: development and pilot study of a 'Directory' of life-limiting conditions. *BMC Palliative Care*, 12(1), 43. doi: 10.1186/1472-684X-12-43.
- Merkel, S.I., Voepel-Lewis, T., Shayevitz, J. R., & Malviya, S. (1997). The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*, 23(3), 293–7.
- (1997) Gross Motor Function Classification System /CanChild Centre for Childhood Disability Research Institute for Applied Health Sciences, McMaster University. *Dev Med Child Neurol*, 39, 214–223.
- Downing, J., Powell, R. A., Marston, J., Huwa, C., Chandra, L., Garchakova, A., & Harding, R. (2016). Children's palliative care in low- and middle-income countries. *Arch Dis Child*, 101(1), 85–90. doi: 10.1136/archdischild-2015-308307.
- Garchakova, A. (2016) Pediatric Palliative Care in Belarus. *2nd ICPCN Conference on Children's Palliative Care*, 24. – Retrieved from: <http://www.icpcnconference.org/wp-content/uploads/2016/06/Pediatric-Palliative-Care-in-Belarus-Gorchacova.pdf>.
- Bowen, L. (2014). The Multidisciplinary Team in Palliative Care: A Case Reflection *Indian. J Palliat Care*, 20(2), 142–145. doi: 10.4103/0973-1075.132637.
- Jünger, S., Pestinger, M., Elsner, F., Krumm, N., & Radbruch, L. (2007). Criteria for successful multiprofessional cooperation in palliative care teams. *Palliat Med*, 21, 347–354. doi: 10.1177/0269216307078505.
- Naicker, S.N., Richter, L., Stein, A., Campbell, L., & Marston, J. (2016). Development and pilot evaluation of a home-based palliative care training and support package for young children in southern Africa. *BMC Palliat Care*, 9, 15, 41. doi: 10.1186/s12904-016-0114-7.
- (2007). European Association of Palliative Care (EAPC) Taskforce: IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. *European Journal of Palliative Care*, 14, 2–7.
- Khaneja, S., & Milrod, B. (1998). Educational needs among pediatricians regarding caring for terminally ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152(9), 909–914. doi: 10.1001/archpedi.152.9.909.
- American Academy of Pediatrics (2000). Palliative Care for Children. *Pediatrics*, 106(2), 351–357.
- Michelson, K. N., & Steinhorn, D. M. (2007). Pediatric End-of-Life. Issues and Palliative Care. *Clin Pediatr Emerg Med*, 8(3), 212–219. doi: 10.1016/j.cpem.2007.06.006.



16. Friedrichsdorf, S. J., & Nugent, A. P. (2013). Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7(2), 131–8. doi: 10.1097/SPC.0b013e3283615ebe.
17. Connor, S., Sisimayi, C., Downing, J., King, E., Lim Ah Ken, P., Yates, R., & Marston, J. (2014). Assessment of the need for palliative care for children in South Africa. *Int J Palliat Nurs*, 20(3), 130–134.
18. Knapp, C., Woodworth, L., Wright, M., Downing, J., Drake, R., Fowler-Kerry, S., et al. (2011). Pediatric palliative care provision around the world: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*, 57(3), 361–8. doi: 10.1002/pbc.23100.

**Information about authors:**

Riga O. O., MD, PhD, DSci, Professor of Pediatrics № 1 and Neonatology Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine, E-mail: yeletskayaelena@gmail.com.

Joan Marston, professor, Chief Executive ICPCN.

Penkov A. Yu., MD, PhD. Ass. Professor, President of the Ukrainian-German Medical Association.

**Відомості про авторів:**

Ріга О. О., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна, E-mail: yeletskayaelena@gmail.com.

Джоан Марстон, професор, виконавчий директор Міжнародної Мережі Дитячої Паліативної Допомоги ( ICPCN).

Пеньков А. Ю., канд. мед. наук, доцент, Президент Українсько-німецької медичної асоціації.

**Сведения об авторах:**

Рига Е. А., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина, E-mail: yeletskayaelena@gmail.com.

Джоан Марстон, профессор, исполнительный директор Международной Сети Детской Паллиативной Помощи (ICPCN).

Пеньков А. Ю., канд. мед. наук, доцент, Президент Украинско-немецкой медицинской ассоциации.

Поступила в редакцию 02.11.2016 г.



О. В. Спакхі, О. П. Пахольчук

## Динаміка зміни рівнів цитокінів при комплексному лікуванні інфікованих і гнійних ран у дітей

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** цитокіни, гнійні, інфіковані рани, діти.

Інформативна та прогностична значущість цитокінів під час оцінювання ефективності тактик лікування не викликає сумнівів.

**Мета роботи** – вивчити рівень про- і протизапальних цитокінів у динаміці при лікуванні інфікованих і гнійних ран (ІГР) у дітей із використанням запропонованого оптимізованого місцевого лікування порівняно зі стандартною методикою.

**Матеріали та методи.** 45 дітей з ІГР, яких лікували у відділенні гнійної хірургії обласної дитячої клінічної лікарні м. Запоріжжя (2015–2016 рр.), залежно від тактики лікування поділили на основну (n=26) і контрольну групи (n=19). Пацієнтам основної групи в терапію додали оптимізоване комплексне місцеве лікування, що включало поєднання магнітотерапії, ліпосомальних розчинів антибактеріального препарату та використання гірудотерапії. Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками та сироватковими рівнями ІЛ-1β та ІЛ-10 на 1 та 7 добу лікування.

**Результати.** Найбільші рівні прозапального ІЛ-1β на 1 добу лікування спостерігали в дітей із лімфаденітом. Загальні тенденції зміни вмісту цитокінів у динаміці на 7 добу відповідали загальноприйнятим: рівень ІЛ-1β знижувався, а ІЛ-10 зростав. Рівень ІЛ-1β статистично не відрізнявся на 7 добу лише в дітей із флегмоною. Найбільші значущі зміни ІЛ-10 спостерігали в дітей з абсцесами та лімфаденітами, ніж з інфікованою раною та флегмоною. Зміни маркерів запалення відповідали позитивним змінам клінічного перебігу ранового процесу в дітей груп дослідження. У цілому спостерігалось «відставання» динаміки зміни цитокінів дітей, які отримували стандартну терапію порівняно з дітьми, які одержували запропоноване оптимізоване місцеве лікування.

**Висновки.** Використання запропонованого комплексного лікування ІГР у дітей найбільш значуще впливало на рівень протизапального ІЛ-10 у дітей з абсцесами та лімфаденітами. Сироватковий рівень ІЛ-1β та ІЛ-10 не може бути використаний для оцінювання динаміки ранового процесу в дітей із флегмонами.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 67–71*

## Динамика изменения уровней цитокинов при комплексном лечении инфицированных и гнойных ран у детей

О. В. Спакхи, А. П. Пахольчук

Информативная и прогностическая значимость цитокинов при оценке эффективности тактик лечения не вызывает сомнений.

**Цель работы** – изучить уровень про- и противовоспалительных цитокинов в динамике при лечении инфицированных и гнойных ран (ИГР) у детей с использованием предложенного оптимизированного местного лечения по сравнению со стандартной методикой.

**Материалы и методы.** 45 детей из ИГР, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии областной детской клинической больницы Запорожья в период 2015–2016 гг., в зависимости от тактики лечения были разделены на основную (n=26) и контрольную группы (n=19). Пациентам основной группы в терапию добавили оптимизированное комплексное местное лечение, которое включало сочетание магнитотерапии, липосомальных растворов антибактериального препарата и использование гирудотерапии. Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам и сывороточными уровнями ИЛ-1β и ИЛ-10 на 1 и 7 сутки лечения.

**Результаты.** Наибольшие уровни провоспалительного ИЛ-1β на 1 сутки лечения определены у детей с лимфаденитом. Общие тенденции изменения содержания цитокинов в динамике на 7 сутки соответствовали общепринятым: уровень ИЛ-1β снижался, а ИЛ-10 рос. Уровень ИЛ-1β статистически не отличался на 7 сутки только у детей с флегмоной. Наиболее значимые изменения ИЛ-10 наблюдались у детей с абсцессами и лимфаденитами, чем с инфицированной раной и флегмоной. Изменения маркеров воспаления отвечали положительным изменениям клинического течения раневого процесса у детей групп исследования. В целом наблюдалось «отставание» динамики изменения цитокинов детей, получавших стандартную терапию по сравнению с детьми, которые получали предложенное оптимизированное местное лечение.

**Выводы.** Использование предложенного комплексного лечения ИГР у детей наиболее значимо повлияло на уровень противовоспалительного ИЛ-10 у детей с абсцессами и лимфаденитами. Сывороточный уровень ИЛ-1β и ИЛ-10 не может быть использован для оценки динамики раневого процесса у детей с флегмонами.

**Ключевые слова:** цитокины, гнойные, инфицированные раны, дети.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 67–71*

## Changes in levels of cytokines in the treatment of infected wounds and festering in children

O. V. Spakhi, A. P. Paholchuk

Informative and prognostic significance of cytokines in assessing the effectiveness of treatment tactics no doubt.

**The aim** was to study the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in the dynamics of the treatment of infected wounds and purulent (IWP) in children using the proposed optimized local treatment compared with standard procedure.

**Materials and methods.** 45 children with IWP who were treated in the department of purulent surgery of Zaporizhzhia Regional Children's Hospital during the period of 2015–2016 years were divided into main (n=26) and control groups (n=19) depending on the tactics of treatment. The therapy of the main group patients were added by optimized integrated local treatment, which included a combination of magnetic therapy, antibacterial drug liposomal solutions and hirudotherapy. Efficacy of treatment was assessed by clinical characteristics and serum levels of IL-1β and IL-10 on the 1<sup>st</sup> and the 7<sup>th</sup> day of treatment.

**Results.** The highest levels of pro-inflammatory IL-1β were defined in children with lymphadenitis on the first day of treatment. Common trends in the dynamics of cytokines content changes on the 7<sup>th</sup> day were in the line with generally accepted: decreased in IL-1β and increased



in IL-10 levels. The level of IL-1 $\beta$  was not statistically different on the 7<sup>th</sup> day only in children with phlegmon. The most significant changes in IL-10 were observed in children with abscesses and lymphadenitis than in children with infected wound and phlegmon. Changes in markers of inflammation conform to positive changes in the clinical course of wound healing in children at the study. Generally, there was a lag dynamics of cytokines changes in the children who received standard therapy compared with the children who received the proposed optimized local treatment.

**Conclusions.** The use of proposed IWP complex treatment in children showed the most significant effect on the anti-inflammatory IL-10 level in children with abscesses and lymphadenitis. Serum level of IL-1 $\beta$  and IL-10 can not be used to assess the dynamics of wound healing in children with phlegmon.

**Key words:** Cytokine, Abscesses, Infected Wounds, Children.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 67–71*

Сьогодні актуальною залишається проблема запобігання хронізації ранових процесів як у дорослих, так і в дітей, пошук ефективних методів емпіричного лікування гнійних та інфікованих ран. Перебіг запального процесу зумовлений взаємодією багатьох чинників: об'ємом ушкодження, формою рани, наявністю вірулентної флори, реактивністю організму, впливом методів лікування [2]. З іншого боку, запалення є захисною реакцією організму на ушкоджувальні фактори, що контролювана імунною системою. Вивчення молекулярної біології дало можливість виявити, що в розвитку запальної реакції провідна роль належить цитокінам [1]. Як показали дослідження, рівні цитокінів змінюються як залежно від стадії ранового процесу, так і залежно від об'єму та вибору терапії [6]. Це підтверджує їхню інформативну та прогностичну значущість під час оцінювання ефективності окремих тактик лікування.

Серед усіх медіаторів запалення до найбільш вивчених при травмах та інших інфікованих і стерильних пошкодженнях у дітей, дорослих належать інтерлейкіни: інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), інтерлейкін-10 (ІЛ-10) і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Роботи інших авторів показали, що ці цитокіни є медіаторами процесів, які спрямовані на регуляцію репаративних процесів у рані [1,2,4]. Кожному з них відводиться певна роль у розвитку ранового процесу. Так, наприклад, інтерлейкін-1 $\beta$  з'являється тільки в пошкодженій шкірі, стимулює вихід нейтрофілів із кров'яного русла, а також запускає каскад продукції інших цитокінів і факторів росту, що беруть участь у рановому процесі [4,10]. Відомо, що інтерлейкін-1 $\beta$  значно представлений у рановому трансудаті та поступово його кількість знижується до репаративної фази ранового процесу, а показники інтерлейкіна-10 у перші дні практично зведені до нуля та підвищуються з переходом до II фази ранового процесу. В цілому ІЛ-6 і ФНО- $\alpha$  відводиться стимулююча роль, водночас як ІЛ-1 $\beta$  пригнічує проліферацію [9].

У наших попередніх роботах показано ефективність впливу магнітотерапії на цитоморфологічний профіль ран під час загоєння гнійних ран у дітей [8]. Нами висунуто гіпотезу про те, що оптимізація лікування гнійних та інфікованих ран у дітей за допомогою магнітотерапії може також впливати й на рівень ключових цитокінів, що характеризують рановий процес, а саме: ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10.

#### Мета роботи

Вивчити рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у динаміці при лікуванні інфікованих і гнійних ран у дітей із використанням запропонованого оптимізованого місцевого лікування порівняно зі стандартною методикою.

#### Матеріали і методи дослідження

Під наглядом перебувало 45 дітей з інфікованими та гнійними ранами, яких лікували у відділенні гнійної хірургії обласної дитячої клінічної лікарні м. Запоріжжя (2015–2016 рр.). Вік дітей становив від 1 до 17 років. Хлопчиків – 24 (53,3%), дівчаток – 21 (46,7%).

Усім дітям із гнійними ранами відразу ж після госпіталізації виконали радикальну хірургічну обробку, котра полягала у висіченні нежиттєздатних тканин, широкий розтин гнійників. Дітям з інфікованими ранами здійснили первинну хірургічну обробку рани, в яку входило висічення нежиттєздатних тканин, із наступним накладенням хірургічних швів. Усі пацієнти отримували парентеральну антибактеріальну терапію (емпірично призначався цефтріаксон у віковій дозі внутрішньовенно).

Пацієнтів залежно від тактики лікування поділили на основну (I) та контрольну (II) групи. Основну становили 26 дітей, контрольну групу – 19. Групи порівняння були статистично однорідними за локалізацією патологічного вогнища, тривалістю захворювання. У клінічне спостереження були включені хворі з гнійними ранами після розтину абсцесів, флегмони, лімфаденітів та інфікованими ранами різної локалізації.

Пацієнтам основної групи з гнійними ранами в терапію додали оптимізоване комплексне місцеве лікування, що включало поєднання магнітотерапії, ліпосомальних розчинів антибактеріального препарату. З моменту первинної хірургічної обробки рани та в наступні дні під час перев'язок, що відповідало першій стадії ранового процесу, на рану впливали змінним магнітним полем із частотою 50 Гц і величиною магнітної індукції 10 мТл протягом 10 хвилин. Після цього під час перев'язки в рану вводили свіжоприготований ліпосомальний розчин антибіотика. Для цього напередодні перед перев'язкою змішували 0,5 г «Ліпіна» (Біолік, Харків) із 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду та 0,5 г «Цефтріаксона» (Борщагівський ХФЗ, Київ) із 0,9% розчином натрію хлориду та змішували між собою. З початком другої стадії ранового процесу щодня на рану впливали змінним магнітним полем із частотою 25 Гц і величиною магнітної індукції 10 мТл протягом 10 хвилин, потім під час перев'язки рану обробляли ліпосомальним розчином. З настанням третьої стадії ранового процесу на рану продовжували впливати змінним магнітним полем із частотою 25 Гц протягом 10 хвилин [7]. Пацієнтам основної групи з інфікованими ранами під час хірургічної обробки в рану вводили свіжоприготований ліпосомально-антибактеріальний розчин. Потім щодня протягом трьох днів в області рани ставили медичну п'явку в той час, коли у



крові концентрація антибактеріального препарату, який був введений попередньо парентерально, досягне максимуму, згідно з анотацією до медичного препарату.

Місцеве лікування дітей контрольної групи здійснювали на загальноприйнятих принципах терапії гострої гнійної хірургічної інфекції та було спрямовано на корекцію порушення гемостазу, елімінацію збудника інфекції, стимулювання репаративних процесів регенерації [3,5]. Застосовували мазеві антимікробні препарати.

Для оцінювання ефективності лікування пацієнтам обох груп досліджували рівні цитокінів у крові. Для цього визначали показники інтерлейкіна-1 $\beta$  та інтерлейкіна-10 на 1 і 7 добу в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «eBioscience» (Vienna, Austria). Венозну кров забирали за стандартною методикою з кубітальної вени та зберігали відповідно до інструкції тест-систем.

Результати статистично опрацювали з використанням пакету прикладних програм «Statistica 7.0 for Windows». Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджували, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Оцінювання статистичної ймовірності різниці абсолютних величин виконали за формулою визначення критерію Манна-Уїтні з використанням його стандартних значень. Вірогідність відмінностей вважалася встановленою при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Провівши аналіз клінічного перебігу ранового процесу в дітей двох груп, виявили, що зменшення гіперемії та відсутність гнійних виділень на 5 добу траплялось частіше в пацієнтів основної групи (у 21 (80,7%) і у 7 (41,2%) – контрольної ( $p < 0,05$ )). При цьому на 5 добу в 75,9% випадків у дітей основної групи відзначена поява грануляційної тканини, водночас як у контрольній – тільки у 33,3% ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи дані імунологічних показників сироватки крові, виявили певні особливості, що наведені в таблиці 1.

У дітей основної групи (табл. 1) із гнійними ранами

після лімфаденітів на першу добу лікування відзначався вищий рівень прозапального інтерлейкіна-1 $\beta$  (у середньому  $1,88 \pm 0,05$  пг/мл), аніж у дітей контрольної групи –  $0,27 \pm 0,03$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ), що слугувало негативним прогностичним маркером, оскільки за даними фахової літератури саме цей цитокін асоціюють із затяжним перебігом запальних процесів [9]. Подібні дані були представлені N. V. Menke (2007), який показав, що тривале загоєння зумовлено дією ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , котрі утримують протягом ранового процесу стадію персистуючого запалення [11].

Незважаючи на загальні тенденції, відзначимо, що рівні цитокінів на першу добу лікування дещо різнилися між підгрупами дітей, яких поділили за нозологією. Так, найбільші рівні прозапального ІЛ-1 $\beta$  визначені в дітей із лімфаденітом, що виглядає логічним. З іншого боку, той самий цитокін був значно нижчим у дітей із флегмоною порівняно з пацієнтами з абсцесом та інфікованою раною. Вочевидь цей факт свідчить про вплив порушень мікроциркуляції при цій нозологічній формі.

Найвищий рівень протизапального інтерлейкіна-10 відзначений у пацієнтів із гнійними ранами після лімфаденітів у дітей основної групи. Однак його кількості, очевидно, було все одно недостатньо для пригнічення прозапальних цитокінів, оскільки рівень ІЛ-1 $\beta$  у цій самій групі також був статистично вищим.

Загальні тенденції зміни вмісту цитокінів у динаміці відповідали загальноприйнятим: рівень ІЛ-1 $\beta$  знижувався, а ІЛ-10 підвищувався (табл. 2).

У групі оптимізованого комплексного лікування ран рівень ІЛ-10 збільшився, а ІЛ-1 $\beta$  зменшився, що підтверджує ефективність запропонованої методики лікування вже на 7 добу (табл. 2).

Рівень ІЛ-1 $\beta$  статистично не відрізнявся лише в дітей із флегмоною, що може свідчити про роль мікроциркуляторного русла в досягненні ефекту комплексного місцевого лікування. З іншого боку, найбільші статистично значущі

Таблиця 1

### Рівень інтерлейкіна-1 $\beta$ і -10 у крові дітей обох груп спостереження на 1 добу від початку лікування, Ме (Q25:Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група		Контрольна група	
	ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ІЛ-10 (пг/мл)	ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ІЛ-10 (пг/мл)
Абсцес	0,2 (0,04:0,32)*	0,71 (0,07:1,12)	0,16 (0,04:0,29)	0,98 (0,56:1,14)*
Лімфаденіт	1,88 (0,06:0,28)*	1,66 (0,26:1,78)*	0,27 (0,04:0,58)	0,8 (0,06:1,82)
Флегмона	0,08 (0,02:0,1)	1,71 (0,62:2,52)	0,09 (0,04:0,16)	4,32 (0,18:12,36)*
Інфікована рана	0,17 (0,1:0,18)*	0,6 (0,52:0,72)	0,1 (0,04:0,14)	0,76 (0,7:0,84)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно показника групи порівняння.

Таблиця 2

### Рівень інтерлейкіна-1 $\beta$ і -10 у крові дітей двох груп спостереження на 7 добу лікування, Ме (Q25:Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група		Контрольна група	
	ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ІЛ-10 (пг/мл)	ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ІЛ-10 (пг/мл)
Абсцес	0,22 (0,1:0,36)	3,48 (0,16:1,47)*	0,51 (0,37:0,66)*	0,22 (0,06:0,39)
Лімфаденіт	0,24 (0,04:0,44)	2,52 (0,06:1,36)*	0,53 (0,46:0,68)*	0,59 (0,06:0,08)
Флегмона	0,21 (0,06:0,3)	1,55 (0,12:1,64)	0,28 (0,02:0,8)	7,2 (0,06:21,5)*
Інфікована рана	0,24 (0,1:0,24)*	1,1 (0,3:0,86)*	0,14 (0,08:0,2)	0,43 (0,06:0,96)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно показника групи порівняння.

зміни кількості ІЛ-10 спостерігали в дітей з абсцесами та лімфаденітами, аніж з інфікованою раною та флегмоною. На нашу думку, цей факт пов'язаний із наявністю певного обмеження запального процесу без значних порушень мікроциркуляції, що спостерігається саме при абсцесі (вал запальної інфільтрації) та лімфаденіті (капсула лімфатичного вузла), тоді як особливістю флегмон є відсутність чіткої межі запалення та його обмеження, можлива глибина процесу [5].

Порівняльний аналіз загальних даних імунологічних показників протягом лікування показав, що рівень ІЛ-1β на 7 добу в 69,2 % пацієнтів основної групи лікування значно зменшився ( $p < 0,05$ ). Відзначено зростання рівня протизапального інтерлейкіна-10 у 55,2 % хворих основної групи, у той час як у контрольній групі він збільшився тільки у 33,4 %,  $p < 0,05$  (рис. 1). Такі зміни маркерів запалення відповідали визначеним особливостям клінічного перебігу ранового процесу (зменшення місцевих симптомів, розвиток грануляційної тканини) в дітей груп дослідження.

У дітей контрольної групи (рис. 1) на 7 добу лікування, незважаючи на збільшення протизапального інтерлейкіна-10, прозапальний ІЛ-1β залишався також високим. Цей факт вказує на «відставання» динаміки цитокінів у дітей, які отримували стандартну терапію, порівняно з дітьми, які отримували запропоноване оптимізоване місцеве лікування.

### Висновки

1. Використання запропонованого комплексного лікування інфікованих і гнійних ран у дітей супроводжувалося ста-

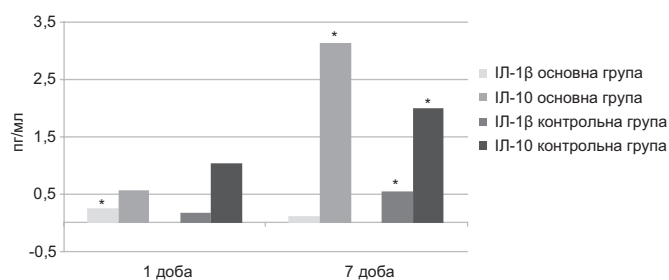


Рис. 1. Динаміка рівня інтерлейкінів у дітей обох груп.

Примітка: \* – статистично значуща різниця між групами,  $p < 0,05$ .

тистично значущими змінами рівнів про- та протизапальних цитокінів у дітей. Найбільш значущо ця тактика лікування впливала на рівень протизапального цитокіна ІЛ-10 у дітей з абсцесами та лімфаденітами, ніж з інфікованою раною та флегмоною.

2. Зміни маркерів запалення відповідали визначеним особливостям клінічного перебігу ранового процесу (зменшення місцевих симптомів, розвиток грануляційної тканини) у дітей груп дослідження.

3. Відзначимо, що сироватковий рівень цитокінів ІЛ-1β та ІЛ-10 не може бути використаний для оцінювання динаміки ранового процесу в дітей із флегмонами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Профілактика і лікування гнійних ускладнень відкритих переломів довгих кісток кінцівок з позиції системної запальної відповіді / К.А. Бодаченко, А.К. Рушай, В.Г. Климовицький та ін. // Травма. – 2013. – Т. 14. – №40. – С. 106–110.
2. Стан цитокінової реактивності у пацієнтів, які отримували озонотерапію при комплексному лікуванні гнійних захворювань та ран кінцівок / І.Є. Бугаков, О.В. Горбуліч, О.М. Климова, М.М. Велігоцький // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – №6/4(11). – С. 73–77.
3. До питання про вибір ранових покриттів в лікуванні гнійних ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, Є.І. Шишацька та ін. // Фундаментальні дослідження. – 2015. – №1. – С. 1061–1064.
4. Михайлусов Р.Н. Фактори росту – перспективні технології впливу на раневий процес / Р.Н. Михайлусов // Харьковская хирургическая школа. – 2014. – №5(68). – С. 90–98.
5. Мохова О.С. Сучасні методи лікування гнійних ран / О.С. Мохова // Журнал анатомії і гістопатології. – 2013. – Т. 2. – №4. – С. 15–21.
6. Савон І.Л. Роль про- і противовоспалительных цитокинов у больных с осложненным синдромом диабетической стопы / И.Л. Савон // Сучасні медичні технології. – 2010. – №3. – С. 73–80.
7. Спахі О.В. Деклараційний патент України на корисностей модель № 77212, МПК (2013.01) А61К31/00, А61N2/00. Способ лікування гнійних ран у дітей / О.В. Спахі // Промислова власність. – 2013. – №3.
8. Спахі О.В. Ефективність використання змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків у дітей / О.В. Спахі, О.П. Пахольчук // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5. – С. 59–61.
9. Interactive role of trauma cytokines and erythropoietin and their therapeutic potential for acute and chronic wounds / A. Bader, K. Lorenz, A. Richter, et al. // Rejuvenation Res. – 2011. – Vol. 14(1). – P. 57–66.

10. Martin S.J. Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system / S.J. Martin // FEBS J. – 2016. – Vol. 283(14). – P. 2599–615.
11. Impaired wound healing / N.B. Menke, K.R. Ward, T.M. Witten, et al. // Jan-Feb. – 2007. – Vol. 25(1). – P. 19–25.

### References

1. Bodachenko, K.A., Rushai, A. K., Klymovytskyi, V. H., Kolsova, T. A., Bezsmertnyi, S. A., & Makarenko, A. V. (2013). Profilaktyka i likuvannya hniinykh uskladnen vidkrytykh perelomiv dovhykh kistok kintsivok z pozytsii systemnoi zapalnoi vidpovidi [Prevention and treatment of suppurative complications of open fractures of long bones from the perspective of systemic inflammatory response]. *Travma*, 14(40), 106–110. [in Ukrainian].
2. Buhakov, I. Ye., Horbulich, O. V., Klimova, A. M., & Velihotskyi, M. M. (2015). Stan tsytokinovoi reaktivnosti u patsientiv, yaki otrymuvaly ozonobaroterapiu pry kompleksnomu likuvanni hniinykh zakhvoriuvan ta ran kintsivok [State of cytokine reactivity in patients receiving something barotherapy ozone therapy in the complex treatment of purulent diseases and injuries of the extremities]. *Scientific Journal «ScienceRise»*, 6(11), 73–77. [in Ukrainian].
3. Vynnyk, Yu. S., Markelova, N. M., Shyshatska, Ye. I., Kuznetsov, M. N., Soloviev, N. S., & Zuev, A. P. (2015) Do pytannia pro vybir ranovykh pokryttiv v likuvanni hniinykh ran [On the choice of wound surfaces in the treatment of purulent wounds]. *Fundamentalni doslidzhennia*, 1, 1061–1064. [in Ukrainian].
4. Mihaylusov, R. N. (2014). Faktory rosta – perspektyvnye tekhnologii vozdeystviya na ranevoy process [Growth factors – advanced technology impact wound healing process]. *Kharkovskaya khirurgicheskaya shkola*, 5(68), 90–98. [in Ukrainian].
5. Mokhova, O. S. (2013). Suchasni metody likuvannya hniinykh ran [Modern methods of treatment of purulent wounds]. *Zhurnal anatomii i histopatologii*, 2(4), 15–21. [in Ukrainian].
6. Savon, I.L. (2010). Rol' pro- i protivovospalitel'nykh citokinov u bol'nykh s oslozhnennym sindromom diabeticheskoy stopy [The



- role of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with complicated syndrome diabetic foot]. *Suchasni medychni tekhnologii*, 3, 73–80. [in Ukrainian].
7. Spakhi, O.V. (2013) Deklaratsiini patent Ukrainy na korysnosti model №77212, МПК (2013.01) А61К31/00, А61N2/00. Sposob likuvannia hniinykh ran u ditei [Ways to treat septic wounds in children. Declaration patent of Ukraine for utilities model number 77212]. *Promyslova vlasnist*, 3. [in Ukrainian].
  8. Spakhi, O. V., & Paholchuk, O. P. (2014). Efektyvnist vykorystannia zminnoho mahnitnoho polia i liposomalnykh rozchyniv antybiotykyv u ditei [Efficiency of the use of an alternating magnetic field and liposomal antibiotic solutions in complex surgical treatment of purulent wounds in children]. *Zaporozhye medical journal*, 5, 59–61. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.28800>.
  9. Bader, A., Lorenz, K., Richter, A., Scheffler, K., Kern, L., Ebert, S., et al. (2011). Interactive role of trauma cytokines and erythropoietin and their therapeutic potential for acute and chronic wounds. *Rejuvenation Res*, 14(1), 57–66. doi: 10.1089/rej.2010.1050.
  10. Martin, S. J. (2016). Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *FEBS J*, 283(14), 2599–615. doi: 10.1111/febs.13775.
  11. Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). *Clin Dermatol. Impaired wound healing*, 25(1), 19–25. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.

**Відомості про авторів:**

Спахі О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пахольчук О. П., асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна,

E-mail: [paholchukap@gmail.com](mailto:paholchukap@gmail.com).

ID: [orcid.org/0000-0002-5955-7079](http://orcid.org/0000-0002-5955-7079).

**Сведения об авторах:**

Спахі О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пахольчук А. П., ассистент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: [paholchukap@gmail.com](mailto:paholchukap@gmail.com).

ID: [orcid.org/0000-0002-5955-7079](http://orcid.org/0000-0002-5955-7079).

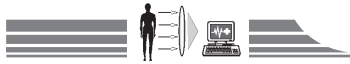
**Information about authors:**

Spakhi O. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Paholchuk A. P., MD, Assistant, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: [paholchukap@gmail.com](mailto:paholchukap@gmail.com).

ID: [orcid.org/0000-0002-5955-7079](http://orcid.org/0000-0002-5955-7079).

Поступила в редакцию: 27.10.2016 г.



*M. L. Golovakha, M. A. Kozhemyaka, S. O. Maslennikov*

## Evaluation of the results of surgical treatment of ankle fractures with the tibiofibular syndesmosis injury

*Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

**Key words:** *Ankle Fractures, Tibiofibular Syndesmosis, Orthopedic Procedures, Surgical Traumatology.*

**Background.** Ankle fractures are the most common injuries among the damages of ankle joint. The most common complication in such fractures is the damage of the tibiofibular joint, leading to increase in the duration of treatment and adverse outcomes. Despite the large number of publications, the problem of this type injury treatment is far from solving it. The questions remain open regarding the method of surgical treatment and results evaluation.

**Aim.** To evaluate the results of surgical treatment of ankle fractures, complicated with tibiofibular syndesmosis injury with the help of hardware-bazometric complex and make a comparison with the existing methods of assessment, such as AOFAS and OMAS.

**Materials and methods.** This study presents an analysis of 80 patients with mentioned fractures surgical treatment results. Patients were divided into 2 groups. The first group (44 patients) was treated with the help of tension band wiring for fixing tibiofibular syndesmosis in combination with the original extramedullary plate with polyaxial insertion and blocking of screw for osteosynthesis of lateral malleolus fractures. The second group (36 patients) was treated according to the AO technique. The analysis of results was performed in 3, 6 and 12 months after surgery use of scales AOFAS and OMAS, as well as bazometric and stabilometric assessment using "Bazometr" complex.

**Results.** In 3 and 6 months AOFAS and OMAS results corresponded to data of bazometric and stabilometric indicators. The analysis showed the best results among the first group of patients, especially in the early stages. In 12 months the difference between indicators reduced, but remained significantly better in the 1<sup>st</sup> group.

**Conclusions.** The reported data of clinical observations and their analysis demonstrate the effectiveness of the proposed method of ankle fractures with the tibiofibular syndesmosis injury surgical treatment.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 72–76*

## Оцінювання результатів хірургічного лікування переломів кісточок, що ускладнені пошкодженням міжгомількового синдесмозу

*М. Л. Головаха, М. О. Кожем'яка, С. О. Масленніков*

Переломи кісточок належать до ушкоджень гомількостопного суглоба, що трапляються найчастіше. Пошкодження міжгомількового зчленування під час переломів кісточок є доволі частим ускладненням, що призводить до збільшення термінів лікування та несприятливих результатів. Незважаючи на велику кількість публікацій, проблема лікування цього виду травм далека від її вирішення. Актуальними залишаються питання вибору лікувальної тактики, способу хірургічного лікування та оцінювання результатів.

**Мета роботи** – оцінювання результатів хірургічного лікування переломів кісточок, що ускладнені пошкодженням міжгомількового синдесмозу, за допомогою програмно-апаратного комплексу «Базометр» і загальноприйнятих методів оцінювання, таких як шкали AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) і OMAS (Olerud-Molander Analogue Scale).

**Матеріали та методи.** Представлений аналіз результатів хірургічного лікування 80 пацієнтів із переломами кісточок, що ускладнені пошкодженням міжгомількового синдесмозу. Пацієнтів поділили на дві групи. У першій групі 44 пацієнтам здійснили лікування з використанням напруженої петлі для фіксації міжгомількового синдесмозу в комбінації з оригінальною накістковою пластиною з можливістю поліаксіального введення та блокування гвинтів для остеосинтезу переломів латеральної кісточки. У другій групі 36 пацієнтів лікували згідно з технікою AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen). Здійснили аналіз результатів на 3, 6 і 12 місяць після операції з використанням шкал AOFAS та OMAS, а також базометричне та стабілометричне оцінювання з використанням програмно-апаратного комплексу «Базометр».

**Результати.** На 3, 6 і 12 місяць результати оцінювання за шкалами AOFAS та OMAS відповідають даним базометричного та стабілометричного оцінювання. Аналіз продемонстрував кращі показники в пацієнтів першої групи, особливо в ранніх термінах. До 12 місяців різниця показників зменшувалася, але зберігалась вірогідно краще в 1 групі.

**Висновки.** Дані клінічних спостережень та їхній аналіз демонструють ефективність запропонованого методу хірургічного лікування переломів кісточок, що ускладнені пошкодженням міжгомількового синдесмозу.

**Ключові слова:** *переломи кісток, міжгомільковий синдесмоз, ортопедичні процедури, хірургічна травматологія.*

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 72–76*

## Оценка результатов хирургического лечения переломов лодыжек, осложнённых повреждением межберцового синдесмоза

*М. Л. Головаха, М. А. Кожемьяка, С. О. Масленников*

Переломы лодыжек относятся к числу наиболее часто встречающихся поврежденных голеностопного сустава. Повреждение межберцового сочленения при переломах лодыжек является достаточно частым осложнением, приводящим к увеличению сроков лечения и неблагоприятным результатам. Несмотря на большое количество публикаций, проблема лечения данного вида травм далека от её решения. Актуальными остаются вопросы выбора лечебной тактики, способа хирургического лечения и оценки результатов.

**Цель работы** – оценка результатов хирургического лечения переломов лодыжек, осложнённых повреждением межберцового синдесмоза с помощью програмно-апаратного комплексу «Базометр» и общепринятых методов оценки, таких как шкалы AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) и OMAS (Olerud-Molander Analogue Scale).

**Материалы и методы.** В работе представлен анализ результатов хирургического лечения 80 пациентов с переломами лодыжек, осложнённых повреждением межберцового синдесмоза. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе 44 пациентам





проведено лечение с использованием напряжённой петли для фиксации межберцового синдесмоза в комбинации с оригинальной наkostной пластиной с возможностью полиаксиального введения и блокирования винтов для остеосинтеза переломов латеральной лодыжки. Во второй группе 36 пациентам проведено лечения согласно технике АО (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen). Проведён анализ результатов в 3, 6 и 12 месяцев после операции с использованием шкал AOFAS и OMAS, а также базометрическая и стабиллометрическая оценка с использованием программно-аппаратного комплекса «Базометр».

**Результаты.** На 3, 6 и 12 месяцев результаты оценки по шкалам AOFAS и OMAS соответствуют данным базометрической и стабиллометрической оценки. Проведённый анализ продемонстрировал лучшие показатели у пациентов первой группы, особенно в ранних сроках. К 12 месяцам разница показателей уменьшалась, однако сохранялась достоверно лучше в 1 группе.

**Выводы.** Данные клинических наблюдений и их анализ демонстрируют эффективность предложенного метода хирургического лечения переломов лодыжек, осложнённых повреждением межберцового синдесмоза.

**Ключевые слова:** перелом костей, межберцовый синдесмоз, ортопедические процедуры, хирургическая травматология.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 72–76*

The ankle injuries are one of the most frequent pathologies in daily medical practice of traumatology-orthopedist, the frequency of their damages amounts to 20% of all musculoskeletal system injuries. According to the literature, the occurrence rate of ankle fractures reaches 107–187 cases per 100 thousand of population per year [1,2]. It should be noted that 70% of the malleolar fractures are an isolated fractures of the one ankle [1,3]. The most common mechanism of injury, leading to fracture of the ankles, is supination mechanism, the second one by frequency – pronation mechanism [1,2]. Up to 30% of the malleolar fractures are accompanied by rupture of the distal tibiofibular syndesmosis [4]. Ankle fractures disability reaches 8.8–46% [5,6], and in trauma with rupture of the distal tibiofibular syndesmosis – 61%. At the same time about half of cases develop chronic ankle instability and rapid development of osteoarthritis. Both intra-articular and periarticular damages require accurate anatomical reposition and ensure the early functions in order to restore the full supporting ability of the limb. In Ukraine and abroad various methods for evaluating the degree of functional recovery after traumas are developed, and the search continues for organizational and technological methods to ensure guaranteed the high level of rehabilitation quality control. The evaluation systems are developed at present, largely subjective, designed for self-assessment by patients of private functions and tasks. At the core of research on the quality of care and rehabilitation should be based on standardized, evidence-based technology, objective methods of assessing the results of treatment.

#### The aim of the study

To evaluate the results of ankle fractures surgical treatment, complicated with tibiofibular syndesmosis injury with the help of hardware-bazometric complex and make a comparison with

the existing methods of assessment, such as AOFAS [7] and Olerud-Molander Analogue Scales (OMAS) [8].

#### Materials and methods

In order to study the structure and relationships of the post-operative stage of treatment major indicators in adult patients with ankle fractures with tibiofibular syndesmosis injury, the long-term effects of 80 adult patients' operative treatment were studied. Patients with ankle fractures with tibiofibular syndesmosis injury were divided into two groups: the 1<sup>st</sup> group – 44 patients whom an open fracture reposition of lateral ankle and subsequent fixation with the help of plates with the possibility of multi-axis insertion and blocking screws of the original design was performed. Fixation of tibiofibular syndesmosis was carried out with the help of tension band wiring [9–11] (Fig. 1).

Previously believed that the optimal position for the tension band wiring syndesmosis fixation is situated 2 cm above the ankle. The tension band wiring in this area performing by two loops to achieve the maximum possible angle between the loops and to provide the greatest stability of lateral ankle of fibula in tibial incisura fixation in both the sagittal and frontal planes. The 2<sup>nd</sup> group – 36 patients who were carried out surgery by the methodology of AO (Osteosynthesis of the lateral malleolus fractures with the help of extramedullary plate and the 3.5 mm position screw that holds the lateral ankle in the incisura of tibia).

In all groups in case of ankle fractures of the medial malleolus and/or posterior edge of the tibia an open reposition and fixation with screws or wires were performed, restoring damaged coherent structure of lateral and medial parts of joint.

A local compression hypothermia of operated segment was performed during the first postoperative day for all patients; intraoperative antibiotic therapy – intravenously infusion of

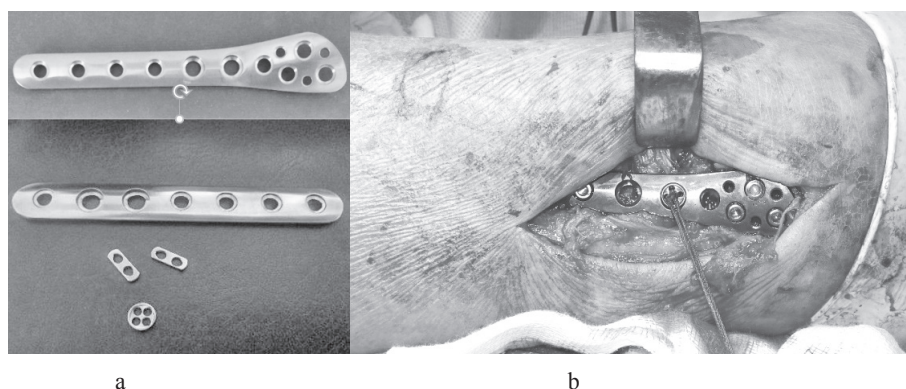
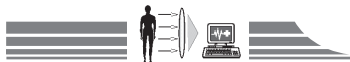


Fig. 1.

a – photo of original plates for osteosynthesis and metal elements for fixation of tension band wiring;

b – lateral ankle fracture fixation using plate with tibiofibular syndesmosis fixation with the help of tension band wiring.



2.0 grams of Cefazolin and then – intravenously infusion of 1.0 gram of Cefazolin 2 times a day for 72 hours after surgery. In all cases immobilization of operated joint was carried out with brace or posterior plaster splint in the first 24 hours after surgery to minimize swelling and degree of pain manifestation, and also for improving the healing of soft tissue. Patients after the tension band wiring fixation of syndesmosis in 4 weeks were allowed the axial load on the operated extremity in orthosis at the 50 % of normal level, full load after 8 weeks after surgery. Patients from the 2<sup>nd</sup> group were allowed of full axial load only after removing the positional screw in 8–10 weeks after surgery.

It was taking into account the gender and age, diagnosis, type of osteosynthesis, residual treatment defects at the time of discharge from hospital. Women dominated among the hospitalized, accounting for more than half the cases (24 cases – 55 % and 19 cases – 54 % respectively), male accounted in the first group 45 %, in the second – 46 % ( $p < 0.05$ ). All surveyed patients were diagnosed with a broken ankle, complicated tibiofibular syndesmosis injury. The average age of the examined patients in the first group was 34.5 years, the second group – 38.1 ( $p < 0.05$ ).

Evaluation of the results was carried out in 3, 6 and 12 months after surgery with the help of the AOFAS and Olerud-Molander scales. Subjective criteria assessed by the method of individual anonymous questionnaires. After 12 months patients were offered subjectively evaluate the result as excellent, good, satisfactory or poor. In addition, a control bazometric examination of the lower extremities supporting ability recovery with the help of hardware and software “Bazometr”, which was developed by the Ukrainian Research Institute of Prosthetics, Prosthesis and restore functionality, was performed. The main function of the basometer is to record parameters of patients’ reaction support basic vectors. The complex includes an IBM compatible personal computer, platform with two force measuring platforms, laser emitter module and software (Fig. 2). The complex allows evaluating the supporting ability and human resistance while saving vertical position by means of the stabilometric and bazometric methods.

Determination of the base vector position relative to the pa-

tient’s body allows correct identification of the load distribution between healthy and diseased lower extremities.

Determination of the base vector coordinates of the supporting reaction are provided by pads with force measuring elements, the computing device for processing the results of the individual force measuring elements and the unit display the received information in a convenient form for analysis.

In the static characteristics study of patients with ankle fractures with the tibiofibular syndesmosis rupture obtained parameters should be compared with the parameters of the conditional norms.

Support ratio (CPC) while standing on healthy feet is 1.0. In patients with ankle fracture with tibiofibular syndesmosis injury reference value of supports rate depends on the type of performed operative treatment and degree of fixation – the less stable fixation and the harder the pathology, the less the load on the injured extremity.

Angle of rotation, which reflects the diagonal warp of supports, in a healthy person is equal to  $0.0 \pm 0.2$  deg. By increasing these values follows the increasing of diagonal skew support and pronounced poses asymmetry. A minus sign (-) before the value of the angle is put in the case if the offset of the pressure center forward of left lower extremity more than right one, a plus sign (+) – on the contrary.

Statistical and graphical processing of the obtained results was carried out by using package Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 8.0 © StatSoft Inc. In processing the obtained results the methods of descriptive statistics have been used: calculation of mean values and standard deviation. Differences between average values considered reliable when p-value is less than or equal to the significance level 0.05 (Student’s t-test). For verifying the normality of the distribution the Selective asymmetry coefficient was used.

### Results and discussion

In patients from the group with fixing of syndesmosis using tension band wiring the average values by the AOFAS scale were better than in patients whom a screw fixation of syndesmosis were performed (Table 1).

In patients from the group with fixing of syndesmosis using

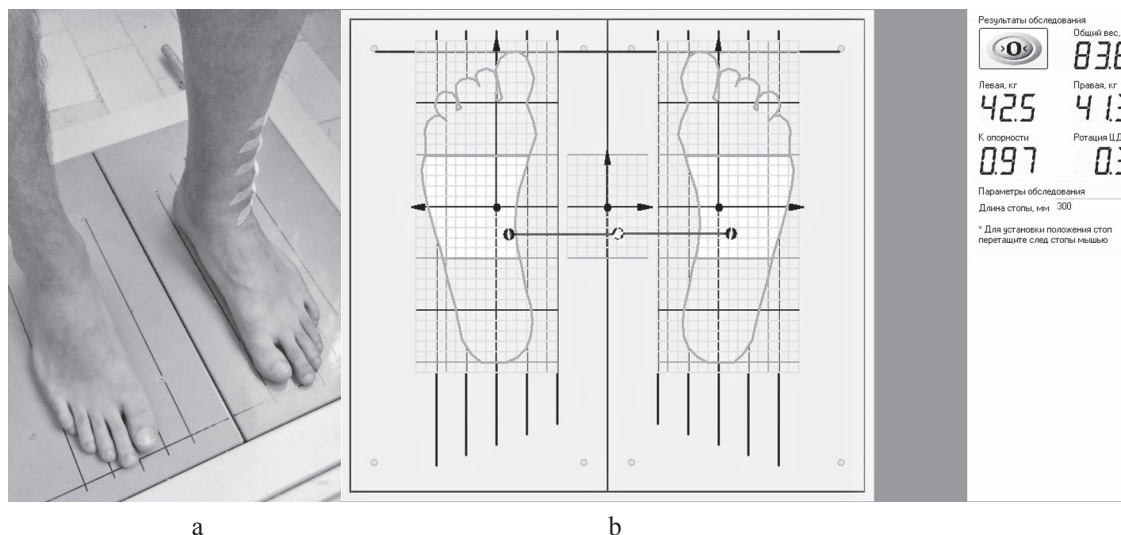


Fig. 2. Position of the patient on the platform (a) and protocol of bazometric exploration (b).



tension band wiring average values by the OMAS were better than in patients whom a screw fixation of syndesmosis were performed (Fig. 3).

The average value of the reference support's rate and the rotation centers of gravity were significantly better in the group with the fixation with the help of tension band wiring ( $p \leq 0.05$ ) after 3 months and the following measurements after 6 and 12 months, albeit with a lesser difference of mean values (Table 2).

Average values of supporting ability of sore feet in the case of fixing with the help of tension band wiring remained reliably better than supporting ability of damaged legs in a group with the fixation by the AO method ( $p \leq 0.05$ ) after 3, 6 and 12 months, although with somewhat less difference of averages values (Table 3).

In 3 and 6 months AOFAS and OMAS results approached to basometric indicators appropriate postoperative period in 3 and 6 months. After 12 months results of AOFAS and OMAS were completely similar and confirmed by basometric indicators.

According to the materials of the work we have performed an analysis of complications that occurred in patients of the selected category during observation period of 1 year. Among the 80 operated patients in both clinical groups 1 patient of the 1<sup>st</sup> group and 6 patients of the 2<sup>nd</sup> group developed complications, the structure of which is shown in the table (Table 4).

Table 1

**Functional results of treatment by the AOFAS scale (max 100 points)**

Observation terms	Operated with the help of tension band wiring, n=44	Operated by the AO method, n=36
3 months	82.2 points	68.4 points
6 months	91.3 points	86.1 points
12 months	98.4 points	91.7 points

**Results of treatment according to the Olerud&Molander analogue scale**

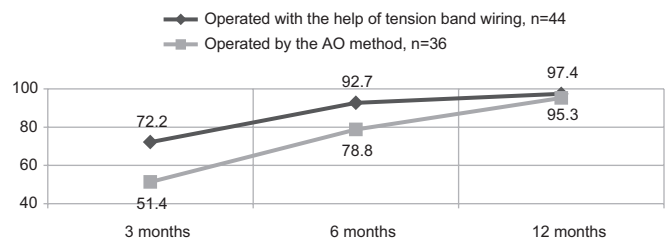


Fig. 3. Results of ankle fractures with the tibiofibular syndesmosis injury treatment according to the C. Olerud&H. Molander linear analogue scale (in % respectively to "absolutely healthy joint").

Table 2

**Results of treatment of fractures by fixing with the help of tension band wiring and AO technique according to data of bazometric research**

Observation terms	Operated with the help of tension band wiring, n=44		Operated by the AO method, n=36	
	Support ratio	Rotation of pressure centres, grad.	Support ratio	Rotation of pressure centres, grad.
3 months	0.65±0.04 cu	1.2±0.1  grad	0.5±0.03 cu	1.4±0.1  grad
6 months	0.8±0.03 cu	0.23±0.08  grad	0.77±0.03 cu	0.5±0.07  grad
12 months	0.95±0.02 cu	0.2±0.01  grad	0.93±0.01 cu	0.25±0.07  grad

Table 3

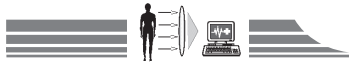
**Indicators of body weight load on the injured leg**

Observation Terms	The extent of load of the damaged leg, in %	
	Operated with the help of tension band wiring, n=44	Operated by the AO method, n=36
3 months	43±0.3 %	33±0.4 %
6 months	44±0.29 %	40±0.42 %
12 months	48±0.09 %	47±0.1 %

Table 4

**Complications after surgical treatment of malleolus fracture**

Complications	Operated with the help of tension band wiring, n=44	Operated by the AO method, n=36
Infection, n (%)	1 (2.27 %)	1 (2.77 %)
Implant breakage, n (%)	0	2 (5.54 %)
Late diastasis, n (%)	0	1 (2.77 %)
Loosening, n (%)	0	1 (2.77 %)
Tibiofibular synostosis, n (%)	0	1 (2.77 %)



## Conclusions

1. Evaluation of the results using the basometric-device complex, dynamic fixation in the surgical treatment of the malleolar fractures, complicated with tibiofibular syndesmosis injury using tension band wiring in combination with original plates with polyangled screw stability in comparison with AOFAS and OMAS proves that bazometry – stabilometry as an objective way to survey of patients in rehabilitation period, makes it possible to apply this method in clinical practice to control postoperative period and period of rehabilitation in patients with such pathology.

2. Analysis of the ankles fractures, complicated with tibiofibular syndesmosis injury, surgical treatment results, has shown that the dynamic fixation using tension band wiring is preferable than fixation by positional screw, what is confirmed by evaluation of

both conventional scales (AOFAS, OMAS), as well as data of bazometric-stabilometric research.

3. The biggest difference between two methods of surgical treatment is observed in the earlier period (3 months), further to the 12-month difference of clinical and hardware indicators evaluation in both groups is less expressed.

4. Results of the ankles fractures, complicated with damage of TFS, surgical treatment, demonstrate that the use of tension band wiring during fixation of syndesmosis in combination with the original plate for osteosynthesis of the fibula fracture provides reliable fixation, does not require additional surgery and characterized by a minimal number of complications.

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

## References

- Ahmad, J., Raikin, S. M., Pour, A. E., & Haytmanek, C. (2011) Bioabsorbable screw fixation of the syndesmosis in unstable ankle injuries. *Foot Ankle Int.*, 30(2), 99–105. doi: 10.3113/FAI.2009.0099.
- Andrews, L., & Southgate, C. (2011) Re: Outcomes and complications of treatment of ankle diastasis with tightrope fixation. *Injury*, 41(10), 1096–1097.
- Citak, M., Backhaus, M., Muhr, G., & Kalicke, T. (2011) Distal tibial fracture post syndesmotic screw removal: an adverse complication. *Arch Orthop Trauma Surg*, 131(10), 1405–8. doi: 10.1007/s00402-011-1314-5.
- Johnson, B., Kumar, S., & Sinha, A. (2012). Comparison of outcome following operative fixation of the distal tibiofibular syndesmosis with diastasis screw and suture button techniques. *Injury Extra*, 43(10), 89. doi: 10.1016/j.injury.2012.07.247.
- Kozhemyaka, M. A., Golovakha, M. L., Panchenko, S. P., Kravsovsky, V. L., & Shevelev, A. V. (2015) Modelirovanie fiksacii bercovykh kostej napryazhennymi petlyami pri povrezhdeniyakh mezhercovogo sindesmoza [Modeling of fixing tibia with tight loops in injuries of tibiofibular syndesmosis]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 3, 27–35. [in Ukrainian].
- Pelc, H., Carmont, M., Sutton, P., & Blundell, C. (2009). Tight-rope stabilisation of proximal and distal tibiofibular syndesmosis rupture: The floating fibula – A case report. *Injury Extra*, 40(1), 16–18. doi: 10.1016/j.injury.2008.09.016.
- Schepers, T., Lieshout, E.M., Vries, M.R., & Van der Els, M. (2011) Complications of syndesmotic screw removal. *Foot Ankle Int.*, 32, 1040–1044.
- Soin, S. P., Knight, T. A., Dinah, A. F., Mears, S. C., Swierstra, B. A., & Belkoff, S. M. (2009) Suture-button versus screw fixation in a syndesmosis rupture model: a biomechanical comparison. *Foot Ankle Int.*, 30, 346–352. doi: 10.3113/FAI.2009.0346.
- Teramoto, A., Suzuki, D., Kamiya, T., Chikenji, T., Watanabe, K., & Yamashita, T. (2011) Comparison of different fixation methods of the suture-button implant for tibiofibular syndesmosis injuries. *Am J Sports Med.*, 39, 2226–2232.
- Holovakha, M. L., Kozhemiaka, M. A., Shyshka, I. V., & Kryvoruchko, Y. A. (patentee) (2014). Patent Ukrainy na korysnu model №95304 “Prystrij dlia osteosyntezy perelomiv dystalnoho viddilul malohomilkovoi kistky z poshkodzhenniam dystalnoho mizhhomilkovoho syndesmozu” 25/12/14 [Ukraine patent for utility model №95304 Device for osteosynthesis of fractures of the distal fibula with damage of the distal tibiofibular syndesmosis 25/12/14]. *Biuletyn*, 24 [in Ukrainian].
- Holovakha, M. L., & Kozhemiaka, M. A. (patentee) (2015). Patent Ukrainy na korysnu model №103315 “Prystrij dlia khirurhichnoho likuvannia nadsyndesmozykh perelomiv dystalnoho viddilul malohomilkovoi kistky z poshkodzhenniam mizhhomilkovoho syndesmozu” 12/10/15 [Ukraine patent for utility model №103315 Device for the surgical treatment of suprasyndesmosis fractures of distal fibula with damage of the distal tibiofibular syndesmosis 12/10/15]. *Biuletyn*, 23 [in Ukrainian].

## Information about authors:

Golovaha M. L., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kozhemyaka M. A., MD, Assistant, Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: doctram@ukr.net.

Maslennikov S. O., MD, Master, Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кожем'яка М. О., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: doctram@ukr.net.

Масленников С. О., магістр каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кожмяка М. А., ассистент каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: doctram@ukr.net.

Масленников С. О., магистр каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 28.10.2016 г.



Х. С. Живаго

## Предиспозиция до депрессивной симптоматики у больных на параноидную шизофрению: конституционно-биологические, социально-демографические факторы та дебют захворювання

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** депресія, шизофренія, поведінка.

**Мета роботи** – виявити конституційно-біологічні, соціально-демографічні (мікросоціальні) та клініко-динамічні (дебюту захворювання) фактори предиспозиції щодо розвитку депрессивної симптоматики у хворих на параноїдну форму шизофренії.

**Матеріали та методи.** Здійснено клініко-анамнестичне, соціально-демографічне, клініко-психопатологічне та патопсихологічне обстеження 82 хворих на параноїдну шизофренію з виявленими симптомами депресії та порівняння із 47 хворими на параноїдну шизофренію без депрессивної симптоматики. Дослідження виконували із використанням шкал PANSS, CDSS, HDRS та опитувальника для оцінювання соціального функціонування та якості життя психічно хворих. Групи не відрізнялись за основними демографічними показниками. Дослідження конституційно-біологічних факторів предиспозиції включало вивчення спадковості та преморбідних характерологічних властивостей хворих; соціально-демографічних (мікросоціальних умов на доманіфестному та поточному етапі) факторів: взаємин у родині, характеристик умов проживання, матеріального становища, якості харчування. Фактори дебюту захворювання: вік дебюту; фактори, які передували дебюту; синдромальна характеристика першого епізоду, перше звернення до психіатра та суїцидальні висловлювання й наміри.

**Результати.** Здійснили оцінювання прогностичної значущості окремих факторів предиспозиції до депресії у хворих на параноїдну шизофренію та виявили такі фактори предиспозиції ( $p < 0,05$ ): обтяжена спадковість на шизофренію та афективні розлади; невисокий рівень ерудованості, що поєднаний з емоційно-вольовою незрілістю, тривожністю, схильністю до коливань настрою; низький рівень доходу та витрат на харчування, одяг, дозвілля; незадовільні умови проживання; нестійкий або конфліктний характер взаємин у родині; наявність при першому епізоді афективної симптоматики, зокрема депрессивної, котра зберігається при подальшому перебігу захворювання, а також ангедонії, порушень сну та апетиту, втрати ваги; висловлювання суїцидальних думок або намірів протягом життя. Вік дебюту захворювання та фактори, котрі йому передували, не виявляли статистично значущого впливу на розвиток симптомів депресії у цього контингенту хворих.

**Висновки.** Виявлені особливості дадуть можливість підвищити якість діагностики депрессивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію, а розробка комплексу заходів їхньої медико-соціальної реабілітації, який враховуватиме виявлені особливості, сприятиме підвищенню як результатів лікування, так і рівня соціального функціонування та якості життя цього контингенту хворих.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 77–81*

## Предиспозиция к депрессивной симптоматике у больных параноидной шизофренией: конституционно-биологические, социально-демографические факторы и дебют болезни

Х. С. Живаго

**Цель работы** – выявить конституционно-биологические, социально-демографические (микросоциальные) и клинико-динамические (дебюта заболевания) факторы предиспозиции к развитию депрессивной симптоматики у больных параноидной формой шизофрении.

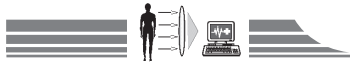
**Материалы и методы.** Проведено клініко-анамнестичне, соціально-демографічне, клініко-психопатологічне та патопсихологічне обстеження 82 хворих параноїдною шизофренією з виявленими симптомами депресії та порівняння з 47 хворими параноїдною шизофренією без депрессивної симптоматики. Исследование проводилось с использованием шкал PANSS, CDSS, HDRS и опросника для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных. Группы не отличались по основным демографическим показателям. Исследование конституционно-биологических факторов предиспозиции включало изучение наследственности и преморбидных характерологических свойств больных; социально-демографических (микросоциальных условий на доманифестном и текущем этапе) факторов: взаимоотношений в семье, характеристики условий проживания, материального положения, качества питания. К факторам дебюта заболевания были отнесены возраст дебюта; факторы, которые предшествовали дебюту; синдромальная характеристика первого эпизода; первое обращение к психиатру и суицидальные высказывания и намерения.

**Результаты.** Проведена оцінка прогностичної значимості окремих факторів предиспозиції до депресії у хворих параноїдною шизофренією та виявлені наступні фактори предиспозиції ( $p < 0,05$ ): наследственность шизофрении и аффективные расстройства; невысокий уровень эрудированности в сочетании с эмоционально-волевой незрелостью, тревожностью, склонностью к колебаниям настроения; низкий уровень доходов и расходов на питание, одежду, досуг; неудовлетворительные условия проживания; неустойчивый или конфликтный характер взаимоотношений в семье; наличие при первом эпизоде аффективной симптоматики, в частности депрессивной, которая сохраняется при дальнейшем течении заболевания, а также ангедонии, нарушений сна и аппетита, потери веса; высказывания суицидальных мыслей или намерений в течение жизни. Возраст дебюта заболевания и факторы, которые ему предшествовали, не оказывали статистически значимого влияния на развитие симптомов депресії у данного контингента больных.

**Выводы.** Виявлені особливості позволят повысить качество диагностики депрессивной симптоматики у больных параноїдною шизофренією, а разработка комплекса мер их медико-социальной реабилитации, который будет учитывать выявленные особенности, – способствовать повышению как результатов лечения, так и уровня социального функционирования и качества жизни данного контингента больных.

**Ключевые слова:** депрессия, шизофрения, поведение.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 77–81*



## Predisposition to depressive symptoms in patients with paranoid schizophrenia: constitutional-biological, socio-demographic factors and the debut of the disease

Kh. S. Zhyvago

**Aim.** To identify the constitutional-biological, socio-demographic (microsocial) and clinical-dynamic (the debut of the disease) factors of predisposition to the depressive symptoms development in patients with paranoid schizophrenia.

**Materials and methods.** A clinical-anamnestic, socio-demographic, clinical-psychopathological and pathopsychological examinations of 82 patients with paranoid schizophrenia with depressive symptoms identified and compared with 47 patients with paranoid schizophrenia without depressive symptoms. The study was managed using the PANSS, CDSS, HDRS scales and a questionnaire for the assessment of social functioning and quality of the mentally ill life. Groups did not differ in the basic demographic indicators. The study of constitutional and biological predisposition factors included the study of heredity and premorbid characterological features of patients. Socio-demographic (before the onset of the disease microsocial conditions and the current stage) factors family relationships; characteristics of living conditions; financial position; the quality of nutrition. To factors of the disease onset were attributed: age debut; factors that preceded the first episode; syndromes of the first episode; the first reference to a psychiatrist; suicidal statements and intentions.

**Results.** It was evaluated the prognostic significance of individual predisposing factors to depression in patients with paranoid schizophrenia and found the following factors of predisposition ( $p < 0.05$ ): the heredity of schizophrenia and affective disorders; low level of erudition, combined with emotional and volitional immaturity, anxiety, prone to mood swings; low income and the cost of food, clothing and leisure; poor living conditions; unstable or conflictual family relationships; the presence of the first episode of affective symptoms, such as depressive, which is stored in the further course of the disease, as well as anhedonia, sleep and appetite disorders, weight loss; statements of suicidal thoughts or intentions for life. Age and factors that preceded the disease onset had no statistically significant effect on the development of depressive symptoms in this group of patients.

**Conclusions.** The revealed features allow improving the quality of depressive symptoms diagnosis in patients with paranoid schizophrenia, and the development of their medical and social rehabilitation measures complex based on identified features. It will enhance both the results of treatment and the level of social functioning and life quality of this patients group.

**Key words:** Depression, Schizophrenia, Behavior.

Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 77–81

Проблема взаємозв'язку депресії та шизофренії дискутується з часу створення вчення про ендогенні психози [1,6]. Єдиного механізму формування депресії при шизофренії дотепер не визначено [2]. При цьому її поширеність залежно від етапу та тривалості перебігу ендогенного процесу коливається від 7 до 75 % [9]. Поєднання параноїдної шизофренії та депресивного симптомокомплексу за певних обставин може ускладнювати перебіг і прогноз шизофренії: депресивна симптоматика є фактором суїцидального ризику, низького суб'єктивного оцінювання якості життя, схильності до вживання психоактивних речовин [2,7].

З нечисленних досліджень факторів предиспозиції до розвитку депресії при шизофренії відомо, що у таких пацієнтів частіше простежується позитивний родинний анамнез депресії [7,10]; гендерна приналежність не впливає на вираженість, перебіг депресії, але в жінок асоційована з молодшим віком та більш вираженими негативними розладами [3]; на початковому етапі перебігу захворювання симптоми депресії є стертими, часто масковані за виразнішою продуктивною симптоматикою [3–5,8]. Отже, сукупність факторів предиспозиції підвищує ризик розвитку депресивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію. Негативні наслідки невчасної діагностики та лікування депресивної симптоматики викликають необхідність поглибленого аналізу анамнестичних даних і дослідження перебігу захворювання з метою виявлення схильності до розвитку депресії.

### Мета роботи

Виявлення конституційно-біологічних, соціально-демографічних (мікросоціальні) та клініко-динамічних (дебюту захворювання) факторів предиспозиції до розвитку депресивної симптоматики у хворих на параноїдну форму шизофренії.

### Матеріали і методи дослідження

На підставі добровільної поінформованої згоди здійснено клініко-анамнестичне, соціально-демографічне, клініко-психопатологічне та патопсихологічне обстеження на основі добровільної поінформованої згоди 82 хворих на параноїдну шизофренію із виявленими симптомами депресії (дослідна група) та 47 хворих на параноїдну шизофренію без депресивної симптоматики (група порівняння), які лікувалися у стаціонарі ТМО «ПСИХІАТРІЯ» в місті Києві. На підставі результатів, що отримали, здійснили оцінювання прогностичної значущості окремих факторів предиспозиції до депресивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію.

У дослідженні використали шкалу оцінювання позитивних, негативних і загальних психопатологічних синдромів (PANSS), шкалу депресії Калгарі (CDSS), шкалу депресії Гамільтона (HDRS), опитувальник для оцінювання соціального функціонування та якості життя психічно хворих (розроблений І. Я. Гуровичем та А. Б. Шмуклером). Хворі двох груп не відрізнялись за основними демографічними показниками, що наведені нижче.

Контингент обстежених дослідної групи – 35 (42,68 %) чоловіків і 47 (57,32 %) жінок. У групі порівняння – 34 (72,34 %) чоловіки та 13 (27,66 %) жінок. Середній вік хворих дослідної групи становив  $30,30 \pm 5,9$  року (віковий діапазон – 20–42 роки), у групі порівняння –  $27,57 \pm 5,9$  (віковий діапазон – 19–40 років). Середня тривалість захворювання становила  $3,86 \pm 1,15$  року ( $3,07 \pm 1,17$  року) та не перевищувала 5 років. Сумарний показник за шкалою PANSS на момент залучення в дослідження становив  $113,26 \pm 7,06$  бала проти  $110,74 \pm 7,13$  бала,  $p > 0,05$ . За шкалою CDSS –  $14,63 \pm 3,81$  бала проти  $3,10 \pm 1,38$  бала,  $p < 0,0001$ . За шкалою HDRS –  $13,82 \pm 3,64$  бала проти  $3,72 \pm 1,78$  бала,  $p < 0,0001$ . У хворих дослідної групи превалювала депресивна симпто-



матика середнього (52,43 %) та легкого (41,46 %) ступенів. Депресію вкрай важкого ступеня у хворих не діагностовано.

Дослідження конституційно-біологічних факторів включало вивчення спадковості та преморбідних характерологічних властивостей хворих, яких обстежили; соціально-демографічних (мікросоціальних умов на домашньому та поточному етапі) факторів: взаємин у родині; характеристики умов проживання; матеріального становища; якості харчування. До факторів дебюту захворювання віднесені: вік дебюту; фактори, що передували дебюту; синдромальна характеристика першого епізоду; перше звернення до психіатра та суїцидальні висловлювання, наміри.

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics 22.0 для Macintosh; виконувалось із застосуванням непараметричних критеріїв:

1. Пороговим значенням вірогідності прийнято інтервал значень  $p < 0,05$ , коли вірогідність міжгрупових відмінностей становила 95 % і вище. Застосовуючи множинні порівняння, використовували поправку Бонферроні.

2. Для оцінювання вірогідності відмінностей середніх значень між групами використовували критерій Манна-Уїтні (U) при порівнянні між групами та критерій Вілкоксона (W) – порівнюючи показники в динаміці.

3. Для оцінювання вірогідності відмінностей частотних характеристик груп використовували критерій  $\chi_2$  та точний критерій Фішера.

4. Для обчислень створена база даних значень на основі результатів, котрі отримали під час первинного та повторних обстежень хворих.

Для узагальнювальної характеристики досліджуваних параметрів використовували методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників ( $y\%$ ), середніх величин (середнє арифметичне, медіана) та оцінювання їхньої варіабельності (стандартне відхилення – SD). Оскільки дослідження здійснене на вибірковій сукупності, для оцінювання статистичної значущості клінічних результатів і визначення довірчого інтервалу визначалась середня похибка показників ( $m$ ).

Здійснили оцінювання прогностичної значущості окремих факторів диспозиції до депресії у хворих на параноїдну шизофренію на основі електронної бази даних, що створена в результаті обстеження хворих дослідної та порівняльної груп. У результатах показані дані для дослідної групи (хворі на параноїдну шизофренію із депресивною симптоматикою) відповідно до мети дослідження. У висновках відбито статистично суттєві ( $p < 0,05$ ) фактори диспозиції до депресивної симптоматики на основі оцінювання їхньої прогностичної значущості.

### Результати та їх обговорення

Ретельно дослідили фактори диспозиції з використанням визначених методів і методик, створили єдину базу даних і виявили ряд важливих особливостей у хворих із депресивною симптоматикою (дослідна група) при параноїдній шизофренії: 67 (81,7 %) обстежених мали обтяжену спадковість до різних психічних розладів. Серед них до шизофренії мали спадкову схильність 11 (16,41 %) хворих, афективних розладів – 26 (38,81 %), із них саме депресивна

симптоматика визначалась у 19 (28,35 %) випадках, алкогольної залежності – 7 (10,44 %), самогубства – 5 (7,46 %) хворих, до невротичних розладів – 3 (4,47 %), 15 (22,38 %) обстежених мали свідчення про наявність у родичів психічних розладів, але їхній характер не вдалось уточнити.

Преморбідні характеристики включали емоційно-вольові та інтелектуальні характерологічні властивості пацієнтів.

За емоційно-вольовими особливостями 35 (42,68 %) хворих до маніфесту захворювання зарекомендували себе як достатньо врівноважені особистості. Проявляли знижену вольову активність, недовіру, тривожність, емоційну незрілість, залежність від настрою, знижену стійкість до стресу, схильність до усамітнення. Емоційну чутливість, витонченість, розвинуту уяву, мрійливість, художні здібності проявляли 22 (26,82 %) пацієнти. При цьому відзначалась невдоволеність собою, підвищена тривожність, відособленість від довкілля та оточення. Емоційно лабільними, з підвищеною схильністю до відчуття тривоги, що призводило до невпевненості у собі, емоційної напруги, імпульсивності, залежності від настрою, зниженої витривалості у стресових ситуаціях з дитинства були 16 (19,51 %) пацієнтів. Останні 9 (10,97 %) хворих виявляли природну схильність до стійкості у стресових ситуаціях, врівноваженої поведінки у скруті. При цьому були емоційно лабільними, з низьким рівнем саморегуляції, що проявлялось у невпевненості в собі, невдоволеності собою, сумнівах і недовірі.

Інтелектуальні преморбідні властивості пацієнтів розподілилися на дві групи, які мали низку схожих характеристик: у 50 (60,97 %) хворих виявлялась знижена зацікавленість до нових знань, навичок, критичність і консерватизм, що призвело до невисокого рівня загальної культури та освіченості, здатності вирішувати інтелектуальні завдання. При цьому виявлялись схильності до абстрактного мислення. У останніх 32 (39,02 %) у протилежність першим виявлялась здатність до аналітичного мислення з розвинутими інтелектуальними схильностями, вмінням самостійно ухвалювати оригінальні рішення. Але при цьому загальний рівень культури, успішність були невисокими.

Мікросоціальні умови проживання були різнорідними. Взаємини в родині як на домашньому, так і на поточному етапах тільки у 2 (2,42 %) хворих мали стабільний позитивний характер. У 27 (32,92 %) хворих стосунки мали нейтральний характер і у 21 (25,6 %) – конфліктний, напружений. Ще у 32 (39,02 %) пацієнтів стосунки із рідними були нестійкі.

Характеристика умов мешкання в більшості хворих відповідала задовільній: 53 (64,63 %) мали окрему кімнату у квартирі, при цьому 1 (1,21 %) пацієнт проживав один в окремій квартирі. 18 (21,95 %) хворих не мали окремої кімнати в квартирі, 11 (13,41 %) мешкали в перенаселеній квартирі.

11 (13,41 %) хворих мали скрутне матеріальне становище: не доїдали, носили старі речі; 44 (53,65 %) обстежені ледве зводили «кінці з кінцями», коли коштів вистачає лише на харчування; 24 (29,26 %) хворих мали задовільне матеріальне становище, достатнє харчування, купували одяг і могли організувати бюджетний відпочинок; 3 (3,65 %) пацієнтів – з високим матеріальним достатком, повноцінно харчувались, добре вдягались, відпочивали.



Досліджували якість харчування хворих, оскільки вона напряму залежить від матеріального становища та впливає на стан здоров'я. 58 (70,73 %) хворих мали задовільний рівень харчування, тоді як 24 (29,26 %) – незадовільний, із них 3 (3,65 %) не доїдали.

Для характеристики дебюту захворювання вивчали ті фактори, котрі передували першому епізоду хвороби. Також оцінювали вік хворих на момент дебюту, особливості першого епізоду, наявність депресивної симптоматики у складі першого психотичного епізоду, його клінічні особливості, суїцидальні тенденції, перше звернення до психіатра.

Середній вік дебюту захворювання становив  $26,10 \pm 5,52$  року. Серед чоловіків середній вік дебюту –  $23,39 \pm 4,1$  року, серед жінок –  $28,71 \pm 6,1$  року. З таблиці 1 випливає: більшість хворих чоловічої статі переживали дебют захворювання у 18–30 років, тоді як серед більшості жінок дебют припав на 26–35 років ( $p=0,679$ ).

Таблиця 1

#### Поділ хворих за віком дебюту захворювання та статтю, n (%)

Віковий діапазон	Чоловіки	Жінки	Усього хворих
До 18 років	3 (8,57)	2 (4,25)	5 (6,09)
18–25 років	21 (60,0)	10 (21,28)	31 (37,8)
26–30 років	10 (28,57)	18 (38,29)	28 (34,14)
31–35 років	1 (2,85)	10 (21,28)	11 (13,41)
Старше за 35 років	0	7 (14,89)	7 (8,53)
Усього хворих	35	47	82 (100)

Примітка: n – кількість хворих.

Дебюту захворювання передували: психогенна травмація в 16 (19,51 %) хворих; у 9 (10,97 %) – вживання наркотичних речовин і зловживання алкогольними напоями; у 8 (9,75 %) жінок – вагітність і пологи; у 4 (4,87 %) хворих – органічне ураження головного мозку (ЧМТ); у 2 (2,43 %) – соматичне захворювання; ще у 2 (2,43 %) дебют захворювання відбувся під час служби в армії; у 15 (18,29 %) – сукупність кількох факторів. У 26 (31,7 %) хворих не вдалося виявити жодних факторів, котрі можна пов'язати із впливом на розвиток захворювання.

Під час першого психотичного епізоду депресивну симптоматику у складі астено-депресивного, депресивно-маячного синдромів спостерігали в 9 (10,97 %) чоловіків, 14 (17,07 %) жінок. У 18 (21,95 %) чоловіків і 26 (31,71 %) жінок захворювання дебютувало афективно-маячним та галюцинаторно-параноїдною симптоматикою із маячними ідеями відношення, особливого значення, впливу, псевдогалюцинаціями та недолугою поведінкою. У 7 (8,53 %) чоловіків, 3 (3,65 %) жінок перший епізод характеризувався розвитком афективної патології, ще у 1 (1,21 %) чоловіка та 4 (4,87 %) жінок – іпохондричної.

Частою причиною первинного звернення до психіатра були скарги на тривогу, страх, порушення сну. Серед чоловіків у 21 (25,6 %) пацієнта розвиток захворювання характеризувався поступовим (від кількох тижнів до місяців) розвитком непритаманних хворому захоплень, усамітнення,

занедбання навчання або роботи, догляду за собою, втрати ваги, порушення сну, апетиту, втрати ініціативності та жаги до життя, в результаті чого хворі тривалий час не звертались за допомогою та не отримували лікування.

До того ж, у 32 (39,02 %) жінок вірогідно частіше, порівнюючи з чоловіками, дебют захворювання характеризувався гостротою, виразними відчуттями страху, тривоги, порушеннями сну та апетиту, дратівливістю, що вимагало термінового звертання до психіатра.

Дослідження суїцидальних тенденцій показало: серед хворих чоловічої статі 3 (3,65 %) скоювали спроби самогубства протягом перебігу захворювання, при цьому в 1 (1,21 %) було 2 спроби. Серед жінок суїцидальну спробу скоювала 1 (1,21 %) хвора. За даними медичної документації, 24 (29,26 %) чоловіки і 31 (37,8 %) жінка виказували суїцидальні думки або суїцидальні наміри протягом життя та перебігу хвороби.

Хворих групи порівняння також обстежили за цими показниками, які внесли до електронної бази даних, що дало змогу оцінити прогностичну значущість окремих факторів предиспозиції до депресії у хворих на параноїдну шизофренію та виявити низку закономірностей ( $p < 0,05$ ): серед хворих дослідної групи 42 (51,21 %) мали спадкову схильність до розвитку симптомів депресії в рамках шизофренії. Такі преморбідні характерологічні особливості, як емоційна лабільність, чуттєвість, залежність від настрою, тривожність, знижена стійкість до стресу, схильність до усамітнення не давали можливості інтелектуальним здібностям розвиватись, виявляти себе. Несприятливими преморбідними характерологічними властивостями пацієнтів, які хворі на шизофренію з проявами депресивної симптоматики, можна назвати невисокий рівень ерудованості, що поєднано з емоційно-вольовою незрілістю, тривожністю, схильністю до коливань настрою.

Несприятливими соціально-демографічними факторами, котрі впливають на розвиток депресивної симптоматики, визначили відсутність власної родини в пацієнтів, проживання із родичами в незадовільних умовах, де стосунки носять напружений і часто конфліктний характер, відсутність роботи. Такі умови роблять неможливим забезпечення вчасного виявлення симптомів загострення хвороби, своєчасного звертання до психіатра, безперервної медико-соціальної терапії, здорового мікросоціального середовища, достатнього рівня умов проживання та харчування, що призводить до підвищення ризику розвитку депресивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію вже в перші роки захворювання.

Перший епізод захворювання в майже 42 % хворих, між іншим, характеризувався присутністю афективної симптоматики, зокрема депресивної, що зберігалась протягом подальшого перебігу захворювання. Такі симптоми, як ангедонія, порушення сну та апетиту, втрата ваги не відразу помітні близьким пацієнтів, вони поступово набирають виразності, в результаті чого хворі вчасно не звертаються за допомогою та не отримують необхідного лікування, що обтяжує перебіг захворювання, призводить до наростання депресивної симптоматики. Серед хворих, яких обстежили, понад 65 % виказували суїцидальні думки або наміри ще до дебюту захворювання на шизофренію.





## Висновки

1. У хворих із депресивною симптоматикою при параноїдній формі шизофренії виявили такі фактори предиспозиції ( $p < 0,05$ ): обтяжена спадковість на шизофренію, афективні розлади, алкогольну залежність і суїциди; невисокий рівень ерудованості, що поєднано з емоційно-вольовою незрілістю, тривожністю, схильністю до коливань настрою; низький рівень доходу та витрат на харчування, одяг, дозвілля; незадовільні умови проживання; взаємини у родині нейтрального та частіше нестійкого або конфліктного характеру; наявність при першому епізоді афективної симптоматики, зокрема депресивної, яка зберігається при подальшому перебігу захворювання, а також ангедонії, порушень сну та апетиту, втрати ваги; висловлювання суїцидальних думок або намірів протягом життя.

2. Оцінювання прогностичної значущості віку дебюту захворювання та факторів, які передували дебюту хвороби, не показало статистично значущого впливу ( $p < 0,05$ ) на розвиток симптомів депресії у цього контингенту хворих при протиставленні групі порівняння.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені особливості дадуть змогу підвищити якість діагностики депресивної симптоматики у хворих на параноїдну шизофренію, а розроблення комплексу заходів їхньої медико-соціальної реабілітації, що враховуватиме виявлені особливості, сприятиме підвищенню як результатів лікування, так і рівня соціального функціонування, якості життя цього контингенту хворих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Список літератури

- Гнатишин М.С. Шизофренія: сучасний погляд / М.С. Гнатишин, О.О. Белов. – Вінниця: Консоль, 2012. – С. 199–205.
- Долішня Н.І. Оптимістичний погляд на проблему шизофренії [Електронний ресурс] / Н.І. Долішня // *НейроNews*. – 2009. – №3(14). – Режим доступу: <http://neuronews.com.ua/page/optimistichnij-poglyad-na-problemu-shizofreniyi>.
- Орлова Н.М. Діагностика, структурно-нозологічний аналіз та корекція ангедонії при шизофренії: методичні рекомендації / Н.М. Орлова, О.О. Хаустова, О.С. Чабан. – К.: [б.в.], 2011. – 18 с.
- Полшкова С.Г. Аутоагресія: психосоматические механизмы и взаимоотношения (клинический случай) / С.Г. Полшкова // *Ліки України*. – 2012. – №7. – С. 49–51.
- Ревенок О.А. Вплив біологічних та соціально-демографічних факторів на формування агресивної поведінки жінок, які скоїли злочин проти життя та здоров'я особи / О.А. Ревенок, Н.Ю. Васильева // *Архів психіатрії*. – 2013. – Т. 19. – №2. – С. 100–104.
- Abi-Dargham A. Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction [Electronic resource] / A. Abi-Dargham // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75(11). – P. 31. – Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470107>.
- Babinkostova Z. Family history in patients with schizophrenia and depressive symptoms / Z. Babinkostova, B. Stefanovski // *Prilozi*. – 2011. – Vol. 32. – №1. – P. 219–228.
- Felmet K. Elderly Patients with Schizophrenia and Depression: Diagnosis and Treatment / K. Felmet, S. Zisook, J. Kasckow // *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. – 2011. – №4(4). – P. 239–250.
- Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia / S.R. Hirsch, A.G. Jolley, T.R. Barnes et al. // *Schizophr. Res.* – 1989. – №2. – P. 259–264.
- Duratin of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk / D.C. Owens, E.C. Johnstone, P. Miller et al. // *British J. of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196. – P. 296–301.
- Dolishnia, N. I. (2009). Optimistichnyi pohlyad na problemu shyzofrenii [Optimistic view on the problem of schizophrenia]. *NejroNews*, 3(14). Retrieved from: <http://neuronews.com.ua/page/optimistichnij-poglyad-na-problemu-shizofreniyi>.
- Orlova, N. M., Haustova, O. O., & Chaban, O. S. (2011). *Diahnostyka, strukturno-nozologichnyj analiz ta korektsiia anhedonii pry shyzofrenii* [Diagnosis, structural analysis and correction nosological anhedonia in schizophrenia]. Kyiv. [in Ukrainian].
- Polshkova, S. G. (2012). Autoagressiia: psichosomaticheskie mekhanizmy i vzaimootnosheniya (klinicheskij sluchaj) [Autoaggression: psychosomatic mechanisms and relationships (case)]. *Liky Ukrainy*, 7, 49–51. [in Ukrainian].
- Revenok, O., & Vasylyeva, N. (2013). Vplyv biolohichnykh ta sotsialno-demografichnykh faktoriv na formuvannya ahresyvnoi povedinky zhinok, yaki skoily zlochyn proty zhyttia ta zdorovia osoby [The influence of biological and socio-demographic factors on the aggressive behavior of women who have committed crimes against life and health of individuals]. *Arkhiv psykhiiatrii*, 19(2), 100–104. [in Ukrainian].
- Abi-Dargham, A. (2014). Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), 31. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470107>. doi: 10.4088/JCP.13078tx2c.
- Babinkostova, Z., & Stefanovski, B. (2011). Family history in patients with schizophrenia and depressive symptoms. *Prilozi*, 32(1), 219–228.
- Felmet, K., Zisook, S., & Kasckow, J. (2011). Elderly Patients with Schizophrenia and Depression: Diagnosis and Treatment. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 4(4), 239–250. doi: 10.3371/CSRP.4.4.4.
- Hirsch, S. R., Jolley, A. G., Barnes, T. R. Little, P. F., Curson, D. A., Patel, A., et al. (1989). Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2, 259–264. doi: 10.1016/0920-9964(89)90002-9.
- Owens, D. C., & Johnstone, E. C. (2010). Duratin of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. *British J. of Psychiatry*, 196, 296–301. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067694.

## References

- Hnatyshyn, M. S., & Bielov, O. O. (2012). *Shyzofreniia: suchasnyi pohlyad* [Schizophrenia: a modern view]. Vynnytsa: Konsol. [in Ukrainian].

## Відомості про автора:

Живаго Х. С., аспірант каф. психіатрії та наркології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, E-mail: [kristinazhyvago@gmail.com](mailto:kristinazhyvago@gmail.com).

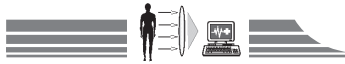
## Сведения об авторе:

Живаго К. С., аспірант каф. психіатрії та наркології, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина, E-mail: [kristinazhyvago@gmail.com](mailto:kristinazhyvago@gmail.com).

## Information about author:

Zhyvago Kh. S., MD, Postgraduate student, Department of Psychiatry and Narcology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: [kristinazhyvago@gmail.com](mailto:kristinazhyvago@gmail.com).

Поступила в редакцию 28.10.2016 г.



В. П. Широбоков, В. А. Понятовський

## Антифунгальна активність стрептоміцетів, що ізольовані з бентонітових глин

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** стрептоміцети, бентоніт, протигрибковий антибіотик.

**Мета роботи** – дослідження біологічної активності стрептоміцетів, що ізольовані з бентонітових глин України.

**Матеріали та методи.** Для ідентифікації дослідних мікроорганізмів використані загальноприйняті методи дослідження морфо-культуральних, біохімічних властивостей і секвенування 16S рРНК продуцента. Антагоністичну активність штаму визначали методом дифузії в агар і методом агарових блоків із використанням грам-позитивних, грам-негативних мікроорганізмів і грибів.

**Результати.** Дослідження автохтонної мікрофлори бентонітових глин України різних родовищ довело наявність у них стійких політаксономічних прокариото-еукаріотичних консорціумів. Особливо цікавими виявились ізольовані мікроорганізми, що проявляли яскраво виражені антагоністичні властивості щодо грибів. Під час мікробіологічного вивчення ця культура була ідентифікована як представник роду *Streptomyces*.

Бентонітовий стрептоміцет, що названий як *Streptomyces SVP-71*, на агаризованих середовищах (метод агарових блоків) пригнічував ріст грибів (дріжджоподібних і пліснявих); зони затримки росту становили 11–36 мм, і не впливав на ріст бактерій. Досліджено інгібуючу дію супернатанту культуральної рідини, етанольного та бутанольного екстрактів біомаси стрептоміцета щодо музейних і клінічних штамів грибів, які патогенні для людини (*Candida albicans*, *C. krusei*, *C. utilis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *Aspergillus niger*, *Mucor pusillus*, *Fusarium sporotrichioides*). Показано, що дослідний протигрибковий фактор володіє 100% інгібуючою дією щодо всіх використаних у досліді грибів *in vitro*. Паралельно з цим встановлено, що спиртові екстракти абсолютно не впливали на ріст грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Показано також, що супернатант культуральної рідини та спиртові екстракти біомаси володіють однаковим антагоністичним ефектом, але з різним ступенем прояву. Це свідчить про ідентичність антимікотичних речовин, що виділяються у бульйонну рідину та знаходяться в біомасі бактерій.

**Висновки.** Вторинні метаболіти з антифунгальними властивостями накопичуються як у біомасі *Streptomyces SVP-71*, так і в культуральній рідині. Екстракти, що одержали, можуть бути використані для створення антифунгальних препаратів.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 82–87*

## Антифунгальная активность стрептомицетов, изолированных из бентонитовых глин

В. П. Широбоков, В. А. Понятовский

**Цель работы** – исследование биологической активности стрептомицетов, изолированных из бентонитовых глин Украины.

**Материалы и методы.** Для идентификации исследованных микроорганизмов были использованы общепринятые методы исследования морфо-культуральных, биохимических свойств и секвенирования 16S рРНК продуцента. Антагонистическую активность штамма определяли методом диффузии в агар и методом агаровых блоков с использованием грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и грибов.

**Результаты.** Исследование автохтонной микрофлоры бентонитовых глин Украины различных месторождений показало существование в них устойчивых политаксономических прокариото-эукаріотических консорциумов. Особенно интересными оказались изолированные микроорганизмы, которые проявляли ярко выраженные антагонистические свойства по отношению к грибам. При микробиологическом исследовании эта культура была идентифицирована как представитель рода *Streptomyces*.

Бентонитовые стрептомицеты, названные *Streptomyces SVP-71*, на агаризованных средах (метод агаровых блоков) подавляли рост грибов (дрожжеподобных и плесневых); зоны задержки роста составляли 11–36 мм, и не влияли на рост бактерий. Исследовано ингибирующее действие супернатанта культуральной жидкости, этанольного и бутанольного экстрактов биомассы стрептомицетов против музейных и клинических штаммов грибов, патогенных для человека (*Candida albicans*, *C. krusei*, *C. utilis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *S. glabrata*, *C. lusitaniae*, *Aspergillus niger*, *Mucor pusillus*, *Fusarium sporotrichioides*). Показано, что опытный противогрибковый фактор владеет 100% ингибирующим действием в отношении всех использованных грибов *in vitro*. Параллельно с этим было установлено, что спиртовые экстракты абсолютно не влияли на рост грамположительных и грамотрицательных бактерий. Показано также, что супернатант культуральной жидкости и спиртовые экстракты биомассы обладают одинаковым антагонистическим эффектом, но с разной степенью проявления. Это свидетельствует об идентичности противогрибковых веществ, которые выделяются в бульонную жидкость и находятся в биомассе бактерий.

**Выводы.** Вторичные метаболиты с антифунгальными свойствами накапливаются как в биомассе *Streptomyces SVP-71*, так и в культуральной жидкости. Полученные экстракты могут быть использованы для создания антифунгальных препаратов.

**Ключевые слова:** стрептомицеты, бентонит, противогрибковый антибиотик.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 82–87*

## Antifungal activity of streptomycetes isolated bentonite clay

V. P. Shirobokov, V. A. Poniatovskiy

**Aim.** To investigate the biological activity of streptomycetes, isolated from Ukrainian bentonite clay.

**Methods.** For identification of the investigated microorganisms there were used generally accepted methods for study of morpho-cultural and biochemical properties and sequencing of 16S rRNA producer. Antagonistic activity of the strain was determined by agar diffusion and agar block method using gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi.

**Results.** Research of autochthonous flora from bentonite clay of Ukrainian various deposits proved the existence of stable politaxonomic prokaryotic-eukaryotic consortia there. It was particularly interesting that the isolated microorganisms had demonstrated clearly expressed



antagonistic properties against fungi. During bacteriological investigation this bacterial culture was identified like representative of the genus *Streptomyces*.

Bentonite streptomycetes, named as *Streptomyces SVP-71*, in agar mediums (agar block method) inhibited the growth of fungi (yeast and mold); zones of growth retardation constituted of 11–36 mm, and did not affect the growth of bacteria. There were investigated the inhibitory effects of supernatant culture fluid, ethanol and butanol extracts of biomass streptomycetes on museum and clinical strains of fungi that are pathogenic for humans (*Candida albicans*, *C. krusei*, *C. utilis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *S. glabrata*, *C. lusitaniae*, *Aspergillus niger*, *Mucor pusillus*, *Fusarium sporotrichioides*). It has been shown that research antifungal factor had 100 % of inhibitory effect against all fungi used in experiments in vitro. In parallel, it was found that alcohol extracts hadn't influence to the growth of gram-positive and gram-negative bacteria absolutely. It was shown that the cultural fluid supernatant and alcoholic extracts of biomass had the same antagonistic effect, but with different manifestation. This evidenced about identity of antifungal substances synthesized into the broth and present in bacterial biomass.

**Conclusions.** Secondary metabolites from antifungal properties are accumulated both in *Streptomyces SVP-71* biomass and in the culture fluid. The obtained extracts can be used to create antifungal drugs.

**Key words:** *Streptomyces*, Bentonite, Antifungal Antibiotic.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 82–87*

**А**ктиноміцети – вільно-живучі сапрофітні бактерії, що широко поширені в довкіллі, є потенційними продуцентами багатьох біологічно-активних сполук. До 80 % відомих антибактеріальних речовин продукують представники роду *Streptomyces* [9]. Серед різноманіття лікарських препаратів, що представлені сьогодні на фармацевтичному ринку, частка протигрибкових антибіотиків дуже мала, але вони відіграють надзвичайно важливу роль під час лікування грибкових інфекцій різної локалізації. Потреба в нових, безпечних та ефективніших протигрибкових антибіотиках постійно зростає. Це передусім пов'язано зі збільшенням ролі умовно-патогенних інфекцій у людей з ослабленим імунітетом [5]. Так, наприклад, у ВІЛ-інфікованих людей мікози становлять значну небезпеку та зустрічаються в 50–80 % випадків [18]. Серед грибкових інфекцій особливе місце посідають гриби роду *Candida*. Ще донедавна найпоширенішим представником цього роду був вид *Candida albicans*. Нині все частіше реєструються представники так званої групи *non-albicans* (*Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*) [3,12,16].

*Streptomyces* виділені зі всіх відомих ґрунтів світу, але їхня чисельність, роль в біоценозах, біохімічна активність значно змінюються залежно від еколого-географічних умов. Стрептоміцети ізолюють також із глибоководних екосистем, морських водоростей, лишайників, з атмосферних опадів, рослин тощо. Показано, що вони володіють широким антагоністичним спектром, зокрема протигрибковим [13,1,7].

#### Мета роботи

Дослідження біологічної активності стрептоміцетів, що ізолювані з бентонітових глин України [19].

#### Матеріали і методи дослідження

**Виділення культури.** Культура бактерій *Streptomyces SVP-71* була ізолювана зі зразка бентонітового гелю з використанням поживного агару для культивування мікроорганізмів (виробництво HiMedia).

**Молекулярна характеристика стрептоміцетів.** ПЛР ампліфікацію гена 16S рРНК здійснювали з використанням універсальних праймерів: 5'->AGAGTTTGATCMTGGCTCAG<3' та 1492R (s) 5'->GGTTACCTTGTTACGACTT<3' [8]. Екстракцію ДНК здійснили з чистої культури, що вирощена на МПА протягом 72 годин. ДНК виділяли шляхом сорбції її на силікагелі за Boom et al. [2]. Програма ПЛР-ампліфікації специфічного фрагмента ДНК містила тривалу денатурацію протягом 5 хв

при 95 °С; 30 циклів: 95 °С – 30 с, 55 °С – 40 с, 72 °С – 50 с; фінальну елонгацію 72 °С – 7 хв. Загальний об'єм проби становив 25 мкл. Суміш містила: 2 мкл ізолюваної ДНК, 1 ОД. Taq DNA Polymerase, 0,2 мМ кожного дНТФ, 1-х ПЦР буфер з 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 пмоль кожного праймера.

Аналіз ампліфікованих фрагментів ДНК здійснили методом розділення фрагментів ДНК в агарозному 1,5 % гелі у присутності інтеркалюючого агента – бромистого етидію. Виділення ДНК з агарозного гелю здійснювали з використанням пакета реагентів «Gel-Out izolacja DNA z żeli agarozowych» (© Kucharczyk. Techniki Elektroforetyczne, Poland) відповідно до інструкції виробника.

Пошук нуклеотидних послідовностей у базі даних GenBank здійснювали за допомогою програми BLAST. Також використана база EMBL.

**Накопичення та виділення антибіотика.** Дослідні штами культивували у флаконах Ерленмеєра об'ємом 500 мл із 100 мл поживного бульйону для культивування мікроорганізмів (виробництво HiMedia) при температурі 30 °С протягом трьох днів. Біомасу стрептоміцетів відділяли шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 20 хв. Для отримання спиртових екстрактів до осадженої біомаси культури окремо додавали по 10 мл бутанолу-1 та 96 % етанолу, інтенсивно струшували протягом 20 хв і залишали при кімнатній температурі на 2–3 год, після чого відділяли біомасу шляхом центрифугування (3000 об/хв, 20 хв).

**Тест-штами бактерій та грибів.** Для перевірки антагоністичних властивостей ізолюваних мікроорганізмів у роботі використали тест-мікроорганізми, що отримані з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» та Інституту мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Aspergillus niger* (ATCC 704), *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (№ RN 71062), *Enterococcus faecalis* (ATCC 67873), *Proteus mirabilis* (ГИСК № 3172), *Candida utilis* (УКМ Y-1597), *Candida krusei* (УКМ Y-61), *Saccharomyces cerevisiae* (УКМ Y-2519), *Candida parapsilosis* (УКМ Y-73), *Candida tropicalis* (УКМ Y-2502), *Candida kefir* (УКМ Y-60), *Candida glabrata* (№ 199), *Candida lusitaniae* (№ 168), *Mucor pusillus* (УКМ 1943), *Fusarium sporotrichioides* (УКМ 50582) та клінічні ізоляти грибів роду *Candida* (40 штамів).



**Визначення антагоністичної активності.** Для дослідження антимікробних властивостей використовували супернатант культуральної рідини та етанольний і бутанольний екстракти біомаси. Визначення здійснювали методом дифузії в агар, активність визначали за діаметром зон затримки росту тест-культур біля лунок. З метою скринінгу використовували також метод агарових блоків [15,17].

### Результати та їх обговорення

Під час багаторічного дослідження біоценозів глинистих екосистем окремих родовищ бентоніту України (Дашуківське, Горбське, Курцівське родовища) вдалося встановити, що глинисті мікроорганізми представлені дивовижним різноманіттям [20]. Досліджувані глини були інтенсивно заселені різноманітними політаксономічними прокаріото-еукаріотичними консорціумами. Особливо цікавими виявилися ізолювані з бентоніту представники актиноміцетів, котрі проявляли яскраво виражені антагоністичні властивості щодо грибів.

На поверхні щільних органічних середовищ дослідні штами актиноміцетів формували відособлені, щільні колонії з гладкою поверхнею, що міцно вросли в агар. Пізніше поверхня колонії покривалася порошкоподібним білуватим повітряним міцелієм (рис. 1а). Дослідна культура також проявляла ознаки росту з утворення міцелію на агаризованих мінеральних середовищах, що не містили органічних компонентів (Гаузе-1, СР-1, гліцерин-нітратний агар, сахарозо-нітратний агар, ISP 4, ISP 5).

Використання світлопольної, фазово-контрастної, електронної мікроскопії дало змогу дослідити, що на кінцевих гілках повітряного міцелію формуються спеціальні утворення – спороносці. В ізолюваних мікроорганізми спороносці мали моноподіальний характер, а за формою – прямі, довгі та розтягнуті. Спори нерухомі, циліндричної форми, довжиною  $\approx 1$  мкм, діаметром  $\approx 0,5$  мкм. Оболонка спор гладенька, не покрита шипами та волосками, кількість спор у ланцюжках понад 20 (рис. 1б).

Детальне дослідження морфо-культуральних і біохімічних особливостей дало змогу віднести дослідні мікроорганізми до представників роду *Streptomyces*. Штам був названий *Streptomyces SVP-71*.

Здійснений молекулярно-генетичний аналіз нуклеотидної послідовності гена 16S рРНК *Streptomyces SVP-71* підтвердив приналежність дослідних мікроорганізмів до представників роду *Streptomyces*. Порівняння отриманої нуклеотидної послідовності з базами даних NCBI GenBank database та EMBL database показало їхню ідентичність в 99% з такими варіантами стрептоміцетів, як *Streptomyces albidoflavus* (EM\_PRO:LN626361), *Streptomyces coelicolor* (EM\_PRO:KX139480), *Streptomyces exfoliatus* (EM\_PRO:KU350524), *Streptomyces flavofungini* (KT274748.1), *Streptomyces violascens* (KP636799.1), *Streptomyces sampsonii* (CP016824.1), *Streptomyces albus* (CP014485.1). Відповідно до літературних даних [1,11,4,10,6], представлені стрептоміцети характеризуються високою антагоністичною активністю.

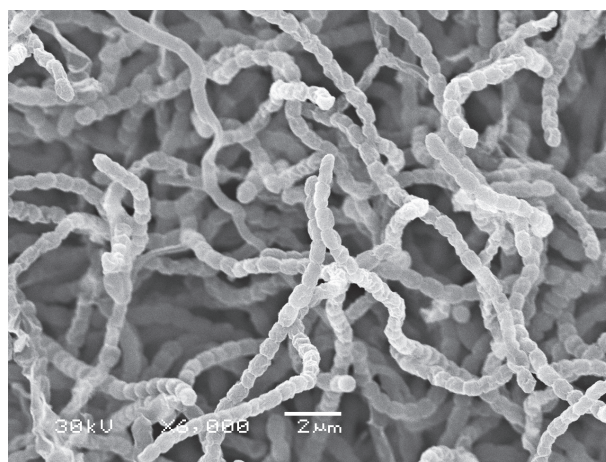
Зважаючи на викладене вище, наступні дослідження були спрямовані на встановлення антагоністичних властивостей виділених мікроорганізмів.

На першому етапі здійснено скринінгове дослідження з використанням методу агарових блоків. Спосіб, що застосували, дав змогу встановити: *Streptomyces SVP-71* не інгібував ріст бактерій як грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*), так і грамнегативних (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Дослідний штам пригнічував із різною інтенсивністю ріст дріжджоподібних і пліснявих грибів (рис. 2). Зони інгібування росту становили 11–36 мм залежно від використаних тест-культур.

Як відомо, супернатанти рідких середовищ та екстракти із міцелію можуть проявляти різну антагоністичну активність, що пояснюється неоднаковим складом зовнішніх і внутрішньоклітинних метаболітів [14]. Відтак наступним етапом дослідження було встановлення можливості використання рідких поживних середовищ для накопичення вторинних метаболітів, що володіють антифунгальними властивостями. Здійснили перевірку антагоністичних властивостей надосаду культуральної рідини етанольного та бутанольного екстрактів із біомаси при вирощуванні культури на поживному бульйоні для культивування мікроорганізмів (табл. 1).



а



б

Рис. 1. Морфологія культури *Streptomyces SVP-71*: а – макроскопічний вигляд колонії на МПА; б – сканувальна електронна мікроскопія. х6000.

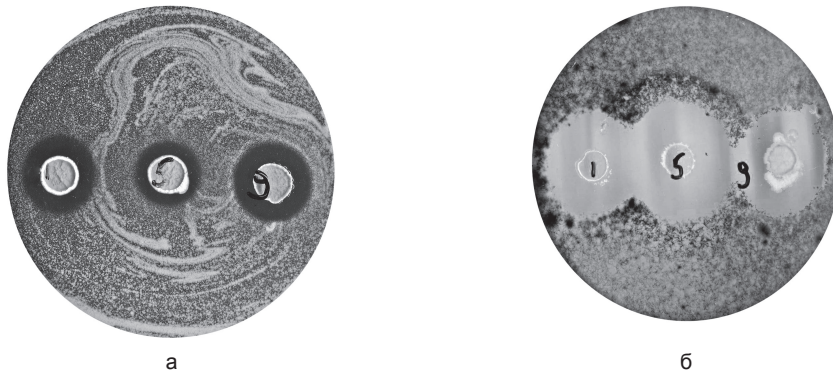


Рис. 2. Метод агарових блоків.

Тест-культура:

а – *Candida albicans* (ATCC 10231);

б – *Curvularia inaequalis* (УКМ 3002).

Культура вирощувалася при температурі 30 °С протягом трьох діб. Основними тест-мікроорганізмами були обрані представники роду *Candida*, які мають найбільше медичне значення: *Candida albicans*, а з числа *non-albicans*: *C. krusei*, *C. utilis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*. Додатково використані деякі представники пліснявих грибів.

Культуральна рідина, бутанольний, етанольний екстракти не володіли інгібуючими властивостями як до грамположитивних, так і грамнегативних бактерій. Усі десять музейних штамів грибів роду *Candida* були чутливими до дії речовин, що досліджували. Інгібуючий ефект спостерігався у 100%, хоча був різної інтенсивності. Так, зони затримки росту під дією культуральної рідини коливалися від 9,0 до 12,7 мм, під дією етанольного екстракту – від 11,7 до 18,3 мм, бутанольного екстракту – від 11,7 до 18,67 мм. Це явище вказує на різну чутливість представників роду *Candida* до досліджуваного протигрибкового фактора. Також спостерігався антифунгальний ефект щодо пліснявих грибів, що використали в досліді (*Aspergillus niger*, *Mucor pusillus*, *Fusarium sporotrichioides*).

На третьому етапі здійснили визначення чутливості клінічних ізолятів грибів роду *Candida* до культуральної рідини, бутанольного, етанольного екстрактів із міцелію *Streptomyces SVP-71*. Усього використали 40 ізолятів (табл. 2).

Супернатант культуральної рідини та спиртові екстракти проявляли дію пригнічення щодо всіх використаних клінічних ізолятів грибів роду *Candida*. Як і в попередньому випадку, спостерігалася різниця в інтенсивності дії супернатанту та екстрактів. Так, під час використання культуральної рідини середнє значення зони затримки росту становило 13,2±1,97 мм, а під час застосування етанольного екстракту – 18,12±2,41 мм. Встановили, що клінічні ізоляти також володіють різною чутливістю до дослідного антифунгального фактора. Зони затримки росту при дії супернатанту становили від 9 до 18 мм, етанольного та бутанольного екстрактів – від 14 до 23 мм.

Таблиця 1

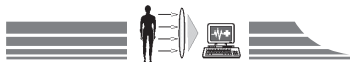
**Антагоністична активність *Streptomyces SVP-71* при культивуванні на рідких поживних середовищах**

№ з/п	Тест-мікроорганізми	Зона затримки росту тест-мікроорганізмів, мм		
		Надосад культуральної рідини	Бутанольний екстракт біомаси	Етанольний екстракт біомаси
Бактерії				
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
2	<i>Escherichia coli</i>	0	0	0
3	<i>Bacillus subtilis</i>	0	0	0
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0
6	<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0
Дріжджі та дріжджоподібні гриби				
7	<i>Candida albicans</i>	12,7±0,47	16±0,82	16,3±0,47
8	<i>Candida krusei</i> (№ RN 71062)	12,3±0,47	16,7±0,47	15,7±0,47
9	<i>Candida krusei</i> (УКМ Y-61)	13±0,82	17±0,82	15,3±0,47
10	<i>Candida utilis</i>	12,3±0,47	17,3±0,47	16,3±0,47
11	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	11,7±0,47	14,3±0,47	15±0
12	<i>Candida parapsilosis</i>	8,3±0,47	12±0	11,7±0,47
13	<i>Candida tropicalis</i>	9±0	11,7±0,47	11,7±0,47
14	<i>Candida kefir</i>	12,7±0,47	15±0	15±0
15	<i>Candida glabrata</i>	14±0	18,3±0,47	18,67±0,94
16	<i>Candida lusitaniae</i>	9,7±0,47	13,3±0,47	13±0
Плісняві гриби				
17	<i>Aspergillus niger</i>	9±0	11±0	12±0
18	<i>Mucor pusillus</i>	0	12±0	12,7±0,47
19	<i>Fusarium sporotrichioides</i>	11,3±0,47	14,7±0,47	15,3±0,47

Таблиця 2

**Антагоністична активність *Streptomyces SVP-71* щодо клінічних ізолятів**

Дослідні штами	Кількість штамів	Культуральна рідина		Етанольний екстракт міцелію		Бутанольний екстракт міцелію				
		Діаметр затримки росту	Кількість чутливих штамів		Діаметр затримки росту	Кількість чутливих штамів		Діаметр затримки росту	Кількість чутливих штамів	
			абс.	%		абс.	%		абс.	%
<i>Candida spp.</i>	40	13,2±1,97	40	100	18,12±2,41	40	100	17,8±2,1	40	100



Наявність інгібуючого впливу як культуральної рідини на ріст грибів, так і спиртових екстрактів вказує на ідентичність антимікотичних речовин, що виділяються в бульйонну рідину та перебувають у біомасі бактерій. Відзначимо також, що спиртові екстракти біомаси в усіх дослідах активніше пригнічували ріст дріжджоподібних і пліснявих грибів порівняно з супернатантом культуральної рідини.

#### Висновки

Експериментальні дані дали змогу зробити висновки:

1. Стрептоміцети, що ізольовані з бентонітових глин, проявляють виражені антагоністичні властивості щодо патогенних для людини грибів.

2. Вторинні метаболіти з антифунгальними властивостями накопичуються як у біомасі *Streptomyces SVP-71*, так і в культуральній рідині.

3. Отримані екстракти можуть використовуватися для створення антифунгальних препаратів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Список літератури

1. Atmospheric Dispersal of Bioactive *Streptomyces albidoflavus* Strains Among Terrestrial and Marine Environments / A. Sarmiento-Vizcaino, A.F. Braca, V. Gonzalez et al. // *Microbial Ecology*. – 2016. – Vol. 71(2). – P. 375–86.
2. Rapid and simple method for purification of nucleic acids / R. Boom, C.J. Sol, M.M. Salimans et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 495–503.
3. Cannon R.D. Oral colonization by *Candida albicans* / R.D. Cannon, W.L. Chaffin // *Crit. Rev. Oral Biol.* – 1999. – Vol. 10(3). – P. 359–383.
4. Antifungal activity of volatile organic compounds from *Streptomyces albidoflavus* TD-1 / C. Wang, Z. Wang, X. Qiao et al. // *FEMS Microbiol Lett.* – 2013. – Vol. 341. – P. 45–51.
5. Dharumaduari Dhanasekaran. AN ANTIFUNGAL COMPOUND: 4' PHENYL -1-NAPHTHYL -PHENYL ACETAMIDE FROM *STREPTOMYCES* SP. DPTB16 / Dharumaduari Dhanasekaran, Nooruddin Thajuddin, Annamalai Panneerselvam // *FACTA UNIVERSITATIS Series: Medicine and Biology*. – 2008. – Vol. 15. – №1. – P. 7–12.
6. A new antifungal compound from *Streptomyces exfoliatus* / S.M. El-Sabbagh, H.A. Emará et al. // *Life Science Journal*. – 2013. – Vol. 10(4). – P. 2654–65.
7. Population Genetic Analysis of *Streptomyces albidoflavus* Reveals Habitat Barriers to Homologous Recombination in the Diversification of *Streptomyces* / K. Cheng, X. Rong, A.A. Pinto-Tomas et al. // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2014. – Vol. 81. – № 3. – P. 966–975.
8. Lane D. J. 16S/23S rRNA sequencing, in *Nucleic acid techniques in bacterial systematics* / D. J. Lane ; Editors: E. Stackebrandt, M. Goodfellow. – Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons, 1991. – P. 115–175.
9. Miyadoh S. Research on antibiotic screening in Japan over the last decade: a producing microorganisms approach / S. Miyadoh // *Actinomycetologica*. – 1993. – Vol. 7. – P. 100–106.
10. Jain P.K. Isolation, characterization and antifungal activity of *Streptomyces sampsonii* GS 1322 / P.K. Jain, P.C. Jain // *Indian J. Exp. Biol.* – 2007. – Vol. 45(2). – P. 203–6.
11. Antibiotics produced by *Streptomyces* / R.E. de Lima Procópio, I.R. da Silva, M. K. Martins et al. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 16. – Issue 5. – P. 466–471.
12. Singhi S. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Units / S. Singhi, A. Deep // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2009. – Vol. 76. – P. 1033–1044.
13. Antimycin A18 produced by an endophytic *Streptomyces albidoflavus* isolated from a mangrove plant / L.L. Yan, N.N. Han, Y.Q. Zhang et al. // *J. Antibiot (Tokyo)*. – 2010. – Vol. 63. – P. 259–61.
14. Идентификация и антагонистические свойства почвенного стрептомицета *Streptomyces* sp. 100 / Л.А. Белявская, Т.А. Ефименко, О.В. Ефременкова та ін. // *Мікробіологічний журнал*. – 2016. – Т. 78. – №72. – С. 61–74.
15. Методы экспериментальной микологии / под. ред. В.И. Билай. – К. : Наукова думка, 1982. – 550 с.
16. Ивахнюк Т.В. Характеристика тканевых и культуральных форм *Candida species*, выделенных от новорожденных детей / Т.В. Ивахнюк Н.Н. Каплин // *Проблемы медицинской микологии*. – 2009. – Т. 11. – №3. – С. 34–38.
17. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках : учебник. – 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. – М. : Изд-во МГУ : Наука, 2004. – 528 с.
18. Видовий склад та антибіотикорезистентність мікрофлори у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на позалікарняні опортуністичні інфекції / О.В. Покас, О.І. Поліщук, Л.В. Авдеева, Л.Г. Василенко // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2005. – №3–4. – С. 48–52.
19. Ширококов В.П. Спосіб одержання гелю бентоніту для медичних цілей. Патент №45163 Україна (корисна модель) А 61 К 35/66, А 61 К 35/74. — Заявл. 02.06.2009/ В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // *Бюлетень*. – № 20, 2009 р.
20. Ширококов В.П. Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К. : Верес О.И., 2014. – 464 с.

#### References

1. Sarmiento-Vizcaino, A., Braña, A., González, V., Nava, H., Molina, A., Llera, E., et al. (2016). Atmospheric Dispersal of Bioactive *Streptomyces albidoflavus* Strains Among Terrestrial and Marine Environments. *Microb Ecol*, 71(2), 375–386. doi: 10.1007/s00248-015-0654-z.
2. Boom, R., Sol, C. J., Salimans, M. M., Jansen, C. L., Wertheim-van Dillen, P. M., & van der Noordaa, J. (1990). Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *Clin. Microbiol.*, 28(3), 495–503.
3. Cannon, R., & Chaffin, W. (1999). Oral Colonization By *Candida Albicans*. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 10(3), 359–383. doi: 10.1177/10454411990100030701.
4. Wang, C., Wang, Z., Qiao, X., Li, Z., Li, F., Chen, M., et al. (2013). Antifungal activity of volatile organic compounds from *Streptomyces albidoflavus* TD-1. *FEMS Microbiology Letters*, 341(1), 45–51. doi: 10.1111/1574-6968.12088.
5. Dharumaduari, Dhanasekaran, Nooruddin, Thajuddin, & Annamalai, Panneerselvam (2008). AN ANTIFUNGAL COMPOUND: 4' PHENYL -1-NAPHTHYL -PHENYL ACETAMIDE FROM *STREPTOMYCES* SP. DPTB16. *FACTA UNIVERSITATIS Series: Medicine and Biology*, 15(1), 7–12.
6. El-Sabbagh, S. M., Emará, H. A., Metwally, A. M., & Saba, H. A. (2013). A new antifungal compound from *Streptomyces exfoliatus*. *Life Science Journal*. 10(4), 2654–65.
7. Cheng, K., Rong, X., Pinto-Tomás, A., Fernández-Villalobos, M., Murillo-Cruz, C., & Huang, Y. (2014). Population Genetic Analysis of *Streptomyces albidoflavus* Reveals Habitat Barriers to Homologous Recombination in the Diversification of *Streptomyces*. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(3), 966–975. doi: 10.1128/AEM.02925-14.
8. Lane, D. J. (1991). 16S/23S rRNA sequencing, in *Nucleic acid techniques in bacterial systematics* (Stackebrandt E. and Goodfellow M., Eds), (P. 115–176), Wiley, Chichester.
9. Miyadoh, S. (1993). Research on antibiotic screening in Japan over the last decade: a producing microorganisms approach. *Actinomycetologica*, 7, 100–106. doi: http://doi.org/10.3209/saj.7\_100.
10. Jain, P. K., & Jain, P. C. (2007). Isolation, characterization and antifungal activity of *Streptomyces sampsonii* GS 1322. *Indian J. Exp. Biol*, 45(2), 203–6.



11. de Lima Procópio, R. E., da Silva, I. R., Martins, M. K., Azevedo, J. L., & Araújo, J. M. (2012). Antibiotics produced by *Streptomyces*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 16, 466–471. doi: 10.1016/j.bjid.2012.08.014.
12. Singhi, S., & Deep, A. (2009). Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. *The Indian Journal of Pediatrics*, 76(10), 1033–1044. doi: 10.1007/s12098-009-0219-6.
13. Yan, L., Han, N., Zhang, Y., Yu, L., Chen, J., Wei, Y., et al. (2010). Antimycin A18 produced by an endophytic *Streptomyces albido-flavus* isolated from a mangrove plant. *The Journal of Antibiotics*, 63(5), 259–261. doi:10.1038/ja.2010.21.
14. Belyavskaya, L. A., Efimenko, T. A., Efremenkova, O. V., Kozyrskaya, V. E., Yutinskaya, H. A. (2016). Identifikaciya y antagonistscheskie svoistva pochvennogo streptomiceta *Streptomyces* sp. 100 [Identification and antagonistic properties of the soil streptomycete *Streptomyces* sp. 100]. *Mikrobiologichnyi zhurnal*, 78(72), 61–74. [in Ukrainian].
15. Bilaj, V. I. (1982). *Metody e'ksperimentalnoj mikologii [Methods of Experimental Mycology]*. Kyiv: Naukova dumka. [in Ukrainian].
16. Ivakhnyuk, T. V., & Kaplin, N. N. (2009). Kharakteristika tkanevykh i kul'tural'nykh form *Candida* species, vydelennykh ot novorozhdennykh detej [The characteristic of *Candida* species tissue and cultural forms isolated from newborn children]. *Problemy medicinskoj mikologii*, 11(3), 34–38. [in Russian].
17. Egorov, N. S. (2004). *Osnovy ucheniya ob antibiotikakh [Fundamentals of theory of antibiotics]*. Moscow: MGU: Nauka. [in Russian].
18. Pokas, O. V., Polishchuk, O. I., Avdieieva, L. V., & Vasylenko, L. H., (2005). Vydovyi sklad ta antybiotykozystentnist mikroflory u VIL-infikovanykh osib ta khvorykh na pozalikarniani opurtunistychni infektsii [Spectrum and antibacterial resistance of pathogenic fungi in cases of community-acquired opportunistic infection and in HIV-positiv patients]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 3–4, 48–52. [in Ukrainian].
19. Shyrobokov, V. P., Yankovskiy, D. S., & Dyment, H. S. (patente) (2009) Sposib oderzhannia heliu bentonitu dlia medychnykh tsilei Patent № 45163 Ukrayina (korysna model) A 61 K 35/66, A 61 K 35/74. [A method for producing bentonite gel for medical purposes. Patent №45163 Ukraine (utility model) A 61 K 35/66, A 61 K 35/74]. *Bulleten*, 20. [in Ukrainian].
20. Shyrobokov, V. P., Yankovskij, D. S., & Dyment, H. S. (2014). Mikroby v biogeokhimicheskikh processakh, e'volucii biosfery i sushchestvovanii chelovechestva [The microbes in biogeochemical processes, the evolution of the biosphere and the existence of mankind]. Kyiv: Veres O.I. [in Ukrainian].

#### **Відомості про авторів:**

Широбоков В. П., академік НАН і НАМН України, д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, E-mail: shirobokov-bent@rambler.ru.  
 Понятовський В. А., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, E-mail: vadpon@yandex.ru.

#### **Сведения об авторах:**

Широбоков В. П., академик НАН и НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина, E-mail: shirobokov-bent@rambler.ru.

Понятовский В. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина, E-mail: vadpon@yandex.ru.

#### **Information about authors:**

Shirobokov V. P., MD, PhD, DSci, Professor, Academician of NAN and NAMN of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: shirobokov-bent@rambler.ru.

Poniatovskiy V. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: vadpon@yandex.ru.

Поступила в редакцию 01.11.2016 г.



А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийская

## Современные взгляды на вопросы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, этиология, патогенез, факторы риска.

**Цель работы** – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на этиологию и патогенез болезни Паркинсона (БП).

БП – это хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, преимущественно связанное с дегенерацией дофамин-продуцирующих нейронов головного мозга, проявляющееся двигательными и недвигательными нарушениями и приводящее к стойкой инвалидизации. Несмотря на то, что БП – наиболее изученное заболевание среди всех групп паркинсонизмов, единого мнения о его природе нет и до настоящего времени. Основой патоморфологии БП и нейродегенерации есть нарушение конформации белка  $\alpha$ -синуклеина с накоплением в клетках телец Леви. Появление патологического  $\alpha$ -синуклеина связано с особенностями генотипа, средовыми агентами и внутренними процессами в организме.

В обзоре представлены современные данные об этиологии и патогенетических механизмах развития БП. Акцентируется внимание на роли генетики, влиянии экзогенных агентов и основных факторов в патогенезе заболевания.

**Выводы.** Многие вопросы этиологии и патогенеза БП до сих пор остаются до конца неопределёнными. Патогенетический механизм дегенерации при БП неоднороден: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушения протеолитической функции (убиквитин-протеасомной системы).

Причины, запускающие дегенеративный процесс, разнообразны, могут быть как внешними, так и внутренними, а также взаимодействовать, что в конечной мере и определяет вероятность развития БП.

Патогенез заболевания при спорадических формах БП видимо отличим от заболевания с семейной предрасположенностью, и верификация факторов риска при наличии генов, предрасполагающих к возникновению болезни, имеет ключевое значение для формирования комплекса профилактических мер у лиц с предрасположенностью к болезни. Несмотря на то, что у лиц с семейной предрасположенностью главное значение в инициации процесса имеет генетика, разнообразный клинический сценарий БП у больных с наличием идентичных генетических мутаций свидетельствует о важном значении внешних факторов и их популяционной специфичности, их выделение предоставит основу для разработки действенных профилактических мер и прогностических возможностей. Дальнейшее изучение роли реакций воспаления, эксайтотоксичности и окислительного стресса в патогенезе БП, вероятно, позволит в будущем перейти от симптоматической к патогенетической терапии болезни.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 88–92*

## Сучасні погляди на питання етіології та патогенезу хвороби Паркінсона

А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийська

**Мета роботи** – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на етіологію, патогенез хвороби Паркінсона (ХП).

ХП – це хронічне, невинно прогресуюче захворювання ЦНС, в основному пов'язане з дегенерацією дофамін-продуруючих нейронів головного мозку, що проявляється моторними та немоторними порушеннями й призводить до стійкої інвалідизації. Незважаючи на те, що ХП – найбільш вивчене захворювання серед всіх груп паркінсонізмів, єдиної думки щодо його природи немає дотепер. Основною патоморфологією ХП і нейродегенерації є порушення конформації білка  $\alpha$ -синуклеїну з накопиченням у клітинах тілець Леві. Поява патологічного  $\alpha$ -синуклеїну пов'язана з особливостями генотипу, агентами середовища, внутрішніми процесами в організмі.

В огляді наведені сучасні дані про етіологію та патогенетичні механізми розвитку ХП. Акцентовано увагу на ролі генетики, впливі екзогенних агентів та основних факторів у патогенезі хвороби.

**Висновки.** Багато питань етіології та патогенезу ХП дотепер залишаються до кінця невизначеними. Патогенетичні механізми дегенерації під час ХП неоднорідні: митохондриальна дисфункція, окислювальний стрес, порушення протеолітичної функції (убіквітин-протеасомної системи). Причини, котрі запускають дегенеративний процес, різноманітні, можуть бути як зовнішніми, так і внутрішніми, а також діяти разом, що в основному підсумку і визначає ймовірність розвитку ХП. Патогенез захворювання під час спорадичних форм ХП видимо відрізняється від захворювання з сімейною схильністю, верифікація факторів ризику за наявності генів зі схильністю до виникнення хвороби має ключове значення для формування комплексу профілактичних заходів в осіб зі схильністю до захворювання. Незважаючи на те, що в осіб із сімейною схильністю головне значення в ініціації процесу має генетика, різноманітний клінічний сценарій ХП в осіб із наявністю ідентичних генетичних мутацій свідчить на користь важливої ролі зовнішніх факторів та їхньої популяційної специфічності, їхнє виділення надасть підставу для розроблення ефективних профілактичних заходів і прогностичних можливостей. Подальше вивчення значення реакцій запалення, эксайтотоксичності та окислювального стресу в патогенезі ХП у майбутньому, можливо, надасть змогу перейти від симптоматичної до патогенетичної терапії хвороби.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, етіологія, патогенез, фактори ризику.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 88–92*

## Modern views on etiology and pathogenesis of Parkinson's disease

A. V. Kutsak, N. M. Buchakchyiska

**Aim.** To analyze the specialized scientific literature for data generalization concerning current views on etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD).

PD is a chronic progressive CNS disease, mainly associated with degeneration of brain's dopamine-producing neurons, motor and non-motor violations and resulting in persistent disability. Although the PD is the most studied disease among all parkinsonism disorders, there is





no consensus on its nature until now. The basis of PD pathomorphology and neurological degeneration is a violation of a-synuclein protein with Lewy's bodies accumulation in the cells. The formation of pathological a-synuclein is connected with features of genotype, environmental agents and internal processes in the body.

The review presents the current data about etiological and pathogenic mechanisms of PD development. Special attention is paid to the role of genetics, the influence of exogenous agents and the basic factors in the pathogenesis of the disease.

**Conclusions.** A number of questions of PD etiology and pathogenesis are not quite certain for today. Pathogenetic mechanism of degeneration in PD is heterogeneous: mitochondrial dysfunction, oxidative stress, of proteolytic functions violations (ubiquitin-proteasome system). The reasons which start the degenerative process are varied, and can be both external and internal, as well as their interaction also is possible, which determines the probability of PD development.

Sporadic forms of PD pathogenesis are noticeably different from disease with hereditary predisposition. Verification of risk factors if genes predisposing to the disease development are present has a key role for the complex preventive measures formation in patients with a predisposition to the disease. Despite the fact that genetics has the primary importance in the process initiation for persons with a family history, varied clinical scenario of PD with the presence of identical genetic mutations demonstrates the importance of external factors and their populational specificity. Their identification will provide the basis for the effective preventive and predictive capabilities development. Further study of the role of inflammation, excitotoxicity and oxidative stress in the PD pathogenesis could probably provide an opportunity to change symptomatic therapy of the disease into pathogenetic in the future.

**Key words:** *Parkinson Disease, Etiology, Pathogenesis, Risk Factors.*

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 88–92*

По данным ВОЗ, среди нейродегенеративных заболеваний головного мозга болезнь Паркинсона (БП) по распространённости занимает второе место после болезни Альцгеймера, и по прогнозам в ближайшие 10–15 лет расходы на лечение и реабилитацию неврологических и психических заболеваний выйдут на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

В структуре паркинсонизма БП или идиопатический паркинсонизм занимает до 82 % всех случаев [1] и, соответственно, именно изучению её патогенеза придаётся особое значение.

### Цель работы

Анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на этиологию и патогенез болезни Паркинсона (БП).

Паркинсонизм — это симптомокомплекс, включающий ригидность, олигобрадикинезию, тремор покоя и постуральные нарушения. Клиническими и фундаментальными исследованиями доказано, что причины паркинсонизма полиморфны [2]. В основе развития БП лежит гибель дофаминергических нейронов головного мозга с накоплением в клеточном пространстве агрегатов  $\alpha$ -синуклеина и других характерных белковых комплексов [3]. В 1997 г. S. Prusiner за предложенную им прионную теорию был удостоен Нобелевской премии, а развитие нейродегенеративных заболеваний связывается с нарушением белковой конформации [4]. Морфологическим субстратом гибели нейронов является нарушение конформации определённых белков с дальнейшим их пакетированием в агрегаты, называемые при БП тельцами Леви.

Современные исследования результатов аутопсий пациентов с БП показали, что для этого заболевания характерны дегенерация нейронов латеральной области компактной части чёрной субстанции и наличие телец Леви [5]. Формирование телец Леви и последующая гибель нервных клеток являются маркером БП, однако не её непосредственной причиной. Гипоксия и дефицит энергии приводят к усилению белкового синтеза в клетке, что сопровождается снижением активности убиквитин-протеасомного комплекса, который отслеживает и уничтожает белковые молекулы с нарушенной структурой [6].

В развитии БП существенную роль играет генетический фактор. Так, семейные формы заболевания составляют около 5–10 % случаев. При этом болезнь характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. В настоящее время выявлены 16 генов-кандидатов, полиморфизмы которых ассоциированы с БП [6].

На молекулярном уровне моногенные формы БП являются генетически опосредованной патологией ряда митохондриальных белков, компонентов убиквитин-протеасомного комплекса или белков, замена конформации которых приводит к необратимым изменениям в клетке с формированием нерастворимых включений, что инициирует реакции окислительного стресса и апоптоза [3].

Исследования, проводимые с 1967 г. при участии близнецов, позволили сделать заключение о том, что, несмотря на значительный вклад генетики в происхождение БП, основной причиной её возникновения является не генетическая, а сочетанная с другими факторами [7]. Кроме того, продолжается активный поиск факторов риска при наличии предрасполагающих мутаций, которые приводят к развитию заболевания, но, вероятно, по разным звеньям патогенеза.

В числе таких факторов риска, установленных в ряде популяций мира, можно назвать полиморфизм Val66Met гена мозгового фактора роста (*BDNF*) (Rarakasis et al., Греция), гены *NAT2* и *UCHL1*, взаимодействие которых влияет на возраст манифестации заболевания (Gobel et al., ФРГ), а также ген 2A рецептора серотонина, ассоциированный с развитием импульсивно-компульсивных расстройств на фоне дофаминергической терапии болезни Паркинсона (Lee et al., Южная Корея) [8].

Также были проведены многочисленные эпидемиологические исследования для выяснения влияния факторов окружающей среды на развитие БП. Наибольшее значение придаётся подверженности населения потенциальным нейротоксинам [9], ингибиторам дыхательной цепи митохондрий (пестициды, гербициды) и ингибиторам протеасомного комплекса [10], также есть данные о повышении риска возникновения БП при контактах с тяжёлыми металлами [11].

Ряд исследователей в экспериментах *in vitro* показали, что пестициды способны вызывать конформационные изменения



молекулы  $\alpha$ -синуклеина и ускорять формирование патологических включений в нейронах [5]. В экспериментах на грызунах с помощью хронического системного введения пестицидов удалось воспроизвести клинические характеристики БП.

Кроме этого, в качестве факторов окружающей среды можно рассматривать влияние инфекционных агентов (вирусов и бактерий) [12].

Ряд экспериментальных исследований показали, что внутримозговое введение липосахаридов (который входит в строение оболочки бактерий) у грызунов может вызвать дегенерацию дофаминергических нейронов чёрной субстанции [13].

При заражении крыс вирусом японского энцефалита развивались симптомы, похожие на симптомы БП, что использовалось для моделирования БП на лабораторных животных. Вирус гриппа А поражает в головном мозге в том числе и чёрную субстанцию [14]. Вирус гриппа H5N1 может приводить к нейровоспалению и нейродегенерации в ЦНС; а в областях, поражённых данным вирусом, обнаруживались агрегаты  $\alpha$ -синуклеина и активированные микроглиальные клетки [15]. В качестве индуцирующего БП агента активно рассматривается и вирус простого герпеса, который может распространяться по волокнам обонятельных нервов [16].

Согласно гипотезе С. W. Olanow, «прионный» белок в виде  $\beta$ -формы  $\alpha$ -синуклеина в головном мозге перестраивает синтезированные полипептидные цепи по своей структуре, вызывая гибель клеток [17].

Существует гипотеза, что патологический процесс при БП начинается с обонятельного тракта, аномальная складчатая  $\beta$ -форма  $\alpha$ -синуклеина образуется в эпителии обонятельных луковиц под влиянием внешних факторов (вируса герпеса и других), а затем трансневроно распространяется на соседние структуры головного мозга, имеющие связь с обонятельными луковицами [18].

Стадийность распространения патологического процесса с постепенным вовлечением образований ствола, лимбической системы и коры подтверждается гипотезой Н. Braak (2003) [19]. Согласно ей, нейродегенеративный процесс при БП последовательно проходит 6 стадий – от обонятельной луковицы и прилегающей части переднего обонятельного ядра, дорсального моторного ядра блуждающего нерва до первичных моторных и сенсорных зон коры.

В 2007 г. Hawkes & Braak предложили гипотезу «двойного удара» в генезе БП. Предполагается, что возможно проникновение экзогенного агента в нервную систему двумя путями: назальным (минуя кровяное русло), с дальнейшим антероградным распространением в височную долю посредством связей с обонятельными структурами или через кровь, из которой агент проникает в головной мозг, пройдя гематоэнцефалический барьер.

Наличие пути экзогенного агента через кровяное русло даёт ответ на вопросы, почему у некоторых пациентов с БП отмечается дегенерация нейронов, иннервирующих сердце [20], слюнные железы, желудочно-кишечный тракт, надпочечники и ряд других периферических органов [21]. Согласно этой гипотезе, в начале пути через кровяное русло экзогенный агент имеет алиментарный путь попадания в организм в результате слатывания назального секрета и

попадания его в гастроинтестинальный тракт с последующим проникновением в подслизистый слой кишечника с вовлечением в процесс парасимпатических нейронов мейсснерова и ауэрбахова сплетений и дальнейшей ретроградной передачей по волокнам блуждающего нерва к его дорсальному ядру и другим структурам ствола мозга [21].

Независимо от пути экзогенного агента в ЦНС, исход – дегенерация нейронов экстрапирамидной нервной системы.

Период до поражения чёрной субстанции с развитием характерных двигательных расстройств может быть достаточно длительным (до 10 лет). Но даже на этом этапе уже возможно появление первых (неспецифических) проявлений БП: нарушений обоняния, сна, депрессий, запоров, апатии, утомляемости, тревоги, болей, специфических изменений при транскраниальной сонографии в виде гиперэхогенности чёрной субстанции, снижения захвата дофамина стриатумом при позитронно-эмиссионной томографии [22].

Дегенеративные изменения и гибель клеток головного мозга реализуются путём аномального накопления белка  $\alpha$ -синуклеина, окислительным стрессом, эксайтотоксичностью, воспалительным процессом.

Воспалительный процесс в ЦНС при БП вовлекает микроглию, астроциты и нейромедиаторы. Причём клетки микроглии играют основную роль в воспалительной реакции. Фагоцитарная активность микроглии в норме способствует деградации патологических протеинов, накапливающихся в мозге при БП, также микроглия обеспечивает мозг нейротрофическими факторами, защищая от нейрональной гибели [23].

Активация микроглии при воспалении с высоким уровнем цитокинов и протеаз подавляет её фагоцитарную активность и, возможно, играет существенную роль в возникновении и дальнейшем развитии БП [24]. То есть этиологический фактор реализует как прямое повреждение клеток, так и опосредованную активацию микроглии. Повреждённый нейрон выделяет  $\alpha$ -синуклеин и дофамин. Дофамин вне клетки и  $\alpha$ -синуклеин являются внутренними факторами стимуляции микроглии [25]. Активированная микроглия начинает продукцию нейротоксических факторов (провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода), запуская замкнутый круг дегенерации клеток ЦНС.

Общий фактор всех дегенеративных заболеваний головного и спинного мозга – снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза: эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам кальция [26].

Внешняя активация апоптоза осуществляется в основном в результате развития эксайтотоксичности. Основа этого феномена – нарушение проницаемости ионотропных рецепторов, регулирующих содержание калия, натрия, хлора и кальция во вне- и внутриклеточном пространстве в результате воздействия возбуждающих нейротрансмиттеров – аминокислот аспартата и глутамата [27].

Результатом активации ионотропных рецепторов (как правило, NMDA-рецепторов) есть высокий градиент поступления кальция внутрь клетки с последующей стимуляцией протеаз и разрушением клеточных структур. Это сопровождается также активацией перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса [28].



В патогенезе БП важную роль играет нарушение дыхательной функции митохондрий за счёт блокирования митохондриального комплекса I. Результатом этого становится снижение содержания в клетках АТФ и последующее уменьшение образования глутатиона – универсального антиоксиданта ЦНС [29].

Следующим этапом патогенеза является окислительный стресс, связанный с накоплением свободных радикалов. В условиях окислительного стресса происходит активация NMDA-рецепторов, приводящая к повышенному входу кальция внутрь клетки и дальнейшему развитию апоптоза; некоторые авторы считают также, что окислительный стресс может дополнительно вызывать экспрессию гена p53 с последующей стимуляцией дегенерации нервных клеток [30].

### Выводы

1. Многие вопросы этиологии и патогенеза БП до сих пор остаются до конца неопределёнными.

2. Патогенез заболевания при спорадических формах БП видимо отличим от заболевания с семейной предрасположенностью, и верификация факторов риска при наличии генов, предрасполагающих к возникновению болезни, позволит сформулировать комплекс профилактических мер у лиц с предрасположенностью к болезни.

3. Разнообразный клинический сценарий БП у лиц с семейной предрасположенностью и наличием идентичных генетических мутаций свидетельствует в пользу ключевой роли внешних факторов и их популяционной специфичности, их верификация позволит разработать действенные профилактические мероприятия и прогнозировать течение болезни.

4. Дальнейшее изучение роли реакций воспаления, эксцитотоксичности и окислительного стресса в патогенезе болезни, возможно, в будущем позволит перейти от симптоматической к патогенетической терапии БП.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### Список литературы

- Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence / K. Wirdefeldt, H.O. Adami, P. Cole, et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26. – Suppl. 1. – S1–58.
- The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: the VADO study / A. Antonini, C. Vitale, P. Barone et al. // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2012. – Vol. 18. – P. 775–780.
- Lesage S. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors / S. Lesage, A. Brice // *Human Molecular Genetics.* – 2009. – Vol. 18. – P. 48–59.
- Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions / S.B. Prusiner // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1516–1526.
- Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a casecontrol study / L. Brighina, R. Frigerio, N.K. Schneider, et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – №16. – P. 1461–1469.
- Lin M.K. Genetics and genomics of Parkinson's disease / M.K. Lin, M.J. Farrer // *Genome Med.* – 2014. – Vol. 6(6). – P. 48.
- Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Schutz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *Eur J Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4904–4911.
- Илариошкин С.Н. Обзор материалов 15-го Международного конгресса по болезни Паркинсона / С.Н. Илариошкин. – Торонто (Канада), 2011.
- Di Monte D.A. The environment and Parkinson's disease: is thenigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? / D.A. Di Monte // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2(9). – P. 531–8.
- Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians / S. Punia, M. Das, M. Behari, et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2011. – Vol. 21. – №12. – P. 790–797.
- Defebvre L. Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice / L. Defebvre // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2010. – Vol. 166(10). – P. 764–9.
- CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease / G. Fang, K. Wirdefeldt, A. Jaks, et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41(4). – P. 1042–9.
- Dutta G. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery / G. Dutta, P. Zhang, B. Liu // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 22(5). – P. 453–64.
- The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus / M. Takahashi, M. Yamada, T. Yamada, et al. // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181(6). – P. 2161–9.
- Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration / H. Jang, D. Boltz, K. Sturm-Ramirez, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106(33). – P. 14063–8.
- Olfactory transmission of neurotropic viruses / I. Mori, Y. Nishiyama, T. Yokochi, Y. Kimura // *J. Neurovirl.* – 2005. – Vol. 11(2). – P. 129–37.
- Olanow C.W. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones / C.W. Olanow, K. McNaught // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1056–71.
- Lerner A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson Disease revisited / A. Lerner, A. Bagic // *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1076–1084.
- Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rub et al. // *Cell Tissue Res.* – 2004. – Vol. 318. – P. 121–34.
- Goldstein D.S. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease / D.S. Goldstein, C. Holmes, S.-T. Li // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 338–47.
- Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology / H. Braak, R.A. de Vos, J. Bohl, K. Del Tredici // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 396. – P. 67–72.
- Слободин Т.Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона / Т.Н. Слободин // *НЕЙРОNEWS.* – 2011. – №7(34). – С. 22–27.
- Hanisch U.K. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain / U.K. Hanisch, H. Kettenman // *Nature Neurosci.* – 2007. – Vol. 10(11). – P. 1387–1394.
- Reactive microgliosis: extracellular micro-calpain and microglia-mediated dopaminergic neurotoxicity / S. Levesque, B. Wilson, V. Gregoria, et al. // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – Pt 3. – P. 808–21.
- Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / W. Zhang, T. Wang, Z. Pei, et al. // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19(6). – P. 533–42.
- Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4904–11.
- Shapira A.H. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease / A.H. Shapira, P. Jenner // *J. Mov. Disorders.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 1049–55.
- Oxidative stress in Parkinson's disease* / P. Jenner, Hunot, Olanow et al. // *Annals of neurology.* – 2003. – Vol. 53. – №3. – P. S26–S38.
- Schapira A.H.V. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease* / A.H.V. Schapira // *J. The Lancet Neurology.* – 2008. – Vol. 7. – P. 97–109.
- Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева и др. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.



## References

- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.*, 26(1), 1–58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- Antonini, A., Vitale, C., Barone, P., Cilia, R., Righini, A., Bonuccelli, U., et al. (2012) The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: the VADO study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(6), 775–780. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.017.
- Lesage, S., & Brice, A. (2009) Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, 18(R1), 48–59. doi: 10.1093/hmg/ddp012.
- Prusiner, S. B. (2001) Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions. *N Engl J Med.*, 344, 1516–1526. doi: 10.1056/NEJM200105173442006.
- Brighina, L., Frigerio, R., Schneider, N. K., Lesnick, T. G., de Andrade, M., Cunningham, J. M., et al. (2008) Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, 70(16), 1461–1469. doi: 10.1212/01.wnl.0000304049.31377.f2.
- Lin, M. K., & Farrer, M. J. (2014) Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.*, 6(6), 48. doi: 10.1186/gm566.
- Schutz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000) Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.*, 267, 4904–4911. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x.
- Ilarioshkin, S. N. (2011) *Obzor materialov 15-go Mezhduarodnogo kongressa po bolezni Parkinsona [Review Proceedings of the 15th International Congress of Parkinson's Disease]*. Toronto (Canada).
- Di Monte, D. A. (2003) The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol.*, 2(9), 531–8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00501-5.
- Punia, S., Das, M., Behari, M., Dihana, M., Govindappa, S. T., Muthane, U., et al. (2011) Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians. *Pharmacogenet. Genomics*, 21(12), 790–797. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834bcd74.
- Defebvre, L. (2010) Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice. *Rev. Neurol. (Paris)*, 166(10), 764–9. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.014.
- Fang, G., Wirdefeldt, K., Jacks, A., Kamel, F., Ye, W., & Chen, H. (2012) CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.*, 41(4), 1042–9. doi: 10.1093/ije/dys052.
- Dutta, G., Zhang, P., & Liu, B. (2008) The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 22(5), 453–64. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x.
- Takahashi, M., Yamada, M., Yamada, T., Nakajima, K., Yamamoto, T., & Okada, H. (1995) The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J. Exp. Med.*, 181(6), 2161–9.
- Jang, H., Boltz, D., Sturm-Ramirez, K., Shepherd, K. R., Jiao, Y., Webster, R., & Smeyne, R. J. (2009) Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106(33), 14063–8. doi: 10.1073/pnas.0900096106.
- Mori, I., Nishiyama, Y., Yokochi, T., & Kimura, Y. (2005) Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J. Neuroviral.*, 11(2), 129–37. doi: 10.1080/13550280590922793.
- Olanow, C. W., & McNaught, K. (2011) Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov. Disord.*, 26(6), 1056–71. doi: 10.1002/mds.23767.
- Lerner, A., & Bagic, A. (2008) Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson. *Mov Disord.* 23(8), 1076–1084. doi: 10.1002/mds.22066.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.*, 318(1), 121–34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9.
- Goldstein, D. S., Holmes, C., Li, S. T., Bruce, S., Metman, L. V., & Cannon, R. O. (2000) Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann. Intern. Med.*, 133(5), 338–47.
- Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006) Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.*, 396(1), 67–72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012.
- Slobodin, T. N. (2011) *Sovremennyye predstavleniya o patogeneze bolezni Parkinsona [Current views on the pathogenesis of Parkinson's disease]*. *J. NEJRONES*, 7(34), 22–27. [in Ukrainian].
- Hanisch, U. K., & Kettenmann, H. (2007) Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neurosci.*, 10(11), 1387–1394. doi: 10.1038/nn1997.
- Levesque, S., Wilson, B., Gregoria, V., Thorpe, L. B., Dallas, S., Polikov, V. S., et al. (2010) Reactive microgliosis: extracellular micro-calpain and microglia-mediated dopaminergic neurotoxicity. *J. Brain.*, 133, 808–21. doi: 10.1093/brain/awp333.
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., et al. (2005) Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J.*, 6, 533–42. doi: 10.1096/fj.04-2751com.
- Schulz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000) Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* 267(16), 4904–11. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x.
- Shapira, A. H., & Jenner, P. (2011) Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Mov. Disorders*, 6, 1049–55. doi: 10.1002/mds.23732.
- Jenner, P. (2003) *Oxidative stress in Parkinson's disease*. *J. Annals of neurology*, 53(3), 26–38. doi: 10.1002/ana.10483.
- Shapira, A. H. V. (2008) *Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. *J. The Lancet Neurology*, 1, 97–109. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70327-7.
- Kryzhanovskij, G. N., Karaban, I. N., Magaeva, S. V., Kucheryanu, V. G., & Karaban, N. V. (2002) *Bolezn' Parkinsona (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika) [Parkinson's Disease (etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention)]*. Moscow: Medicina. [in Russian].

## Сведения об авторах:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: avk-zp@mail.ru.

Бучакчийская Н. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

## Відомості про авторів:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: avk-zp@mail.ru.

Бучакчийська Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

## Information about authors:

Kutsak A. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, State Institution: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", E-mail: avk-zp@mail.ru.

Buchakchyska N. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, State Institution: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Поступила в редакцию 01.11.2016 г.



*O. V. Ponomarenko, V. I. Pertsov*

## Optimized approach to surgical treatment of wound surfaces

*Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

**Key words:** *Wound, Ulcer, Plastic Surgery, Surgical Flaps.*

Treatment of traumatic defects and chronic venous ulcers is one of the persistent problems of medical science.

**Objective.** To improve outcomes of patients with wounds, traumatic, functional and aesthetic defects by developing a comprehensive program of surgery to restore form and functions of the body.

**Materials and methods.** We have operated on 179 patients with wound defects of various etiology in the clinic. Depending on the cause of wound defect, the patients were divided into groups: trophic ulcers of vascular etiology – 75 patients, post-traumatic (mechanical) wound defects – 42 patients, postischemic wound defects (compartment syndrome) – 12 patients, neurotrophic ulcers – 15 patients, consequences of purulent – inflammatory diseases – 35 patients. We consider the ultrasound duplex scanning with color mapping as the primary diagnostic criterion in choosing patients' treatment tactics.

**Results.** In the patients' group with trophic ulcers of vascular etiology the first stage of treatment was sanation of trophic defect with the mandatory appointment of specific antibacterial therapy, in 58 patients autodermoplasty with the split, perforated flap was performed, in 4 patients it was carried out with single-step alofibroblasts' transplantation, 17 patients were performed transplantation of full layer skin grafts. In patients with wounds after injury cellulocutaneous and musculocutaneous flaps on the vascular pedicle, plasty with local tissues and split seed grafting autodermoplasty were used. In compartment syndrome secondary sutures were imposed and autodermoplasty with split seed grafting was performed. In neurotrophic ulcers of vertebral localization and in the greater trochanters' area plasty with one or two V – like musculocutaneous rotation flaps, cellulocutaneous double lobe pedicle flap was used. In patients with consequences of purulent – inflammatory complications autodermoplasty with split seed grafting and rotation cellulocutaneous flaps on the axial blood supply were performed.

**Conclusion.** The choice of surgical treatment in patients with wound defects of trunk and extremities is determined by anatomic functional and hemodynamic features of the damaged area and the results of surgical correction of wound surfaces depend on a technically perfect surgery and adequate antibacterial therapy.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 93–96*

## Оптимізований підхід до хірургічного лікування ранових поверхонь

*O. V. Пономаренко, В. І. Перцов*

Лікування ранових дефектів і хронічних трофічних виразок залишається однією з постійних проблем медичної науки.

**Мета роботи** – поліпшити результати лікування хворих із ранами, рановими, функціональними та естетичними дефектами шляхом розробки комплексної програми хірургічного лікування для відновлення форми та функції частин тіла.

**Матеріали та методи.** У клініці були прооперовані 179 пацієнтів із рановими дефектами різноманітної етіології. Залежно від причини виникнення ранового дефекту пацієнтів поділили на групи: трофічні виразки судинної етіології – 75 хворих, посттравматичні (механічні) ранові дефекти – 42, постішемичні ранові дефекти (компаратмент синдром) – 12, нейротрофічні виразки – 15, наслідки гнійно-запальних захворювань – 35 осіб. Провідним діагностичним критерієм у виборі тактики ведення пацієнтів вважаємо ультразвукове дуплексне сканування з кольоровим картуванням.

**Результати.** У групі хворих із трофічними виразками судинної етіології першим етапом лікування була санація трофічного дефекту з обов'язковим призначенням специфічної антибактеріальної терапії, у 58 хворих здійснена аутодермопластика розщепленим, перфорованим клаптом, з одномоментною трансплантацією алофіброblastів у 4 хворих, 17 особам виконали пересадку повношарових шкірних клаптів. У хворих із ранами після травми використовували шкірно-жирові та шкірно-м'язові клапті на судинній ніжці, пластику місцевими тканинами та аутодермопластику розщепленим шкіряним клаптом. При компартмент синдромі накладали вторинні шви та виконували аутодермопластику розщепленим шкіряним клаптом. При нейротрофічних виразках хребцевої локалізації та в ділянці великих вертелів використовували пластику одним чи двома V-подібними шкірно-м'язовими ротаційними клаптями, шкірно-жировим дводольним клаптом на ніжці. У хворих із наслідками гнійно-запальних ускладнень виконували аутодермопластику розщепленим шкіряним клаптом і ротаційні шкірно-жирові клапті на осьовому кровопостачанні.

**Висновки.** Вибір хірургічної тактики у хворих із рановими дефектами тулуба та кінцівок визначається анатомо-функціональними та гемодинамічними особливостями ділянки пошкодження, а результати хірургічної корекції ранових поверхонь залежать від технічно досконалого оперативного втручання та адекватної антибактеріальної терапії.

**Ключові слова:** *рани, виразка, пластична хірургія, хірургічні клапті.*

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 93–96*

## Оптимизированный подход к хирургическому лечению раневых поверхностей

*Е. В. Пономаренко, В. И. Перцов*

Лечение раневых дефектов и хронических трофических язв остаётся одной из постоянных проблем медицинской науки.

**Цель работы** – улучшить результаты лечения больных с ранами, раневыми, функциональными и эстетическими дефектами путём разработки комплексной программы хирургического лечения для восстановления формы и функции частей тела.

**Материалы и методы.** В клинике было прооперировано 179 пациентов с раневыми дефектами различной этиологии. В зависимости от причины возникновения раневого дефекта пациентов разделили на группы: трофические язвы сосудистой этиологии – 75 больных, посттравматические (механические) раневые дефекты – 42 пострадавших, постішемические раневые дефекты (компаратмент синдром) – 12 больных, нейротрофические язвы – 15, последствия гнійно-воспалительных заболеваний – 35 пациентов. Ведущим диагностическим критерием в выборе тактики ведения пациентов считаем ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным картированием.



**Результаты.** В группе больных с трофическими язвами сосудистой этиологии первым этапом лечения была санация трофического дефекта с обязательным назначением специфической антибактериальной терапии, у 58 проведена аутодермопластика расщеплённым перфорированным лоскутом с одномоментной трансплантацией аллофибробластов у 4 больных, 17 пациентам выполнена пересадка полнослойных лоскутов. У больных с ранами после травмы использовали кожно-жировые и кожно-мышечные лоскуты на сосудистой ножке, пластику местными тканями и аутодермопластику расщеплённым кожным трансплантатом. При компартмент синдроме накладывали вторичные швы и выполняли аутодермопластику расщеплённым кожным трансплантатом. При нейротрофических язвенных дефектах позвоночной локализации и в области больших вертелов использовали пластику одним или двумя V-образными кожно-мышечными ротационными лоскутами, кожно-жировым двудольным лоскутом на ножке. У больных с последствиями гнойно-воспалительных осложнений выполняли аутодермопластику расщеплённым кожным трансплантатом и ротационные кожно-жировые лоскуты на осевом кровоснабжении.

**Выводы.** Выбор хирургической тактики у больных с раневыми дефектами туловища и конечностей определяется анатомо-функциональными и гемодинамическими особенностями участка повреждения, а результаты хирургической коррекции раневых поверхностей зависят от технически совершенного оперативного вмешательства и адекватной антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** раны, язва, пластическая хирургия, хирургические лоскуты.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 93–96*

**T**reatment of wound defects and chronic trophic ulcers is one of the persistent problems of medical science. According to the literature sources among the surgical diseases the percentage of this category of patients reaches 15–25% [1,2,4].

Mechanical damage of skin integuments with the formation of large wound defects in severe trauma is often accompanied by significant blood loss, shock, followed by the possibility of skin flaps' necrosis, development of wound infection. In the process mortality from injuries has grown by 32.7% for the last 10 years [3].

The main factors of trophic ulcers is a disturbance of venous outflow in the lower limbs due to the growing progressively worse of chronic venous or chronic lymph-venous insufficiency. Less commonly, ulcers of other genesis occur against the background of arterial disease, vasculitis, hypertensive (Martorell syndrome), diabetic, neurotrophic (including decubital) ones [4].

Thus, despite the numerous means of conservative therapy and surgical treatment methods that have been broadly dealt with in many prominent publications, the problem of treatment wound defects with different etiology still remains. However, the recent success of developments in the medical-biological sciences give every reason to the formation of new approaches concerning the treatment of many diseases, including wound defects and trophic ulcers.

### Objective

To improve patients' outcomes with wounds, traumatic, functional and aesthetic defects by developing a comprehensive program of surgery to restore the form and functions of body parts.

### Materials and methods

We have operated on 179 patients with wound defects of various etiology in the clinic. Of them there were 88 men (49.2%), 91 women (50.8%). The patients' age ranged from 17 to 72 years.

Depending on the cause of wound defect, the patients were divided into groups:

1. Trophic ulcers of vascular etiology – 75 patients (41.9%).
2. Post-traumatic (mechanical) wound defects – 42 patients (23.5%).
3. Postischemic wound defects (compartment syndrome) – 12 patients (6.7%).

4. Neurotrophic ulcers – 15 patients (8.4%).

5. Aftereffects of purulent-inflammatory diseases – 35 patients (19.5%).

All the patients were examined either in the outpatient procedure or in the hospital on the protocols developed according to the nosology of the disease. To the standard methods of diagnosis were attributed the following ones: general clinical investigation, angiologic, neurologic study, clinical-laboratory diagnostics, microbiological monitoring, histological studies electroneuromyography, ultrasound scanning and Dopplerography, angiography, grade scales, photographic documentation.

We consider ultrasonic duplex scanning with color mapping as the leading diagnostic criterion in choosing the therapeutic approach of patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs [5]. The study was performed on the apparatus "Vivid 3 Expert" firm "General Electric" (USA), using the linear sensor with a frequency range of 3.5–5 MHz (for the study of patients with overweight and with considerable edema of the lower limbs). The research objectives included the confirmation of the venous patency for the whole length, identifying functional insufficiency of venous valves, getting the characteristics of vessel lumen and its wall, determining pathological vein – venous refluxes.

In addition, the method of ultrasonic duplex scanning is used by us for the study of regional hemodynamics in the area of wound defect and in the donor area of the future complex vascular pedicle flap on, namely marking musculocutaneous flap. Under the sensor control the length and the width of the pedicle and the flap and its direction is determined. Also the characteristics of the artery – its inner diameter, linear blood flow velocity, the presence of collateral branches, anastomoses and perforants is evaluated, which is especially important for the transplanting of complex grafts using sophisticated microsurgical techniques.

In patients with concomitant diabetes mellitus for the study of peripheral arterial blood flow dopplerography research and reovasography were used.

The development of aesthetic medicine and experience of literature allowed to use the technique of mesotherapy and redermalization in modern surgery too that is in the treatment of long-term existing trophic ulcers. Our clinic has developed and patented the original technique of using unstructured hyaluronic



acid for the treatment of trophic ulcers in the lower extremity with vascular etiology.

Currently histological and cytometric studies are conducted that will scientifically substantiate the choice of surgery method, depending on the functional possibilities of damaged area, “aging” of tissue and regional hemodynamics.

### Results

In the group of patients with trophic ulcers of vascular etiology the first stage of treatment was sanation of trophic defect with the mandatory appointment of specific antibiotic therapy. In patients (69 patients) with decompensated forms of chronic venous or lymph-venous insufficiency of the lower limbs corrective surgery was performed on the superficial venous system with the appointment of phlebotonics and elastic compression hosiery. In chronic arterial circulatory insufficiency of the lower limbs III–IV degree (3 patients) restorative surgery was performed (if peripheral blood flow was present) or intervention aimed to improve the collateral circulation. Three patients with diabetic foot mixed form were prescribed the standard course of angioprotective therapy in conjunction with the methodology of redermalization. Simultaneously with the second phase all the patients were performed ulcer closure with skin flaps. Depending on the size of the trophic defect and the status of blood flow in 58 patients autodermoplasty with the split, perforated flap with single-step alofibroblasts’ transplantation was carried out in 4 patients, 17 patients were performed transplantation of skin grafts. In 4 cases trophic ulcer relapse was marked in the period from 1.5 to 9 months, the repeated surgical intervention was performed.

In mechanical trauma (42 patients) the choice of surgical policy depended on the anatomic functional and hemodynamic features of damaged areas. Thus, in 3 cases in the presence of a wound defect on the heel cellulo-cutaneous flap was used in the axial blood supply. In 1 case of traumatic amputation of the upper limb at the level of shoulder joint, to form functional prosthetic stump musculocutaneous flap of a broad back muscle on the vascular pedicle was used. Patients were discharged on 10–14 days with a positive result. In 11 patients plasty with local tissues also with a satisfactory result was used. 27 patients with minor surface wound defects and active granulation were performed autodermoplasty with a split seed grafting.

In all the cases of compartment syndrome (12 cases) patients with post ischemic wound defects were presented, in whom the method of fasciotomy had not been used correctly. The first stage was wound defect debridement and necrectomy of deadened areas was performed, then the second stage in 4 cases was mobilization of wound edges and the secondary sutures imposing, in 8 cases autodermoplasty was performed with a split seed grafting. In all cases positive results were achieved.

In neurotrophic ulcers (3 patients) with damage to peripheral

nerve trunks electroneuromyographic studies were compulsory conducted and neurosurgeon’s examination with the appointment of a special treatment. In 2 cases, in trophic ulcers of the lower limbs autodermoplasty was performed with a split seed grafting, in 1 case of wound defect on the forearm plasty was performed with a rotation cellulo-cutaneous flap in the axial blood supply. In 12 patients decubital trophic defects III–IV degree were diagnosed in the area of the vertebra (8 cases) and the area of greater trochanter of the femur (7 cases). In 3 patients 2 localizations occurred simultaneously, 2 patients – 3 localizations. In vertebral localization of neurotrophic ulcers in 2 cases plasty with one or two V-like musculocutaneous rotation flaps was used and in 8 cases – plasty with cellulocutaneous double lobe pedicle flap (Esser, 1918; Zimany, 1953) in 5 patients with neurotrophic ulcers in the area of greater trochanter plasty with rotation cellulocutaneous double lobe pedicle flap was performed. The surgical intervention was necessarily preceded by preparation. It included a rational antibacterial therapy in consideration of inoculated flora sensitivity, restoring of electrolyte, water and protein balance.

In all the cases primary healing of wound defects was observed. No cases of rejection, marginal flaps’ necrosis were found. In 3 cases, it was noticed the emergence of small size subflap seroma, which was successfully eliminated. In the long-term period neurotrophic ulcer recurrence is not observed.

Of the 35 cases of the consequences of purulent-inflammatory complications there were 19 patients with wound defects after phlegmonous forms of erysipelas, 7 patients with wound defects after abscesses and 8 patients after soft tissue of trunk and extremities’ phlegmons. Most of the patients were hospitalized into in-patient specialized hospital with granulating wound defects. In 31 cases autodermoplasty was performed with a split seed grafting, at large scale defects – with a perforated one. In 4 cases rotation cellulocutaneous flap in axial blood supply was used. In one case in the early postoperative period flap necrosis occurred, followed by necrectomy and re-plasty with a split seed grafting.

### Conclusions

1. The choice of surgical treatment in patients with wound defects of trunk and extremities is determined by anatomic functional and hemodynamic features of the damaged area.

2. We consider ultrasonic duplex scanning as the most effective method of diagnosis, which allows not only differential approach to the choice of surgical correction, as well as to explore the donor’s area of the future complex flap on the vascular pedicle.

3. The results of surgical correction of wound surfaces depend on a technically perfect surgery and adequate antibacterial therapy.

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

### References

- Pertsov, V. I., Ponomarenko, E. V., Telushko, J. V., Sekh, A. V., Grigoryeva, M. J., & Mirniy, S. P. (2008) *Diagnostika y lechenie khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostej* [Diagnostics and treatment of chronic venous failure of the bottom extremities]. *Zaporozhye medical journal*, 2, 96–99. [in Ukrainian].
- Hrin, V. K., Popandopulo, A. H., Shtutin, O. A., Fistal, E. Ya, & Miminoshvili, A. I. (2009) *Klitynno-tkanyynni tekhnolohii u likuvanni khronichnykh vyrzkovo-ranovykh defektiv nyzhnikh kintsivok* [Cellular-fabric technology in the treatment of chronic ulcer-traumatic lower limbs’ defects]. Donetsk. [in Ukrainian].
- Sekela, T. Ya. (2010). *Patohenetychni osoblyvosti perebihu tyazhkoi travmy v poiednanni z mekhanichnym poshkodzhenniam*



- shkiry ta pry zastosuvanni ksenodermoplastyky* (Avtoref. dis ... kand. med. nauk). [Pathogenetic peculiarities of severe injuries in conjunction with mechanical damage of the skin and in the application of xenodermoplasty]. (Extended abstract of candidate's thesis). Ternopil. [in Ukrainian].
4. Chernukha, L. M. Nikul'nikov, P. I., Guch, A. A., & Vlajkov, G. G. (2010). *Venoznye troficheskie yazy. Vozmozhnosti lecheniya*. [Venous trophic ulcers. Opportunity of treatment]. *Klinichna khirurgiia*, 11–12, 56. [in Ukrainian].
5. Guch, A. A., Dynnik, O. B., Sukharev, I. I., et al. (2000) *E'tyudy sovremennoj ul'trazvukovoj diagnostiki. Vyp. 1. Issledovanie bryushnoj aorty, sosudov taza i nizhnikh konechnostej. Novye tekhnologii v ul'trazvuke*. [Essays of Modern ultrasonic diagnostics. Vol. 1. Study the abdominal aorta, vessels of the pelvis and Lower extremities. New technologies in ultrasound]. Kyiv: Ukmed. [in Ukrainian].

**Information about the authors:**

Ponomarenko E. V., assistant professor, Department medicine of catastrophe, military medicine, anesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, manager of regional center of thermal injuries and plastic surgery, Ukraine, E-mail: alena.ponomarenko@gmail.com.

Pertsov V. I., doctor of medical sciences, professor, head of the department of disaster medicine, military medicine, anesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Пономаренко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, зав. обласного центру термічної травми та пластичної хірургії, Україна, E-mail: alena.ponomarenko@gmail.com.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Пономаренко Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. областным центром термической травмы и пластической хирургии, Украина, E-mail: alena.ponomarenko@gmail.com.

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 27.10.2016 г.





V. M. Odyntsova

## Synthesis, physical and chemical properties of 5-(adamantane-1-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Key words:** 1,2,4-triazole, Chemical Synthesis, Chemical Properties.

Implementation of new highly efficient drugs in medical practice is one of the most urgent problems of modern pharmaceutical industry. Scientific achievements of heterocyclic compounds' chemistry clearly show that 1,2,4-triazole system is promising object of such research. It should be also noted that compounds, with adamantane "core" deserve special attention.

The **aim of our work** was to synthesize new derivatives of 5-(adamantan-1-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols, and to investigate their physical and chemical properties.

**Materials and methods.** Chemical names of compounds are given in accordance with IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC recommendations (1993). Study of physical-chemical properties of obtained compounds was carried out in accordance with methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting point was determined on the automatic device for determining the melting temperature Stanford Research Systems OptiMelt MPA100 (manufacturing USA). Elemental composition of new compounds was established on the elemental analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS) (standard – sulfanilamide). The data of elemental analysis correspond to the calculated one. <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds were recorded using spectrometer "Mercury 400". Chromato-mass spectra were recorded on a spectrometer Agilent 6890N/5973N/FID production of Agilent Technologies.

**Results.** The concept of creating biologically active molecules is first of all directed on combining fragments of different molecules in one. Theoretically, this could lead to the new types of compounds with pharmacological action, and sometimes to the potentiation of existing biological properties. Further actions are focused on the physical and chemical properties study of these compounds. To establish the structure of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)ilyden)-amino-1,2,4-triazole-3-thiols we used an integrated approach with the use of modern physical and chemical methods of analysis. Individuality of compounds in each case is confirmed by chromatography. The results of the chromatographic investigations showed that in all cases the constants of pseudo molecular ions peaks of obtained 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)ilyden) amino-1,2,4-triazole-3-thiols coincide with theoretical calculations of molecular masses.

**Conclusions.** New 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)ilyden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols have been synthesized, their structure and individuality has been confirmed by complex of modern physical-chemical methods of analysis. In all cases, the values of the investigated physical-chemical constants coincide with the calculated ones.

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 97–100*

### Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 5-(адамантан-1-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

В. М. Одинцова

В умовах сучасного розвитку світової фармацевтичної галузі найактуальнішою проблемою залишається впровадження у практику нових високоефективних ліків. Наукові досягнення хімії гетероциклічних сполук переконливо доводять перспективність використання 1,2,4-тріазолу. Особливої уваги заслуговують сполуки, в молекулах яких типовим фармакофором виступає «ядро» адамантану.

**Мета роботи** – синтезувати нові похідні 5-(адамантан-1-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, дослідити їхні фізико-хімічні властивості.

**Матеріали та методи.** Хімічні назви сполук наведені згідно з номенклатурою IUPAC (1979) і рекомендаціями IUPAC (1993). Дослідження фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснили відповідно до методів, які наведені в Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі для визначення температури плавлення Opti Melt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламід). <sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра «Mercury 400». Хромато-мас-спектри реєстрували на спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID (Agilent Technologies).

**Результати.** Концепція створення біологічно активних сполук, перш за все – це направлене моделювання внаслідок поєднання фрагментів різних молекул в одній, що може призвести до появи сполук із новими видами фармакологічної дії, а іноді до потенціювання наявних біологічних властивостей. Подальші дії орієнтовані на дослідження фізико-хімічних властивостей сполук. Для встановлення будови 5-(адамантан-1-іл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів використовували комплексний підхід із використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Індивідуальність сполук у кожному випадку підтверджена хроматографічно. За результатами хроматографічних досліджень встановили, що в усіх випадках константи піків псевдомолекулярних іонів отриманих 5-(адамантан-1-іл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів збігаються з теоретичними розрахунками молекулярних мас молекул.

**Висновки.** Уперше синтезований ряд нових 5-(адамантан-1-іл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, будова та індивідуальність яких підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. У всіх випадках значення досліджених фізико-хімічних констант збігаються із розрахунковими теоретичними показниками.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, синтез, хімічні властивості.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 97–100*

### Синтез, физико-химические свойства производных 5-(адамантан-1-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов

В. Н. Одинцова

В условиях современного развития мировой фармацевтической отрасли актуальной проблемой остаётся внедрение в практику новых высокоэффективных лекарств. Научные достижения химии гетероциклических соединений убедительно доказывают перспективность использования 1,2,4-триазола. Отдельного внимания заслуживают соединения, в молекулах которых типичным фармакофором выступает «ядро» адамантана.

**Цель работы** – синтезировать новые производные 5-(адамantan-1-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, исследовать их физико-химические свойства.

**Материалы и методы.** Химические названия соединений приведены в соответствии с номенклатурой IUPAC (1979) и рекомендациями IUPAC (1993). Исследование физико-химических свойств полученных соединений проводили в соответствии с методами, приведенными в Государственной фармакопее Украины. Температуру плавления определили на автоматическом приборе для определения температуры плавления Opti MeltStanford Research Systems MPA100 (США). Элементный состав новых соединений установлен на элементном анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламид). <sup>1</sup>H ЯМР-спектры соединений были записаны с помощью спектрометра «Mercury 400». Хромато-масс-спектры регистрировались на спектрометре Agilent 6890N/5973N/FID (Agilent Technologies).

**Результаты.** Концепция создания биологически активных соединений, прежде всего – это направленное моделирование за счёт сочетания фрагментов различных молекул в одной, что может привести к появлению соединений с новыми видами фармакологического действия, а иногда к потенцированию существующих биологических свойств. Дальнейшие действия ориентированы на исследование физико-химических свойств соединений. Для установления строения 5-(адамantan-1-ил)-4-((арил, гетерил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов мы выбрали комплексный подход с использованием современных физико-химических методов анализа. Индивидуальность соединений в каждом случае подтверждена хроматографически. По результатам хроматографических исследований установлено, что во всех случаях константы пиков псевдомолекулярных ионов полученных 5-(адамantan-1-ил)-4-((арил, гетерил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов совпадают с теоретическими расчётами молекулярных масс молекул.

**Выводы.** Впервые синтезирован ряд новых 5-(адамantan-1-ил)-4-((арил, гетерил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, строение и индивидуальность которых подтверждена комплексным использованием современных физико-химических методов анализа. Во всех случаях значения исследованных физико-химических констант совпадают с расчётными теоретическими показателями.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, синтез, химические свойства.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 97–100*

Implementation of new highly efficient drugs in medical practice is one of the most urgent problems of modern pharmaceutical industry.

Scientific achievements of heterocyclic compounds' chemistry clearly show that 1,2,4-triazole system is promising object of such research. We know that today the large number of synthesized compounds, which molecules contain heterocyclic fragments, belong to the low-toxic or non-toxic compounds, displaying a wide range of biological properties. It should be also noted that compounds, with adamantane "core" deserve special attention. We know a large number of drugs and bioactive compounds, active substance of which is adamantane derivatives.

Today, the concept of creating biologically active molecules, before the registration time as a potential drug, involves a number of successive research stages. First of all, this research is directed on combining fragments of different molecules in one. Theoretically, this could lead to the new types of compounds with pharmacological action, and sometimes to the potentiation of existing biological properties.

Further actions are focused on the study of physical and chemical properties of these compounds, the primary pharmacological screening to establish "compound-leader" and wider biological test for most active molecule.

Achieving of national scientists in creating new original drug definitely shows that number of 1,2,4-triazoles derivatives is a promising object [1–3]. Ukraine has registered and successfully used two original veterinary drugs "Avestym" and "Tryfuzol". A new original plant growth regulator "Fortis Combi" is now at the stage of state registration.

### Objective

In connection with the foregoing, the combination of 1,2,4-triazole, the "core" of adamantane and other potential pharmacophores in one molecule is relevant. So, the aim of our work was to synthesize new derivatives of 5-(adamantan-1-yl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-thiols, and to investigate their physical and chemical properties.

### Materials and methods

Chemical names of compounds are given in accordance with IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC recommendations (1993). Study of physical-chemical properties of obtained compounds was carried out in accordance with methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting point was determined on the automatic device for determining the melting temperature Stanford Research Systems OptiMelt MPA100 (manufacturing USA). Elemental composition of new compounds was established on the elemental analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS) (standard – sulfanilamide).

The data of elemental analysis correspond to the calculated one. <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds were recorded using spectrometer "Mercury 400", solvent – DMSO-d<sub>6</sub>, internal standard – tetramethylsilane (TMS) and were deciphered by using computer program SpinWorks. Chromato-mass spectra were recorded on a spectrometer Agilent 6890N/5973N/FID production of Agilent Technologies, chromatography switch Dean. Column № 1 – silica capillary HP-5MS 0.25 mm x 30 m, the column outlet is connected with a detector ionization in the flame № 2 – silica capillary DB-17MS 0.25 mm x 30 m, the bottom of the column directly enters the mass spectrometer. Injector temperature – 250 °C, interface of mass spectrometer (Transfer line) – 280 °C, ion source 230 °C, quadrupole – 150 °C. The ionization Mode – electron impact, electron energy – 70 eV, the voltage of elektropanorama – 200 V more than in the Autotune (automatic customization of mass scale). Scanning range 40–750 a. o. M., the threshold 110, the scanning speed is 2.11 scans/sec. Programming mode of thermostat temperature: 70 °C – 2 min, then rise to 210 °C at a rate of 45 °C/min, then rise to 310 °C at a speed – 06 °C/min and holding of this temperature 18.22 min. Pressure of carrier gas (helium) at the entrance in the first column – 26.00 psi, the second – 19.30 psi.

With the aim to create promising substances, we chose 5-(adamantan-1-yl)-4-амино-1,2,4-triazole-3-thiol (1), which was obtained earlier and described in the literature [4]. On the basis of thiol (1) we synthesized some new 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)амино-1,2,4-triazole-3-thiols (Fig. 1).

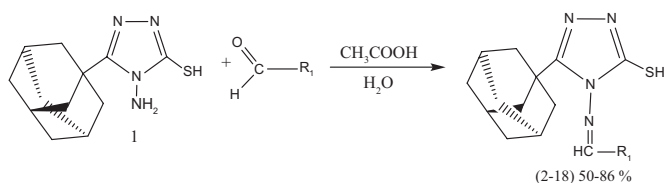


The synthesis was performed according to the classical method, which is investigated in detail and described in the literature [2,5].

According to the results of synthetic studies, we have obtained a number of individual compounds that constitute white (7), brown (13–15), yellow (2–6, 8–12, 16–18), soluble in organic solvents, practically insoluble in water. To establish the physical-chemical parameters and the individuality of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiol (2–18), all compounds were recrystallized from isopropanol.

**Results and discussion**

To establish the structure of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols (2–18, Table 1) we used an integrated approach with the use of modern physical and chemical methods of analysis (elemental analysis, PMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry) (Table 1, 2).

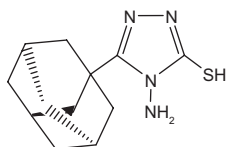


R<sub>1</sub> = Ar, Het

Fig. 1. Synthesis of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols (2–18).

Table 1

**Physical-chemical constants of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols**



Compound	R <sub>1</sub>	M. p., °C	Molecular formula	Yield, %
2	phenyl	222–224	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S	62'
3	2-bromophenyl	270 <sub>dec.</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> S	50
4	4-chlorophenyl	240 <sub>dec.</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> S	78'
5	3-nitrophenyl	230–233	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	65
6	2,4-difluorophenyl	250 <sub>dec.</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	67
7	3,4-difluorophenyl	230 <sub>dec.</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	72
8	2,3-dimethoxyphenyl	136–138	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	63
9	3,5-dimethoxyphenyl	129–131	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	55
10	anthracene-9-yl	160–161	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S	66
11	furan-2-yl	184–186	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	82
12	thiophene-2-yl	201–203	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	67
13	5-nitrofuran-2-yl	170–172	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	86
14	3-(5-nitrofuran-2-yl)acrilan	165–167	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	58
15	pyridine-2-yl	210–212	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S	53
16	pyridine-3-yl	120–122	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S	59
17	5-(2-nitrophenyl)furan-2-yl	118–120	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	84
18	2-phenylimidazo[1,2-α]pyridine-3-yl	178–179	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S	66

Note: \* – according to data of Ebtehal Suliman Al Abdullah [6].

Cont. table. 1

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3	54.61	5.05	13.33	7.64	54.68	5.07	13.42	7.68
5	59.48	5.52	18.25	8.38	59.51	5.52	18.26	8.36
6	60.91	5.31	14.88	8.54	60.94	5.38	14.96	8.56
7	60.98	5.31	14.77	8.52	60.94	5.38	14.96	8.56
8	63.37	6.69	14.13	8.11	63.29	6.58	14.06	8.05
9	63.19	6.53	14.02	8.02	63.29	6.58	14.06	8.05
10	73.88	5.95	12.75	7.28	73.94	5.98	12.77	7.31
11	62.06	6.13	17.04	9.74	62.17	6.14	17.06	9.76
12	59.17	5.84	16.24	18.59	59.27	5.85	16.26	18.62
13	54.62	5.09	18.74	8.58	54.68	5.13	18.75	8.59
14	57.09	5.28	17.51	8.02	57.13	5.30	17.53	8.03
15	63.49	6.23	20.63	9.44	63.69	6.24	20.63	9.45
16	63.55	6.24	20.63	9.44	63.69	6.24	20.63	9.45
17	61.41	5.15	15.56	7.11	61.45	5.16	15.58	7.13
18	68.66	5.75	18.47	7.03	68.69	5.76	18.49	7.05

Table 2

**Constants of <sup>1</sup>H NMR spectra of 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols**

No compounds	<sup>1</sup> H NMP DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm
2	13.82 (s, 1H, -SH), 9.71 (s, 1H, -N=CH-), 7.92 (d, 2H, Ar), 7.30(m, 3H, Ar), 1.53(m, 15H, adamantane)
3	13.63 (s, 1H, -SH), 9.41 (s, 1H, -N=CH-), 7.72 (d, 1H, Ar), 7.56 (d, 1H, Ar), 7.41(t, 1H, Ar), 7.30 (m, 1H, Ar), 1.61(m, 15H, adamantane)
4	13.81 (s, 1H, -SH), 9.76 (s, 1H, -N=CH-), 7.66 (d, 2H, Ar), 7.93(d, 2H, Ar), 1.60 (m, 15H, adamantane)
5	13.49 (s, 1H, -SH), 9.54 (s, 1H, -N=CH-), 8.41 (s, 1H, Ar), 7.77 (d, 1H, Ar), 7.60 (d, 1H, Ar), 7.29 (t, 1H, Ar), 1.55 (m, 15H, adamantane)
6	13.50 (s, 1H, -SH), 9.54 (s, 1H, -N=CH-), 7.89 (m, 1H, Ar), 7.51 (t, 1H, Ar), 7.02 (t, 1H, Ar), 1.44 (m, 15H, adamantane)
7	13.89 (s, 1H, -SH), 9.69 (s, 1H, -N=CH-), 7.76 (t, 1H, Ar), 7.45 (t, 1H, Ar), 7.21 (m, 1H, Ar), 1.69 (m, 15H, adamantane)
8	13.64 (s, 1H, -SH), 9.41 (s, 1H, -N=CH-), 7.99 (m, 1H, Ar), 7.66 (m, 1H, Ar), 7.41 (m, 1H, Ar), 3.21 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 1.66 (m, 15H, adamantane)
9	13.88 (s, 1H, -SH), 9.59 (s, 1H, -N=CH-), 7.59 (s, 2H, Ar), 7.25 (s, 1H, Ar), 3.29 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 1.71 (m, 15H, adamantane)
10	13.40 (s, 1H, -SH), 9.33 (s, 1H, -N=CH-), 7.96 (t, 1H, Anthracene), 7.56 (t, 4H, Ar), 7.21 (m, 4H, Ar), 1.99 (m, 15H, adamantane)
11	13.56 (s, 1H, -SH), 9.01 (s, 1H, -N=CH-), 7.88 (d, 1H, Furan), 7.01 (d, 1H, Furan), 6.51 (t, 1H, Furan), 1.56 (m, 15H, adamantane)
12	13.71 (s, 1H, -SH), 9.21 (s, 1H, -N=CH-), 7.65 (d, 1H, Thiophene), 7.24 (d, 1H, Thiophene), 6.59 (t, 1H, Thiophene), 1.66 (m, 15H, adamantane)
13	13.46 (s, 1H, -SH), 9.25 (s, 1H, -N=CH-), 7.71 (d, 1H, Furan), 7.04 (d, 1H, Furan), 1.53 (m, 15H, adamantane)
14	13.75 (s, 1H, -SH), 9.25 (s, 1H, -N=CH-), 7.93 (d, 1H, Furan), 7.61 (s, 2H, -CH=CH-), 6.89 (d, 1H, Furan), 1.71 (m, 15H, adamantane)
15	13.65 (s, 1H, -SH), 9.44 (s, 1H, -N=CH-), 8.65 (d, 1H, Pyridine), 7.74 (d, 2H, Pyridine), 7.01 (m, 1H, Pyridine), 1.53 (m, 15H, adamantane)
16	13.44 (s, 1H, -SH), 9.53 (s, 1H, -N=CH-), 8.44 (m, 1H, Pyridine), 7.99 (m, 2H, Pyridine), 7.06 (m, 1H, Pyridine), 1.81 (m, 15H, adamantane)
17	13.66 (s, 1H, -SH), 9.26 (s, 1H, -N=CH-), 8.01 (m, 2H, Ar), 7.85 (m, 1H, Ar), 7.41 (d, 1H, Furan), 7.30 (d, 1H, Furan), 6.89 (t, 1H, Furan), 1.58 (m, 15H, adamantane)
18	13.88 (s, 1H, -SH), 9.36 (s, 1H, -N=CH-), 8.01 (d, 1H, phenylimidazole), 7.75 (m, 5H, phenyl), 7.29 (m, 3H, phenylimidazole), 1.44 (m, 15H, adamantane)

Individuality of compounds in each case is confirmed by chromatography (Table 3). The results of the chromatographic investigations showed that in all cases the constants of pseudomolecular ions peaks of obtained 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols coincide with theoretical calculations of molecular masses (2–18, Table 3).

### Conclusion

New 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols have been synthesized, their structure and individuality has been confirmed by complex of modern physical-chemical methods of analysis. In all cases, the values of the investigated physical-chemical constants coincide with the calculated ones.

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

### References

1. Parchenko, V. V. (2006) *Synteza, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu* (Dis...kand. farm. nauk.) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione derivatives which contain furan core. Dr. med. sci. diss]. Kyiv [in Ukrainian].
2. Parchenko, V. V. (2014) *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis...dokt. farm. nauk.) [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. med. sci. diss]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
3. Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepsky, V. Y., Panasenko, O. I. & Knysh, E. G. (2013) Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperidynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioacetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-iltioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1(76), 39–41. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>.
4. Odincova, V. M., Goculya, A. S., Knysh, Ye. G. & Panasenko, O. I. (2012) *Synteza, fizyko-khimichni vlastyivosti, biolohichna*

**Constant peaks of pseudomolecular ions 5-(adamantan-1-yl)-4-((aryl-, heteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols**

№ Compound	Exact mass	[MH] m/z
2	338	339
3	417	418
4	372	373
5	383	384
6	374	375
7	374	375
8	398	399
9	398	399
10	438	439
11	328	329
12	344	345
13	373	374
14	399	400
15	339	340
16	339	340
17	449	450
18	454	455

- aktyvnist 5-(1-adamantyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-tioniv [Synthesis, physico-chemical properties, biological activity of the 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion derivatives]. *Khimichni problemy sohodennia*. Proceedings of the 6th All-Ukrainian Scientific Conference. (p. 98).
5. Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I. & Knysh, Ye. G. (2010) *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyivosti 4-alkil-, aryl- ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv iz zalyshkamy fragmentiv furanu* [Synthesis, transformation, physico-chemical properties of the 4-alkil-, aryl- and 4-aminoderivatives of 1,2,4-triazole-3-thiols with furan's fragments rests]. *Zaporozhye medical journal*, 4, 83–87. [in Ukrainian].
6. Ebtelhal Suliman Al Abdullah. (2007) Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences "Pharmaceutical Chemistry" in the College of Pharmacy, King Saud University. Riyadh, Saudi Arabia.

### Information about author:

Odyntsova V. M., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: [odinvera@yandex.ru](mailto:odinvera@yandex.ru).

### Відомості про автора:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: [odinvera@yandex.ru](mailto:odinvera@yandex.ru).

### Сведения об авторе:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: [odinvera@yandex.ru](mailto:odinvera@yandex.ru).

Поступила в редакцию 02.11.2016 г.