

Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 3(108), май – июнь 2018 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап
проф. А.В. Абрамов
проф. Ю.Я. Круть
проф. И.А. Мазур
проф. С.Н. Недельская
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. А.И. Панасенко
проф. В.Н. Клименко
проф. С.И. Коваленко
проф. В.А. Туманский

Редакционный совет

проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
проф. Рышард Анджеяк (Вроцлав, Польша)
чл.-кор. 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. наук 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 Зięтек (Вроцлав, Польша)
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Джаннаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахолчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. А.С. Свиницкий (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)

Zaporozhye Medical Journal

Volume 20 No. 3 May – June 2018

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

Submit papers are peer-reviewed

© Запорожский медицинский журнал, 2018

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap
A.V. Abramov
Yu.Ya. Krut
I.A. Mazur
S.N. Nedelskaya
A.S. Nikonenko
A.I. Panasenko
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.A. Tumanskiy

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporizhzhia, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Voznyj (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintytsky (Kyiv, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Mariusz Zimmer (Wrocław, Poland)
A.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yagenskyj (Lutsk, Ukraine)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

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

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

Журнал включён в
WEB OF SCIENCE™
и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 10 от 29.05.2018 г.
Подписан в печать
30.05.2018 г.

Редакция:
Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полупан

Адрес редакции и издателя:
Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x841/8.
☺ Бумага мелованная,
бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 5/18.

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

Оригинальные исследования

Брынза М. С., Яблучанский Н. И.

Классы EHRA, дополнительный кардиоваскулярный риск и качество жизни пациентов в первые полгода после радиочастотной абляции трепетания и фибрилляции предсердий

Бабак О. Я., Зайцева М. М.

Оцінювання показників кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу

Мацуга О. М., Дроздова І. В., Акімова А. К.

Обчислювальна технологія порівняння результатів добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Капшитарь Н. И., Сыволап В. Д.

Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в анамнезе

Сиволап В. Д., Земляний Я. В.

Ремоделювання серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса

Кузнецов А. А.

Прогнозування функціонального виходу гострого періоду мозкового ішемічного супратенторіального інсульту на підставі спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку

Волошин О. М.

Взаємозв'язок нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення та хронічної ішемії нижніх кінцівок

Шевченко А. О.

Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу

Москалюк В. Д., Баланик І. В., Сидорчук А. С., Возна Х. І., Андрушак М. О., Рудан І. В.

Аденовірусна інфекція в дорослих: дослідження реактивної відповіді поліморфноядерних нейтрофілів гранулоцитів

Назарчук О. А.

Характеристика етіологічної структури та генотипово детермінованої фенотипової резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами

Сохань А. В.

Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції

Пипа Л. В., Свістільник Р. В., Московко Г. С., Лисиця Ю. М., Мургіна М. М.

Нейрон-специфічна енoлаза як можливий показник нейронального пошкодження при гострих менінгітах у дітей

Леженко Г. О., Пашкова О. Є.

Підходи до профілактики та терапії серцево-судинних порушень у дітей із хронічною патологією бронхолегеневої системи

Чічирельо-Константинович К. Д.

Негоспітальна пневмонія при цитомегаловірусній персистенції: поширеність та особливості перебігу

Сміян О. І., Сміян-Горбунова К. О., Лобода А. М., Попов С. В., Бинда Т. П., Висоцький І. Ю., Січенко П. І., Петрашенко В. О., Манько Ю. А., Косарчук В. В., Гордієнко О. В.

Визначення макро- і мікроелементів у дітей із ротавірусною інфекцією

Волкова О. С.

Аналіз змін біохімічних параметрів ротової рідини під впливом лецитин-кальцієвого комплексу в молоді з множинним карієсом

Original research

300 Brynza M. S., Yabluchanskiy M. I.

EHRA classes, additional cardiovascular risk and quality of life in patients during the first six months of atrial flutter and atrial fibrillation radiofrequency ablation

305 Babak O. Ya., Zaitseva M. M.

Assessment of cardiac hemodynamics indicators in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease depending on angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism

309 Matsuga O. M., Drozdova I. V., Akimova A. K.

Computational technology of daily blood pressure monitoring results comparison in patients with arterial hypertension

315 Kapshytar N. I., Syvolap V. D.

Predictors of stress hyperglycemia in patients with acute phase of Q-wave myocardial infarction complicated by acute heart failure without diabetes history

319 Syvolap V. D., Zemlyaniy Ya. V.

Heart remodeling in patients with acute Q-wave myocardial infarction in the presence of left bundle branch block

324 Kuznietsov A. A.

Prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity

330 Voloshyn O. M.

Interrelation between neutrophil-lymphocyte ratio and chronic lower limb ischemia

334 Shevchenko A. O.

Changes in the content of progesterone, insulin and cortisol in treatment course of pregnant women with the threat of preterm labor in chronic stress conditions

339 Moskaliuk V. D., Balaniuk I. V., Sydorчук A. S., Vozna Kh. I., Andruschak M. O., Rudan I. V.

Adenovirus infection in adults: reactive response of polymorphonuclear neutrophilic leukocytes study

344 Nazarchuk O. A.

Characterization of the etiological structure and genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of infectious complications leading pathogens in critically ill patients

349 Sokhan A. V.

Diagnostic and prognostic value of pituitary-adrenal system hormones in cerebrospinal fluid of patients with acute neuroinfection

354 Pypa L. V., Svistilnik R. V., Moskovko G. S., Lysytsia Yu. M., Murhina M. M.

Neuron specific enolase as a possible indicator of neuron damage in children with acute meningitis

359 Lezhenko G. O., Pashkova O. Ye.

The approaches to prevention and therapy of cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary pathology

366 Chichirelo-Konstantynovych K. D.

Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course

371 Smiyan O. I., Smiyan-Horbunova K. O., Loboda A. M., Popov S. V., Bynda T. P., Vysotsky I. Yu., Sichnenko P. I., Petrashenko V. O., Man'ko Yu. A., Kosarchuk V. V., Gordienko O. V.

Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection

375 Volkova O. S.

Analysis of changes in biochemical parameters of oral liquid under the influence of lecithin-calcium complex in young patients with multiple caries

Оригинальные исследования

Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Прохорова С. В., Гудзь В. А., Смельянова О. Ю.

Коллаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей

Іванько О. Г., Соляник О. В.

Антибіотикоасоційовані порушення синтезу протромбіну та їх пробіотична корекція за допомогою *B. clausii* в дітей на природному вигодовуванні

Разнатовська О. М., Худяков Г. В.

Фактори прогресування хіміорезистентного туберкульозу легень у хворих, які перебувають на паліативному лікуванні

Цибульська Т. Є., Завгородня Н. Г., Івахненко О. М., Пашкова О. Є.

Анатомо-оптичні, біомеханічні та морфометричні параметри ока в дітей із набуту міопією та синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Осокіна О. І., Івнев Б. Б., Путятин Г. Г., Ушенин С. Г., Денисов Е. М.

Критичність к болезни при шизофрени: диагностика и инсайт-ориентированная психотерапия

Щербина Р. О., Ващик Є. В.

Гістологічне дослідження корегуального впливу сполуки калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (ПКР-173) на стан печінки курчат в умовах тетрациклінового гепатиту

Вопросы фармации

Мартиненко Ю. В., Казунін М. С., Носуленко І. С., Берест Г. Г., Коваленко С. І., Камишний О. М., Поліщук Н. М.

2-([1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-алкіл-(алкаріл-,арил-)аміни та їхні похідні. Синтез (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразидів ациламіноацетату із використанням різноманітних підходів захисту аміногрупи. Фізико-хімічні властивості та біологічна активність синтезованих сполук (Повідомлення 2)

Кравченко Т. В.

Пошук нових діуретичних речовин серед похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону

Шабельник К. П., Холодняк С. В., Берест Г. Г., Коваленко С. І., Поліщук Н. М., Камишний О. М.

Тріазоло[1,5-с]хіназоліни. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність [хіназолін-4(3Н)-іліден]гідразидів карбонових кислот (Повідомлення 1)

Обзоры

Ананьєва М. М.

Етіологічні та патогенетичні аспекти неспецифічного бактеріального вагінозу

Нікіфоров О. А., Авраменко Н. В., Ломейко О. О., Михайлов В. В.

Гематоспермія: норма чи патологія? Сучасні підходи до етіопатогенезу, діагностики та лікування

Клинический случай

Спакі О. В., Лятуринська О. В., Макарова М. А., Анікін І. О., Запорожченко А. Г.

Подвоєння шлунка в дітей

Колесник А. П., Колесник І. П., Кечеджиев В. В.

Опыт хирургического лечения пациентов с раком пищевода I–III стадий

Клименко А. В., Клименко В. Н., Киосов А. М., Гулевский С. Н., Кечеджиев В. В.

Диагностика и методы эндоскопического лечения послеожоговых стриктур пищевода

Original research

379 Stoieva T. V., Dzhagiasvili O. V., Prokhorova S. V., Gudzy V. A., Yemelyanova O. Yu.

Collagen-associated syntropy in children with functional disorders of the digestive system

384 Ivanko O. G., Solianyk O. V.

Antibiotic-associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with *B. clausii* in breastfeed infants

388 Raznatovska O. M., Khudiakov G. V.

Factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment

392 Tsybul'ska T. Ye., Zavgorodnia N. G., Ivakhnenko O. M., Pashkova O. Ye.

Anatomical optical, biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia

397 Osokina O. I., Ivnyev B. B., Putyatin G. G., Ushenin S. G., Denisov Ye. M.

Unawareness of the disease in patients with schizophrenia: diagnosis and insight-oriented psychotherapy

404 Shcherbina R. O., Vashchik Ye. V.

Histological study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis

Problems of pharmacy

413 Martynenko Yu. V., Kazunin M. S., Nosulenko I. S., Berest G. G., Kovalenko S. I., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M.

2-([1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-алкіл-(алкаріл-,арил-)аміни та їхні похідні. Синтез (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразидів ациламіноацетату із використанням різноманітних підходів захисту аміногрупи. Фізико-хімічні властивості та біологічна активність синтезованих сполук (Message 2)

421 Kravchenko T. V.

The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity

425 Schabelnyk K. P., Kholodnyak S. V., Berest G. G., Kovalenko S. I., Polishchuk N. M., Kamyshnyi O. M.

Triazolo[1,5-c]quinazolines. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity [quinazolin-4(3H)-ylidene]hydrazides of carboxylic acids (Message 1)

Review

432 Ananieva M. M.

Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis

437 Nikiforov O. A., Avramenko N. V., Lomeyko E. A., Mykhailov V. V.

Hematospermia: norm or pathology? Modern approaches to etiopathogenesis, diagnosis and treatment

Case report

443 Spakhi O. V., Liaturynska O. V., Makarova M. O., Anikin I. O., Zaporozhchenko A. H.

Gastric duplication in infants

448 Kolesnik O. P., Kolesnyk I. P., Kechedzhiyev V. V.

Surgical treatment experience for patients with stage I–III esophageal cancer

454 Klymenko A. V., Klymenko V. M., Kiosov O. M., Gulevskiy S. M., Kechedzhiyev V. V.

Diagnostics and methods of endoscopic treatment of post-caustic esophageal strictures

Классы EHRA, дополнительный кардиоваскулярный риск и качество жизни пациентов в первые полгода после радиочастотной абляции трепетания и фибрилляции предсердий

М. С. Брынза, Н. И. Яблчанский

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, радиочастотная абляция, качество жизни.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 300–304

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132107

E-mail: m.brynza@karazin.ua

Цель работы – изучить уровень классов EHRA, дополнительного кардиоваскулярного риска (ДКВР) и качество жизни в первые 6 месяцев после радиочастотной абляции (РЧА) фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП).

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов (54 мужчины и 42 женщины) в возрасте 59 ± 9 лет, которым проведена процедура РЧА по поводу ФП и ТП. Оценивали классы EHRA по шкале симптомов аритмии EHRA score Европейской ассоциации сердечного ритма, классы ДКВР и показатели физического и психического компонентов здоровья (РН и МН) по опроснику SF-36 в группах ФП, ТП и комбинированной ФП/ТП до РЧА в острый послеоперационный период (на 3–7 сутки) и через 6 месяцев после абляции. Для обработки данных использовали стандартные статистические процедуры с помощью Microsoft Excel.

Результаты. Увеличение частоты классов I и II EHRA после проведения РЧА через полгода в наибольшей степени наблюдали в группах изолированных аритмий, реже – на фоне комбинации ФП/ТП. Классы 1 и 2 ДКВР отмечены чаще к 6 месяцам после РЧА, но только для групп ФП и ТП. РН в группах ФП и ТП увеличивался как в послеоперационном периоде, так и через полгода после РЧА, в группе ФП/ТП увеличивался в остром периоде, к 6 месяцам уменьшался, не достигая исходного уровня. МН во всех 3 группах увеличивался в остром периоде, до полугодия не менялся в группе ФП, продолжал увеличиваться в группе ТП, вовсе уменьшился в группе ФП/ТП.

Выводы. Тяжесть симптомов не превышала класс 1 EHRA через 6 месяцев после РЧА ТП у большинства пациентов, после РЧА ФП – на треть реже, после РЧА комбинированной ФП/ТП – только у половины пациентов. Снижение уровней ДКВР к полугодию после РЧА наблюдали только для изолированных ФП и ТП. Показатели РН и МН качества жизни увеличивались в остром послеоперационном периоде после РЧА для всех пациентов, через 6 месяцев – только в группе изолированного ТП, снижаясь в группе комбинированной ФП/ТП.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, радіочастотна абляція, якість життя.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 300–304

Класи EHRA, додатковий кардіоваскулярний ризик та якість життя пацієнтів у перші півроку після радіочастотної абляції тріпотіння та фібриляції передсердь

М. С. Бринза, М. І. Яблчанський

Мета роботи – вивчити рівень класів EHRA, додаткового кардіоваскулярного ризику (ДКВР) та якість життя в перші 6 місяців після радіочастотної абляції (РЧА) фібриляції та тріпотіння передсердь (ФП і ТП).

Матеріали та методи. Обстежили 96 пацієнтів (54 чоловіки та 42 жінки) віком 59 ± 9 років, яким виконали процедуру РЧА з приводу ФП і ТП. Оцінювали класи за шкалою симптомів аритмій EHRA score Європейської асоціації серцевого ритму, класи ДКВР і показники фізичного й психічного компонентів здоров'я (РН і МН) за опитувальником SF-36 у групах ФП, ТП і комбінованої ФП/ТП до РЧА в гострий післяопераційний період (на 3–7 добу) та через 6 місяців після абляції. Для опрацювання даних використовували стандартні статистичні процедури за допомогою Microsoft Excel.

Результати. Збільшення частоти класів I і II EHRA після РЧА через півроку найчастіше спостерігали у групах ізольованих аритмій, рідше – на тлі комбінації ФП/ТП. Класи 1 і 2 ДКВР визначали частіше в термін до 6 місяців після РЧА, але тільки для груп ФП і ТП. РН у групах ФП і ТП збільшувався як у післяопераційному періоді, так і через півроку після РЧА, у групі ФП/ТП – збільшувався в гострому періоді, до 6 місяців зменшувався, не досягаючи вихідного рівня. МН у всіх 3 групах збільшувався в гострому періоді, до півроку – не змінювався у групі ФП, продовжував збільшуватися у групі ТП, зовсім зменшився у групі ФП/ТП.

Висновки. Важкість симптомів не перевищувала клас 1 EHRA через 6 місяців після РЧА ТП у більшості пацієнтів, РЧА ФП – на третину рідше, РЧА комбінованої ФП/ТП – тільки в половини пацієнтів. Зниження рівнів ДКВР до півроку після РЧА спостерігали тільки для ізольованих ФП і ТП. Показники РН і МН якості життя збільшувалися в гострому післяопераційному періоді після РЧА для всіх пацієнтів, через 6 місяців – тільки у групі ізольованого ТП, знижуючись у групі комбінованої ФП/ТП.

Key words:

atrial fibrillation, atrial flutter, radiofrequency ablation, quality of life.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 300–304

EHRA classes, additional cardiovascular risk and quality of life in patients during the first six months of atrial flutter and atrial fibrillation radiofrequency ablation

M. S. Brynza, M. I. Yabluchanskiy

The aim of our study was to evaluate EHRA, additional cardiovascular risk (ACVR) classes and quality of life in patients during the first six months of radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation and flutter (AF, AFI).

Materials and methods. 96 patients (54 men and 42 women) at the age of 59 ± 9 years who underwent RFA of AF and AFI were examined. The European Heart Rhythm Association (EHRA) classes on the arrhythmias symptoms score, ACVR classes and

indicators of physical and mental health (PH and MH) components by the SF-36 questionnaire in the groups of AF, AFI and combined AF/AFI were evaluated before RFA, in the early postoperative period (on the 3–7 day) and 6 months after the procedure. Standard statistical procedures were performed for data processing using Microsoft Excel.

Results. An increase in the frequency of the EHRA classes I and II at 6 months after RFA performing was observed the most in the isolated arrhythmia groups and less frequently in the context of a AF/AFI combination. The ACVR classes 1 and 2 were observed more often by the 6 month after RFA, but only in the AF and AFI groups. In AF and AFI groups both PH and MH were increased in the postoperative period and six months after RFA, in the AF/AFI group – were increased in the early postoperative period, decreased by the 6 month not reaching the baseline values. MH across all three groups increased in the early postoperative period, remained unchanged up to the sixth month in the AF group, continued to increase in the AFI group, but decreased in the AF/AFI group altogether.

Conclusions. The symptoms severity did not exceed the EHRA class I 6 months after RFA of AFI in most patients, after RFA of AF was by one third less frequently, and after RFA of combined AF/AFI was only in half of the patients. Decline of the ACVR levels 6 months after RFA was observed only in isolated AF and AFI groups. Quality of life PH and MH indicators increased in the early postoperative period after RFA in all patients, after 6 months – only in the isolated AFI group, decreasing in the combined AF/AFI group.

Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) в последние 20 лет становятся все более важной проблемой общественного здоровья, возрастая с каждым годом в структуре заболеваемости, смертности и стоимости медицинских услуг.

Радиочастотная абляция (РЧА) трепетания предсердий и фибрилляции предсердий занимает ведущее место среди методов лечения этих видов аритмий в современной кардиологической клинике. Постабляционный период часто осложняется рецидивами аритмий, меняет переносимость аритмических эпизодов, течение сопутствующей кардиоваскулярной патологии, что требует тщательного контроля и фармакотерапии.

Оценка классов EHRA – решающий фактор при выборе менеджмента пациентов с ФП и ТП, в случае рецидива аритмии после РЧА определяет эффективность проведенной процедуры среди других факторов.

Наиболее значимым показателем прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом и с наджелудочковыми аритмиями в частности является дополнительный кардиоваскулярный риск (ДКВР).

Качество жизни – один из важнейших параметров в оценке состояния пациента, позволяет описать совокупность его субъективного самочувствия, контролировать эффективность интервенционного и фармакологического менеджмента.

Несмотря на это, классы EHRA, ДКВР, уровень качества жизни и их влияние на дальнейшее терапевтическое сопровождение пациентов после РЧА ФП и ТП изучены мало.

Цель работы

Изучить классы EHRA, дополнительного кардиоваскулярного риска, уровень качества жизни в первые 6 месяцев после радиочастотной абляции трепетания и фибрилляции предсердий.

Материалы и методы исследования

На базе отделения ультразвуковой и инструментальной диагностики с малоинвазивными вмешательствами Института общей и неотложной хирургии обследованы 96 пациентов в возрасте $59,0 \pm 9,0$ ($M \pm sd$) лет (54 мужчины и 42 женщины). Пациенты распределены на

группы: группа ФП – больные, которым проведена РЧА изоляция легочных вен по поводу пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей ФП; группа ТП – пациенты, которым проведена РЧА каватрикуспидального истмуса по поводу пароксизмального или персистирующего типичного ТП; группа ФП/ТП – пациенты которым проведена комбинированная процедура РЧА легочных вен и каватрикуспидального истмуса по поводу ФП и ТП.

Оценивали классы по шкале симптомов аритмий EHRA score Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association), классы ДКВР – по шкале стратификации пациентов по уровню сердечно-сосудистого риска по рекомендациям ESH/ESC 2013 [1], показатели физического и психического компонентов здоровья – по опроснику качества жизни SF-36.

ДКВР оценивали в классах: низкий уровень сердечно-сосудистого риска – класс 1 ДКВР, средний уровень сердечно-сосудистого риска – класс 2 ДКВР, высокий уровень сердечно-сосудистого риска – класс 3 ДКВР, очень высокий уровень сердечно-сосудистого риска – класс 4 ДКВР.

Для оценки качества жизни использовали модификацию опросника SF36 компании «Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования» с расчетом показателей физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья. Данные объединяли в 2 показателя: физический компонент здоровья (Physical health – PH) и психологический компонент здоровья (Mental health – MH); рассчитывали по стандартным формулам для данной модификации опросника.

Классы EHRA, ДКВР, показатели PH и MH качества жизни оценивали в группах ФП, ТП и ФП/ТП до РЧА, в остром послеоперационном периоде (3–7 сутки) и через 6 месяцев после РЧА.

Результаты обрабатывали после формирования базы данных в Microsoft Excel 2010. Значение количественных переменных представлены в виде абсолютных величин: количество (n) и среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (sD), а также относительных величин: процент (p, %) \pm средняя ошибка процента (sP). Статистическую значимость различий

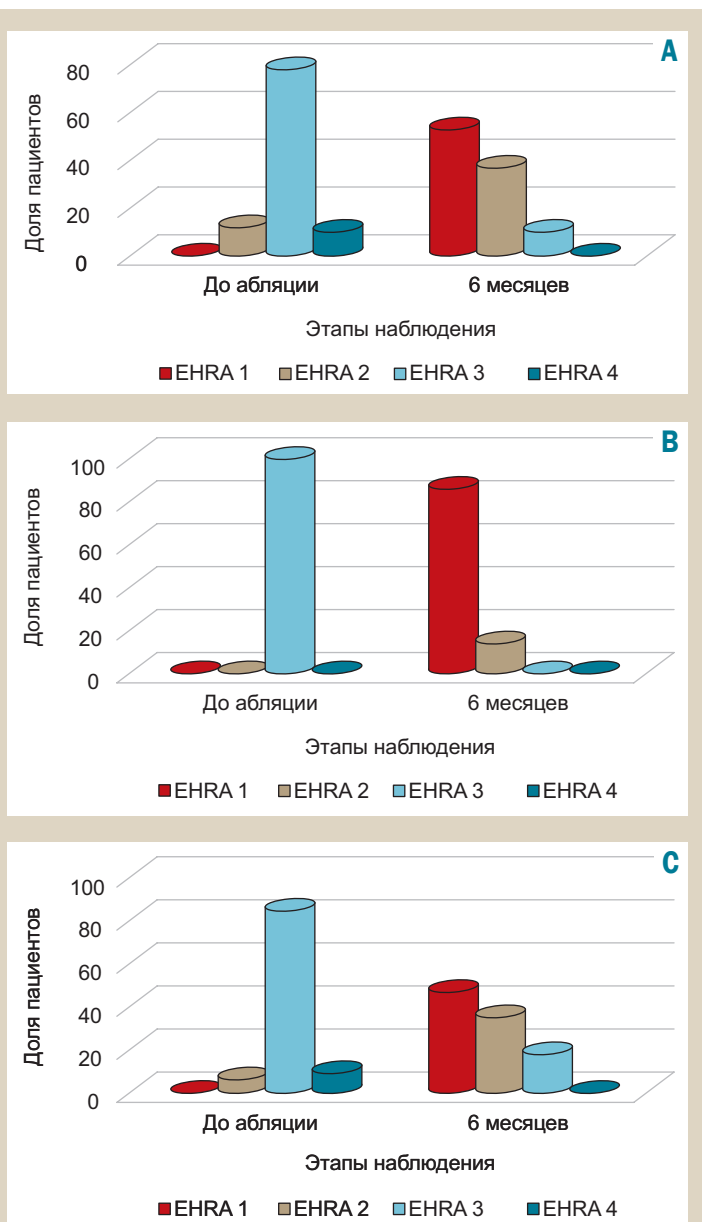


Рис. 1. Структура классов EHRA пациентов до РЧА и через 6 месяцев после радиочастотной абляции в группах ФП (А), ТП (В) и ФП/ТП (С).

классов EHRA и ДКВР определяли с использованием Т-критерия Уилкоксона, показателей качества жизни – t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей в группах ФП, ТП и ФП/ТП на этапах наблюдения. Все тесты были двухсторонними. Уровень значимости различий установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Структура классов EHRA пациентов до РЧА и через 6 месяцев после радиочастотной абляции в группах ФП, ТП и ФП/ТП показана на рис. 1. Анализ тяжести пароксизмов с определением частоты классов EHRA в остром послеоперационном периоде не проводили в виду того, что рецидив аритмии на данном этапе наблюдали всего у 2 пациентов.

В группе ФП до РЧА преобладал класс 3 EHRA ($p < 0,01$), через 6 месяцев наблюдения преобладали в порядке убывания класс 1 и класс 2 EHRA ($p < 0,05$).

Исходно в группе ТП все пациенты находились в классе 3 EHRA. К полугоду после проведения РЧА у большинства пациентов был класс 1, значительно реже – класс 2 EHRA ($p < 0,01$), классы 3 и 4 EHRA не отмечены.

В группе комбинации ФП/ТП до РЧА у большинства пациентов также наблюдали класс 3 EHRA, через 6 месяцев с наибольшей частотой в этой группе наблюдали класс 1 ($p < 0,05$), частота класса 2 не изменилась, класса 3 – значительно уменьшилась, класс 4 EHRA не отмечен вовсе.

Дополнительный кардиоваскулярный риск пациентов в первые 6 месяцев после радиочастотной абляции в группах ФП, ТП и ФП/ТП показан в таблице 1.

В группах ФП и ТП на всех этапах наблюдения наиболее часто отмечен 4 класс ДКВР, однако к 6 месяцам частота классов 1 и 2 ДКВР возрастала.

Исходно большая частота класса 4 ДКВР в группе ФП/ТП достоверно не изменялась на протяжении 6 месяцев наблюдения, увеличения частот классов 1 и 2 ДКВР не было.

Качество жизни согласно модификации опросника SF-36 пациентов в первые 6 месяцев после радиочастотной абляции в группах ФП, ТП и ФП/ТП представлено на рис. 2.

В группе ФП наблюдали постепенное увеличение РН качества жизни в остром послеоперационном периоде и через 6 месяцев, тогда как МН качества жизни почти вдвое повысился в остром послеоперационном периоде, достоверно не изменяясь к полугоду ($p < 0,05$).

Повышение РН и МН качества жизни наблюдали на этапах исследования в группе ТП, при этом более выраженным оно было для МН ($p < 0,05$).

В группе ФП/ТП увеличение РН и МН качества жизни было почти идентичным в остром послеоперационном периоде, однако оба они снижались к 6 месяцам наблюдения ($p < 0,05$). Снижение более существенным было для РН.

Увеличение частоты классов 1 и 2 EHRA в первые полгода после РЧА соответствует данным [2] для ФП и [3] для ТП.

Мы не нашли данных о распределении классов EHRA до и после РЧА комбинированной ФП и ТП в специализированной литературе.

Влияние стандартных факторов ДКВР на течение и прогноз ФП подтверждается данными [4]. A. Bandini et al. [5] показали влияние тех же факторов у больных с пароксизмальной ФП после РЧА ТП. Взаимосвязь факторов ДКВР с исходно сочетанной ФП и ТП, а также изолированным ТП ранее не описана. Данных специализированной литературы о распределении классов ДКВР до и после РЧА ФП и ТП до и в первые полгода после РЧА мы не нашли.

Улучшение показателей качества жизни на протяжении 6 месяцев после РЧА ФП, показанное нами, сопоставимо с данными A. Skelly [6] и было большим для МН, в отличие от результатов MANTRA-PAF trial [7], где в большей степени увеличивались показатели РН. Установленное нами последовательное увеличение

Таблица 1. Дополнительный кардиоваскулярный риск пациентов в первые 6 месяцев после радиочастотной абляции в группах ФП, ТП и ФП/ТП

Группа наблюдения	Класс ДКВР	Этапы наблюдения		
		До абляции (n, % ± sP)	Острый п/о период (n, % ± sP)	6 месяцев (n, % ± sP)
ФП	ДКВР 1	0	0	3, 7 ± 3**
	ДКВР 2	6, 15 ± 4	6, 15 ± 4	12, 29 ± 13**
	ДКВР 3	12, 29 ± 6**	13, 32 ± 13**	6, 15 ± 4
	ДКВР 4	23, 56 ± 11*	22, 53 ± 10*	20, 49 ± 9*
ТП	ДКВР 1	0	0	2, 7 ± 3**
	ДКВР 2	1, 5 ± 2	1, 5 ± 2	6, 29 ± 13**
	ДКВР 3	6, 29 ± 14**	7, 33 ± 15**	1, 15 ± 4
	ДКВР 4	14, 66 ± 11*	13, 62 ± 10*	12, 49 ± 9*
ФП/ТП	ДКВР 1	0	0	1, 3 ± 2
	ДКВР 2	5, 15 ± 5	10, 29 ± 9	9, 26 ± 8
	ДКВР 3	10, 29 ± 9	7, 21 ± 7	8, 24 ± 8
	ДКВР 4	19, 56 ± 11*	17, 50 ± 10*	16, 47 ± 10*

*: разница между группами на одном этапе наблюдения, ($p < 0,05$); **: разница в группе на разных этапах наблюдения ($p < 0,05$).

показателей РН и МН в группе ТП в остром послеоперационном периоде и через полгода соответствует результатам [7].

Ранее не описано снижение показателей качества жизни на протяжении 6 месяцев после РЧА сочетанной ФП и ТП после увеличения в остром послеоперационном периоде, обнаруженное в нашем исследовании.

Худшую динамику показателей EHRA, ОКВР, РН и МН показателей качества жизни через 6 месяцев после РЧА в группе сочетанной ФП и ТП по сравнению с группами изолированных ФП или ТП в нашем исследовании, вероятно, можно объяснить меньшей эффективностью процедуры из-за выраженных структурных нарушений миокарда в данной группе пациентов и высокого риска рецидива обеих аритмий [8].

Оценка качества жизни в нашем исследовании проведена с использованием опросника SF-36, однако Н. А. Smith et al. [9] показали равную чувствительность оценки качества жизни по опроснику SF-36 и индексу качества жизни по Ferrans и Powers [10] для всех пациентов, большую чувствительность – для группы больных после кардиоверсии, большее удобство оценки последнего для пациентов после кардиоверсии ФП и ТП. Это свидетельствует о необходимости создания украиноязычной модификации опросника Ferrans и Powers.

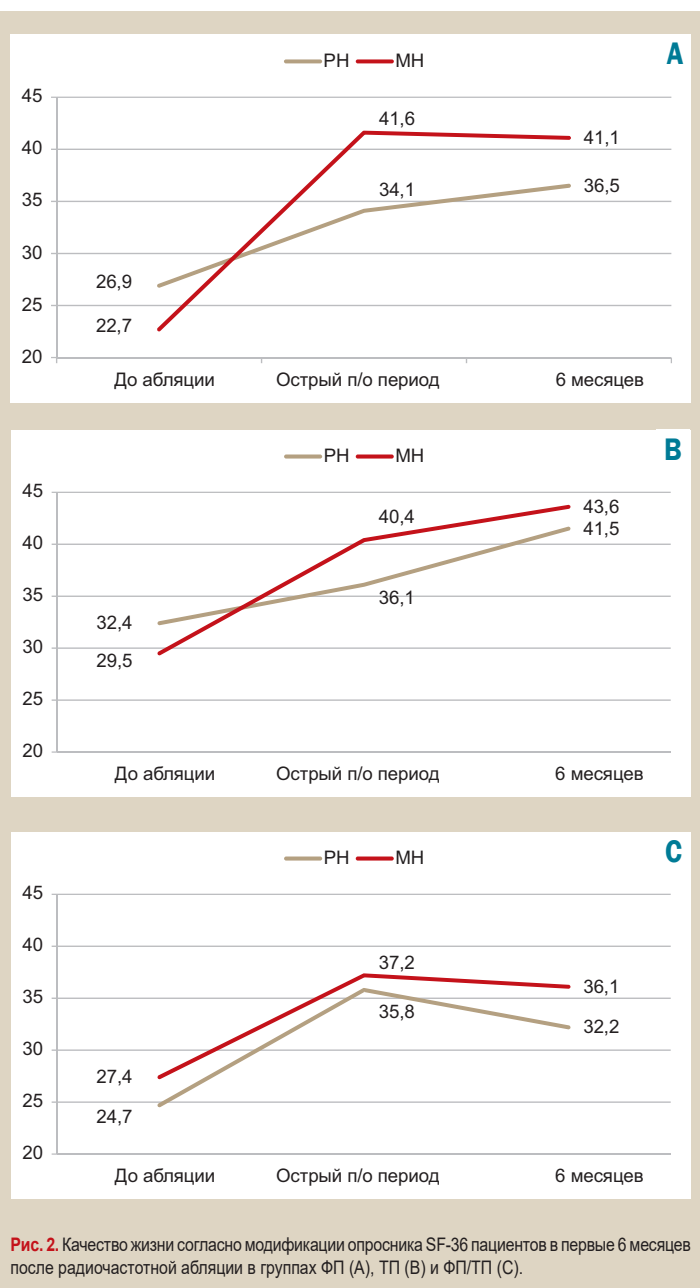
Выводы

1. Выраженность симптомов не превышала класс 1 EHRA через 6 месяцев после РЧА ТП у подавляющего большинства пациентов, после РЧА ФП – на треть реже, после РЧА комбинированной ФП/ТП – только у половины пациентов.

2. Снижение уровней ДКВР к полугодю после РЧА наблюдали только для изолированных ФП и ТП.

3. Показатели РН и МН качества жизни повышались в остром послеоперационном периоде после РЧА у всех пациентов, спустя 6 месяцев – лишь в группе изолированной ТП, снижаясь в группе комбинированной ФП/ТП.

Перспективы дальнейших исследований. Представляется целесообразным исследование клинических особенностей, качества жизни пациентов после РЧА ФП и ТП с учетом медикаментозной терапии в отдаленном



послеоперационном периоде. Оценку качества жизни после кардиоверсии ФП и ТП более целесообразно проводить по специфичному опроснику Ferrans и Powers для данной группы пациентов, что требует создания его украиноязычной модификации.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Фармакологические и интервенционные подходы к терапии пациентов с нарушениями сердечного ритма и артериальной гипертензией» (номер госрегистрации 0116U000973).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Брынза М. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Яблучанский Н. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Відомості про авторів:

Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
Яблучанський М. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Information about authors:

Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine.
Yabluchanskiy M. I., MD, PhD, DSc, Head of Internal Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 17.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2017

Список литературы

- [1] 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 23. – P. 3–16.
- [2] A decade of atrial fibrillation ablation: Shifts in patient characteristics and procedural outcomes / C. Teunissen, N. Clappers, R.J. Hassink et al. // *Neth Heart J*. – 2017. – Vol. 25. – Issue 10. – C. 559–566.
- [3] Catheter ablation for atrial flutter: a survey by the European Heart Rhythm Association and Canadian Heart Rhythm Society / B.M. Glover, J. Chen, K.L. Hong, et al. // *Europace*. – 2017. – Vol. 19. – Issue 4. – e1.
- [4] Kokubo Y. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation / Y. Kokubo, C. Matsumoto // *Circ J*. – 2016. – Vol. 80. – Issue 12. – C. 2415–2422.
- [5] Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up / A. Bandini, P. Golia, E. Caroli, et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2011. – Vol. 12. – Issue 2. – C. 110–5.
- [6] Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation / A. Skelly, R. Hashimoto, S. Al-Khatib, et al. – Rockville: AHRQ Publication, 2015. – 155 с.
- [7] Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial / H. Walfridsson, U. Walfridsson, J.C. Nielsen, et al. // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – Issue 2. – C. 215–21.
- [8] 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato, et al. // *Heart Rhythm*. – 2017. – №14. – Issue 10. – C. e275–e444.

- [9] Smith H. A comparison of four quality of life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI, and SEIQoL / H. Smith, R. Taylor, A. Mitchell // *Heart*. – 2000. – Vol. 84. – Issue 4. – C. 390–394.
- [10] Ferrans C. Quality of life index: development and psychometric properties / C. Ferrans, M. Powers // *Adv Nurs Sci*. – 1985. – Vol. 8. – Issue 1. – C. 15–24.

References

- [1] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Pressure*, 23, 3–16.
- [2] Teunissen, C., Clappers, N., Hassink, R., van der Heijden, J., Witkamp, F., & Loh, P. (2017). A decade of atrial fibrillation ablation. Shifts in patient characteristics and procedural outcomes *Netherlands Heart Journal*, 25(10), 559–566. doi: 10.1007/s12471-017-1019-7.
- [3] Glover, B., Chen, J., Hong, K., Boveda, S., Baranchuk, A., Haugaa, K., et al. (2017). Catheter ablation for atrial flutter: a survey by the European Heart Rhythm Association and Canadian Heart Rhythm Society. *EP Europace*, 19(4), e1. doi: 10.1093/europace/euw392.
- [4] Kokubo, Y., & Matsumoto, C. (2016). Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*, 80(12), 2415–2422. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0919.
- [5] Bandini, A., Golia, P., Caroli, E., Biancoli, S., & Galvani, M. (2011). Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 12(2), 110–115. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283403301.
- [6] Skelly, A., Hashimoto, R., Al-Khatib, S., Sanders-Schmidler, G., Fu, R., Brodt, E., & McDonagh, M. (2015) *Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
- [7] Walfridsson, H., Walfridsson, U., Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Janzon, M., et al. (2015). Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. *The MANTRA-PAF trial. Europace*, 17(2), 215–221. doi: 10.1093/europace/euu342.
- [8] Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y., Saad, E., Aguinaga, L., et al. (2017). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 50(1), 1–55. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- [9] Smith, H., Taylor, R., & Mitchell, A. (2000). A comparison of four quality of life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI, and SEIQoL. *Heart*, 84(4), 390–394.
- [10] Ferrans, C., & Powers, M. (1985). Quality of life index. *Advances in Nursing Science*, 8(1), 15–24. doi: 10.3917/rsi.088.0032.

Оцінювання показників кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу

О. Я. Бабак, М. М. Зайцева

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – оцінити показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Матеріали та методи. Обстежили 55 хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки. Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів, використовуючи набори реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК із цільної крові виконали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді–Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Результати. У підгрупі хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки з генотипом С/С гена рецептора ангіотензину II першого типу значення кінцевого діастолічного об'єму перевищувало таке на 13,45 % і 28,31 %; кінцевого систолічного об'єму – на 22,41 % і 39,09 %; кінцевого діастолічного розміру – на 10,67 % і 38,95 %; кінцевого систолічного розміру – на 15,63 % і 29,11 %; маси міокарда лівого шлуночка – на 11,18 % і 19,38 %, а фракція викиду була нижчою порівняно з хворими з генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$). У результаті дослідження не виявили відмінностей щодо діастолічної дисфункції лівого шлуночка залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу в обстежених.

Висновки. Аallel С поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки асоційована з морфофункціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії, збільшенням розмірів, об'ємів порожнини лівого шлуночка, зменшенням здатності міокарда до скорочення.

Ключові слова:

гемодинаміка, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, генетичний поліморфізм, ангіотензин II.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 305–308

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130462

E-mail: zaytsevamarianna@gmail.com

Оценка показателей кардиогемодинамики у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа

О. Я. Бабак, М. М. Зайцева

Цель работы – оценить показатели кардиогемодинамики у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа.

Материалы и методы. Обследовали 55 больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование аллельного полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Выделение ДНК из цельной крови выполняли с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-В» производства «ИнтерЛабСервис» (РФ) в соответствии с инструкцией. Правильность распределения частот генотипов определяли соответствием равновесия Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Согласно Хельсинкской декларации, все пациенты проинформированы о проведении клинического исследования и дали согласие на определение полиморфизма исследуемого гена.

Результаты. В подгруппе больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени с генотипом С/С гена рецептора ангиотензина II первого типа значение конечного диастолического объема превышало такое на 13,45 % и 28,31 %; конечного систолического объема – на 22,41 % и 39,09 %; конечного диастолического размера – на 10,67 % и 38,95 %; конечного систолического размера – на 15,63 % и 29,11 %; массы миокарда левого желудочка – на 11,18 % и 19,38 %, тогда как фракция выброса была ниже по сравнению с больными носителями генотипов А/С и А/А соответственно ($p < 0,05$). В результате исследования не обнаружили различий по диастолической дисфункции левого желудочка в зависимости от генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у обследованных.

Выводы. Аллель С полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени ассоциирована с морфофункциональными изменениями в сердце, а именно прогрессированием гипертрофии, увеличением размеров и объемов полости левого желудочка, уменьшением способности миокарда к сокращению.

Ключевые слова:

гемодинамика, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, генетический полиморфизм, ангиотензин II.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 305–308

Key words:
hemodynamics,
hypertension,
non-alcoholic
fatty liver
disease, genetic
polymorphism,
angiotensin II.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 305–308

Assessment of cardiac hemodynamics indicators in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease depending on angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism

O. Ya. Babak, M. M. Zaitseva

Aim of study is to estimate the indicators of cardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease depending on angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism.

Materials and methods. 55 patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease were comprehensively examined. The study of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism was carried out by means of the polymerase chain reaction method. Accuracy of genotype frequency distribution was assessed in accordance with the Hardy-Weinberg Equilibrium ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Results. In the subgroup of patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease with the angiotensin II type 1 receptor gene (A1166C) C/C genotype the values of end-diastolic volume exceeded by 13.45 % and 28.31 %; the end-systolic volume – by 22.41 % and 39.09 %; the end-diastolic diameter – by 10.67 % and 38.95 %; the end systolic diameter – by 15.63 % and 29.11 %; the left ventricular mass – by 11.18 % and 19.38 %, whereas the ejection fraction was lower compared to patients with the A/C and A/A genotypes, respectively ($P < 0.05$). According to our study results, no differences in left ventricular diastolic dysfunction were found depending on angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in the examined patients.

Conclusions. The C allele of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease is associated with the heart morphofunctional changes, namely, hypertrophy progression, left ventricular cavity size and volume enlargement and decrease in myocardial contractility.

За даними багатьох дослідників, у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) за наявності супутніх серцево-судинних захворювань, а саме артеріальної гіпертензії (АГ) відбуваються морфофункціональні зміни, як-от систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженням здатності міокарда до скорочення, дилатація порожнини серця, порушення показників центральної гемодинаміки [1,6] унаслідок патологічної активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), що зумовлює пошук доклінічних маркерів діагностики.

Дослідження генома людини зробили реальною ранню досимптомну діагностику не тільки генних, але й багатьох мультифакторних захворювань. На практиці така ціль може досягатися шляхом молекулярного тестування генів-кандидатів. Нині вивчають велику кількість генів, що беруть участь у ремоделюванні серця та порушеннях РАС при АГ [4,9].

Залишається невирішеним питання щодо наявності взаємозв'язків між генотипами A1166C поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1) і показниками кардіогемодинаміки у хворих на АГ із супутньою НАЖХП, що зумовлює необхідність та актуальність обраного напряму дослідження та дасть змогу поліпшити доклінічну діагностику коморбідних станів.

Мета роботи

Оцінити показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 55 хворих на АГ і НАЖХП. За дизайном дослідження пацієнтів поділили на підгрупи залежно від носійства генотипів гена AGTR1 (A1166C): у першу підгрупу ввійшли 10 осіб із C/C генотипом, у другу – 29 хворих з A/C генотипом, у третю – 16 з A/A генотипом.

Діагноз встановлювали відповідно до чинних наказів МОЗ України: від 24 травня 2012 р. № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія»; від 06 листопада 2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», а саме «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».

Ехокардіографічне дослідження виконали за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті «Vivid 3», зав. № 6009, 2004 р. У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) (мм), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (R. Devereux et al., 1986):

$$1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6.$$

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) досліджували шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували згідно з традиційними критеріями (М. Т. Алехин, В. П. Седов, 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена AGTR1 виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів, використовуючи набори реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою програмного пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, вірогідності й рівня вірогідності (p). Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати та їх обговорення

У хворих на АГ і НАЖХП залежно від різних генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 показники відповідали таким значенням: КДО – $157,29 \pm 5,19$ см³, КСО – $56,94 \pm 2,88$ см³, КДР – $5,34 \pm 0,06$ см, КСР – $6,08 \pm 0,07$ см, ФВ – $48,33 \pm 0,59$ %, що, ймовірно, зумовлено тяжчим перебігом АГ у цієї когорти хворих, швидшим розвитком декомпенсації серцевої діяльності на тлі гіпертензивного серця; ТЗСЛШ – $1,50 \pm 0,03$ см, ТМШП – $1,49 \pm 0,02$ см, ЛП – $4,17 \pm 0,06$ см, аорта – $3,51 \pm 0,03$ см, ММЛШ – $358,99 \pm 8,10$ г, Е – $0,74 \pm 0,01$ м/с, А – $0,80 \pm 0,02$ м/с, IVRT – $0,097 \pm 0,010$ с^{1/2}, DT – $0,293 \pm 0,030$ с^{1/2}, Е/А – $0,92 \pm 0,04$ од. у носіїв С/С генотипу; КДО – $136,14 \pm 4,68$ см³, КСО – $44,18 \pm 3,12$ см³, КДР – $4,77 \pm 0,08$ см, КСР – $5,13 \pm 0,07$ см, ФВ – $51,27 \pm 0,64$ %, ТЗСЛШ – $1,49 \pm 0,02$ см, ТМШП – $1,48 \pm 0,04$ см, ЛП – $4,15 \pm 0,04$ см, аорта – $3,42 \pm 0,05$ см, ММЛШ – $308,31 \pm 9,80$ г, Е – $0,72 \pm 0,02$ м/с, А – $0,79 \pm 0,01$ м/с, IVRT – $0,095 \pm 0,020$ с^{1/2}, DT – $0,287 \pm 0,020$ с^{1/2}, Е/А – $0,91 \pm 0,02$ од. у носіїв А/С генотипу; КДО – $112,76 \pm 7,73$ см³, КСО – $34,68 \pm 2,51$ см³, КДР – $3,26 \pm 0,07$ см, КСР – $4,31 \pm 0,08$ см, ФВ – $56,15 \pm 0,78$ %, ТЗСЛШ – $1,47 \pm 0,04$ см, ТМШП – $1,46 \pm 0,03$ см, ЛП – $4,03 \pm 0,04$ см, аорта – $3,34 \pm 0,04$ см, ММЛШ – $289,43 \pm 5,60$ г, Е – $0,69 \pm 0,02$ м/с, А – $0,78 \pm 0,01$ м/с, IVRT – $0,095 \pm 0,010$ с^{1/2}, DT – $0,276 \pm 0,010$ с^{1/2}, Е/А – $0,89 \pm 0,03$ од. у носіїв А/А генотипу (табл. 1).

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на АГ із супутньою НАЖХП із різними генотипами поліморфізму A1166C гена AGTR1 показало вірогідне збільшення розмірів і порожнин серця в носіїв С/С і А/С генотипів порівняно з носіями А/А генотипу ($p < 0,05$).

Аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 у хворих на АГ із супутньою НАЖХП показав, що за умови С/С генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДО у хворих із генотипом С/С перевищувало таке на 13,45 % і 28,31 %; КСО – на 22,41 % і 39,09 %; КДР – на 10,67 % і 38,95 %; КСР –

Таблиця 1. Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на АГ із супутньою НАЖХП із генотипами поліморфізму A1166C гена AGTR1 ($M \pm m$)

Показники, одиниці вимірювання	Генотипи поліморфізму A1166C гена AGTR1			p
	С/С (n = 10)	А/С (n = 29)	А/А (n = 16)	
КДО, см ³	157,29 ± 5,19	136,14 ± 4,68	112,76 ± 7,73	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КСО, см ³	56,94 ± 2,88	44,18 ± 3,12	34,68 ± 2,51	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КДР, см	5,34 ± 0,06	4,77 ± 0,08	3,26 ± 0,07	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
КСР, см	6,08 ± 0,07	5,13 ± 0,07	4,31 ± 0,08	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
ФВ, %	48,33 ± 0,59	51,27 ± 0,64	56,15 ± 0,78	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТЗСЛШ, см	1,50 ± 0,03	1,49 ± 0,02	1,47 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТМШП, см	1,49 ± 0,02	1,48 ± 0,04	1,46 ± 0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ЛП, см	4,17 ± 0,06	4,15 ± 0,04	4,03 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Аорта, см	3,51 ± 0,03	3,42 ± 0,05	3,34 ± 0,04	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ММЛШ, г	358,99 ± 8,10	318,87 ± 6,70	289,43 ± 5,60	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Е, м/с	0,74 ± 0,01	0,72 ± 0,02	0,69 ± 0,02	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
А, м/с	0,80 ± 0,02	0,79 ± 0,01	0,78 ± 0,01	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
IVRT, с ^{1/2}	0,097 ± 0,010	0,095 ± 0,020	0,095 ± 0,010	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
DT, с ^{1/2}	0,293 ± 0,030	0,287 ± 0,020	0,276 ± 0,010	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Е/А, од.	0,92 ± 0,04	0,91 ± 0,02	0,89 ± 0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

на 15,63 % і 29,11 % у хворих із генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 11,18 % і 19,38 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Оцінюючи здатність міокарда до скорочення, слід відзначити, що вона була на 13,93 % меншою в носіїв С/С генотипу порівняно з носіями А/А генотипу серед хворих на АГ, поєднану з НАЖХП ($p < 0,05$). Між 2 та 3 підгрупами вірогідних відмінностей щодо ФВ не виявили ($p > 0,05$).

Дослідження діастолічної функції у хворих на АГ і НАЖХП залежно від різних генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх залучених до дослідження ($p > 0,05$).

Результати доводять, що алель С поліморфізму A1166C гена AGTR1 у хворих на АГ і НАЖХП асоційована з морфофункціональними змінами в серці: прогресом гіпертрофії ЛШ, збільшенням розмірів, об'ємів порожнини ЛШ, зменшенням здатності міокарда до скорочення.

Результати нашого дослідження не суперечать результатам, які отримали інші дослідники [2,3,5,7,8,10].

На наш погляд, це пояснюється двома гіпотезами. По-перше, у хворих на АГ і НАЖХП, можливо, відбувається виразніша активація пресорних нейрогуморальних систем, зокрема симпато-адреналової та РАС, що зумовлює хронічне перевантаження ЛШ не тільки тиском, але й об'ємом. По-друге, наявність С алеля поліморфізму А1166С гена АГТ1 призводить до істотного підвищення рівня ангіотензиногену в плазмі, зумовлюючи збільшення вмісту ангіотензину II, що може пояснювати асоціацію цього поліморфізму з прогресуванням гемодинамічних змін шляхом гіперактивації РАС з іншого боку.

Висновки

1. У підгрупі хворих на АГ і НАЖХП із генотипом С/С гена АГТ1 значення КДО перевищувало таке на 13,45 % та 28,31 %; КСО – на 22,41 % та 39,09 %; КДР – на 10,67 % та 38,95 %; КСР – на 15,63 % та 29,11 %; ММЛШ – на 11,18 % та 19,38 %, тоді як ФВ була нижчою порівняно з хворими з генотипами А/С і А/А відповідно ($p < 0,05$).

2. За результатами нашого дослідження, не виявили відмінності щодо ДДЛШ залежно від генотипів поліморфізму А1166С гена АГТ1 у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Планується використати результати для визначення впливу терапії телмісартаном на морфофункціональні показники серця у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням генотипів поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу, що дасть змогу оптимізувати лікування таких хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2017

Відомості про авторів:

Бабак О. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

Зайцева М. М., аспірант каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бабак О. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Зайцева М. М., аспирант каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Babak O. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Zaitseva M. M., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Козлов О.П. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.П. Козлов // Одеський медичний журнал. – 2012. – №4(132). – С. 42–47.
- [2] Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India / N. Devi, V. Lakshmi, K. Padhy et al. // International journal of medical and health sciences. – 2013. – Vol. 2(1). – P. 1–12.
- [3] Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis / J.L. Wang, L. Xue, P.-P. Hao, et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2010. – Vol. 11. – P. 127–135.
- [4] Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients / N. Kato, Y. Tatara, M. Ohishi, et al. // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34(6). – P. 728–734.
- [5] Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population / P.P. Ramu, G. Umamaheswaran, D.G. Shewade, et al. // International journal of human genetics. – 2011. – Vol. 11(1). – P. 31–40.
- [6] Cirrhotic cardiomyopathy / S.A. Alqahtani, T.R. Fouad, S.S. Lee // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28(1). – P. 59–69.
- [7] Franchuk S.V. Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene / S.V. Franchuk // Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu. – 2012. – Vol. 2(16). – P. 446–452.
- [8] Influence of the AGTR1 A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study / A. Benetos, A. Giron, L. Joly, et al. // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26. – P. 1421–1427.
- [9] Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population / S. Mehri, S. Mahjoub, S. Hammami, et al. // Molecular. Biology Reports. – 2012. – Vol. 39(4). – P. 4059–4065.
- [10] Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-in Vascular Smooth Muscle Cells / A. Sugawara, K. Takeuchi, A. Uruno, et al. // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – №7. – P. 3125–3134.

References

- [1] Kozlov, O. P. (2012). Stan vnutrishniosertsevoi hemodynamiki u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky [Condition of intracardiac hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4(132), 42–47. [in Ukrainian].
- [2] Devi, N., Lakshmi, V., Padhy, K., Padhy, R., & Veerajju, P. (2013). Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India. *International J. of medical and health sciences*, 2(1), 1–12.
- [3] Wang, J. L., Li, X., Hao, P. P., Feng, X., Chen, Y. G., & Yun, Z. (2010). Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 11, 127–135. doi: 10.1177 / 1470320310364181.
- [4] Kato, N., Tatara, Y., Ohishi, M., Takeya, Y., Onishi, M., Maekawa, Y., & Rakugi, H. (2011). Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertension Research*, 34(6), 728–734. doi: 10.1038/hr.2011.28.
- [5] Ramu, P., Umamaheswaran, G., Shewade, D. G., Swaminathan, R. P., Dutta, T. K., Balachander, J., & Adithan, C. (2011). Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a South Indian Tamilian population. *International J. of Human Genetics*, 11(1), 31–40. doi: 10.1080/09723757.2011.11886120.
- [6] Alqahtani, S. A., Fouad, T. R., & Lee, S. S. (2008). Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*, 28, 59–69. doi: 10.1055 / s-2008-1040321.
- [7] Franchuk, S. V. (2012). Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene. *Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu*, 2(16), 446–452.
- [8] Benetos, A., Giron, A., Joly, L., Temmar, M., Nzietchueng, R., Panier, B., et al. (2013). Influence of the AGTR1 A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study. *Am. J. Hypertens*, 26, 1421–1427. doi: 10.1093/ajh/hpt141.
- [9] Mehri, S., Mahjoub, S., Hammami, S., Zaroui, A., Frih, A., Betbout, F., et al. (2012). Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Molecular Biology Reports*, 39(4), 4059–4065. doi: 10.1007/s11033-011-1187-2.
- [10] Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Ikeda, Y., Arima, S., Kudo, M., et al. (2001). Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-in Vascular Smooth Muscle Cells. *Endocrinology*, 142(7), 3125–3134. doi: 10.1210/endo.142.7.8272.

Computational technology of daily blood pressure monitoring results comparison in patients with arterial hypertension

O. M. Matsuga¹, I. V. Drozdova², A. K. Akimova¹

¹Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine, ²State Institution "Ukrainian State Scientific and Research Institute of Medical and Social Problems of Disability MoH of Ukraine", Dnipro

The evaluation of treatment effectiveness and further patient with arterial hypertension (AH) monitoring require the target level of arterial pressure achievement and its control by means of daily monitoring of blood pressure (DMBP).

Purpose of the work involves development, software implementation and practical approval of computational technology in order to compare the results of patient's two daily monitoring of blood pressure.

Material and methods. The open controlled study included 10 patients with AH at the third stage in long term after a cerebral stroke. Patients were treated according to the regulatory basis. DBPM was conducted using device ABPM-01 (Meditech, Hungary) twice (before the treatment and after 1 year). Results comparison of the first and repeated DMBP was carried out by means of proposed computational technology and its own software ArtHyper in which the technology was implemented. The technology is based on the comparison of DMBP indices distribution functions using the two-sample Kolmogorov test and the Wilcoxon test.

Results. The proposed technology work was demonstrated in terms of two patients. The target level of arterial pressure was achieved only for the first patient. The majority of DMBP indices distribution for this patient did not change in a year, in other words, the blood pressure and heart rate remained stable due to the treatment. The level of PBP slightly decreased, but in this case it was a positive factor. The second patient didn't follow the complete course of treatment and didn't achieve the target level of blood pressure. His levels of diastolic blood pressure and heart rate increased.

Conclusions. The computational technology of two patient's DMBP results comparison was developed. Its practical testing was carried out on real data and demonstrated the effectiveness of technology to detect changes in the second results monitoring and the possibility of its application for the evaluation of rehabilitation and treatment efficiency in patients with arterial hypertension.

Key words:
blood pressure monitoring, computational technology, results comparison.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 309–314

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130459

E-mail:
molgan@ua.fm

Обчислювальна технологія порівняння результатів добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

O. M. Мацуга, I. B. Дроздова, A. K. Акімова

Оцінювання ефективності лікування та контроль за станом пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) потребують досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) і його підтвердження за допомогою добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ).

Мета роботи – розробка та програмна реалізація обчислювальної технології для порівняння результатів двох ДМАТ пацієнта, а також практична апробація технології на реальних даних.

Матеріали та методи. Відкрите контрольоване дослідження охоплювало 10 хворих на АГ III ст. у віддалений термін після перенесеного мозкового інсульту. Лікування хворих здійснювали згідно з нормативною базою. ДМАТ виконали на апараті АВРМ-1 (Meditech, Угорщина) двічі (до початку лікування і через 1 рік). Результати першого та повторного ДМАТ порівняли за допомогою запропонованої обчислювальної технології та власного програмного забезпечення ArtHyper, в якому її реалізували. Технологія базується на порівнянні функцій розподілів показників ДМАТ за допомогою двовибіркового критерію Колмогорова та критерію Вілкоксона.

Результати. Роботу технології продемонстрували на прикладі двох пацієнтів, в одного з них вдалося досягти цільового рівня АТ. У першого пацієнта розподіл більшості показників ДМАТ через рік не змінився, тобто завдяки лікуванню рівень АТ і частота серцевих скорочень хворого залишилися на стабільному рівні, дещо зменшився рівень ПАТ, але це позитивний фактор. У другого пацієнта, який не дотримувався призначеного лікування й не досяг цільового рівня АТ, підвищилися рівень діастолічного АТ і частота серцевих скорочень.

Висновки. Розробили обчислювальну технологію порівняння результатів двох ДМАТ пацієнта. Виконали її практичну апробацію на реальних даних, що засвідчила ефективність технології для виявлення змін у результатах повторного моніторингу та можливість її застосування для оцінювання результативності реабілітації та лікування хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова:
добове моніторування артеріального тиску, обчислювальна технологія, порівняння результатів.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 309–314

Вычислительная технология сравнения результатов суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

O. H. Мацуга, И. В. Дроздова, А. К. Акимова

Оценка эффективности лечения и контроль за состоянием больного артериальной гипертензией (АГ) требуют достижения целевого уровня артериального давления (АД) и его проверки с помощью суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

Цель работы – разработка и программная реализация вычислительной технологии для сравнения результатов двух СМАД пациента, а также практическая апробация технологии на реальных данных.

Ключевые слова:
суточное мониторинг артериального давления, вычислительная технология, сравнение результатов.

Материалы и методы. Открытое контролируемое исследование охватывало 10 больных артериальной гипертензией III стадии в отдаленный срок после перенесенного мозгового инсульта. Лечение больных осуществляли согласно нормативной базе. СМАД проводили на аппарате АВРМ-01 (Meditech, Венгрия) дважды (до начала лечения и через 1 год). Результаты первого и повторного СМАД сравнивали с помощью предложенной вычислительной технологии и собственного программного обеспечения ArtHuger, в котором ее реализовали. Технология базируется на сравнении функций распределения показателей СМАД с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова и критерия Вилкоксона.

Результаты. Работу предложенной технологии продемонстрировали на примере двух пациентов, у одного из которых удалось достичь целевого уровня АД. У первого пациента распределение большинства показателей СМАД через год не изменилось, то есть благодаря лечению уровень АД и частота сердечных сокращений больного остались на стабильном уровне, несколько изменился уровень ПАД, но это было позитивным фактором. У второго пациента, который не придерживался назначенного лечения и не достиг целевого уровня АД, выросли уровень диастолического АД и частота сердечных сокращений.

Выводы. Разработана вычислительная технология сравнения двух СМАД пациента. Проведена ее практическая апробация на реальных данных, которая подтвердила эффективность технологии для установления изменений в результатах повторного мониторинга и возможность ее применения для оценки результативности реабилитации и лечения больных артериальной гипертензией.

Daily monitoring of blood pressure (DMBP) is a modern and effective method used for diagnosis and evaluation the effectiveness of arterial hypertension treatment (AH) [2,4–6]. Currently, the methods and software have been developed for analysis of DMBP results with the purpose of arterial hypertension diagnosis [3,4,7,8]. However, the treatment effectiveness and the further patient's condition assessment require blood pressure re-monitoring and comparison of these results with previously obtained ones. Usually the comparison is limited to DMBP indices values comparison. But differences in the values can be insignificant and caused by chance. So, such kind of comparison cannot be considered as acceptable. This work is aimed at developing a more effective and objective technology in order to compare a patient's two DMBP results.

Purpose

Purpose of the work involves development, software implementation and practical approval of computational technology in order to compare the results of patient's two daily monitoring of blood pressure.

Materials and methods

10 patients were examined in the State Institution "Ukrainian State Scientific and Research Institute of Medical and Social Problems of Disability". Inclusion criterion for study was essential hypertension at the 3rd stage in patients aged 30–59 years. Exclusion criteria were secondary form of arterial hypertension, renal artery stenosis, permanent atrial fibrillation, severe disturbances of liver and kidneys functions, myocardial infarction, cardiosurgical interventions, uncompensated diabetes, presence of comorbidities that could affect the survival and quality of patients life within 3 months, treatment refusal. All patients received information for patients and signed an agreement on consent to participate in the study.

Arterial hypertension was diagnosed according to the requirements of the normative documents currently in force: "Resolution and Clinical Report of Medical Care: Arterial Hypertension", guidelines of the Ukrainian Association of Cardiologists (2013), guidelines of the European Society of Cardiology (2013), adapted clinical resolution "Modern Principles of Diagnosis and Treatment

of Patients with Acute Ischemic Stroke and TIA" and unified clinical report of medical care "Ischemic Stroke".

DMBP was conducted in all patients by means of the conventional method using device ABPM-01 (Meditech, Hungary) [4–6]. During the day five parameters were recorded: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse blood pressure (PBP), average blood pressure (BP) and heart rate (HR). The measurements were carried out in the following way: during the day – every 15 minutes and at night (from 22.00 to 6.00) – every 30 minutes. Patients led a normal lifestyle and experienced regular physical and psycho-emotional stresses [4–6].

One year later DBPM was carried out using the same device.

The question arises as to whether patients' condition has changed in a year, and whether medical treatment was effective.

The computational technology to compare the first and second DMBP patient's results was suggested in order to have this question answered.

The following considerations were used in the technology development. DMBP indices for processing are not constant throughout the day. Firstly, they fluctuate due to physiological factors, for example, blood pressure at night is always lower, and secondly, they are influenced by random external factors such as stress, weather changes and so on. In view of the random effects, DMBP indices can be recognized as random values and hereby it is possible to consider their probability distribution. Then, in order to check the changes in DMBP indices of the patient after re-examination, it is advisable to check whether the distribution function changes. These considerations make it possible to suggest the computational technology to compare the distribution functions of the DMBP indices.

For each of the five DMBP indices the computational technology involves the following steps:

1. To build an empirical distribution functions [1,9] for the selected index according to the information of the 1st and 2nd blood pressure monitoring.

2. To compare the distribution functions of the indices during the 1st and 2nd monitoring by means of the two-sample Kolmogorov test [1,9]. If provided by the given significance level a inequality $P < \alpha$ holds true, it can be argued that distribution function of the index during the 2nd monitoring

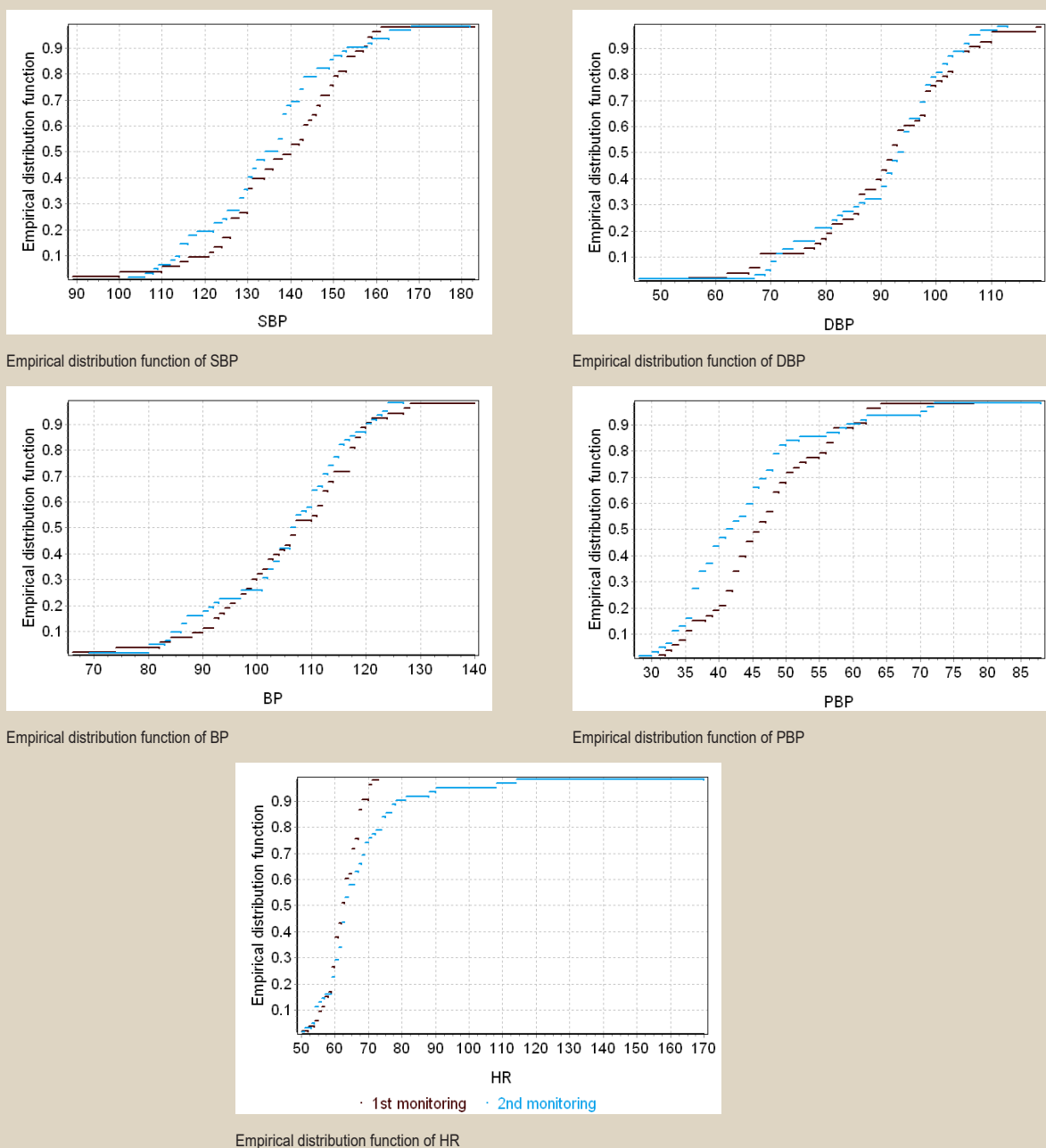


Fig. 1. Empirical distribution functions of the indices of the 1st and 2nd DMBP for the first patient.

significantly differs from the function that took place during the 1st monitoring. In this case one shall proceed to step 3. Otherwise, it is assumed that the distribution function doesn't change.

3. To check whether the differences in the distribution functions of indices are explained by the shift and, if so, the distribution function for the 2nd monitoring is shifted left or right relative to the distribution function for the 1st monitoring. For this purpose it is possible to apply the non-parametric statistical test such as the Wilcoxon test [1,9].

The proposed computational technology is implemented in its own software ArtHyper written in the C# programming language in the environment Microsoft Visual Studio 2012.

Results and discussion

By means of ArtHyper software the practical testing of the proposed technology on real data was conducted. As an example, the results are provided below for two patients – one, who followed the prescribed medical treatment, and the other, who didn't follow it completely. During the application of all the tests, $\alpha = 0.05$ was used. The empirical distribution functions of the SBP, DBP, PBP, BP, HR were constructed for the patient who followed the prescribed medical treatment in accordance with the 1st and repeated DMBP, see Fig. 1.

According to the two-sample Kolmogorov test results, the distribution functions of PBP for two monitoring processes differed significantly and for the other indices

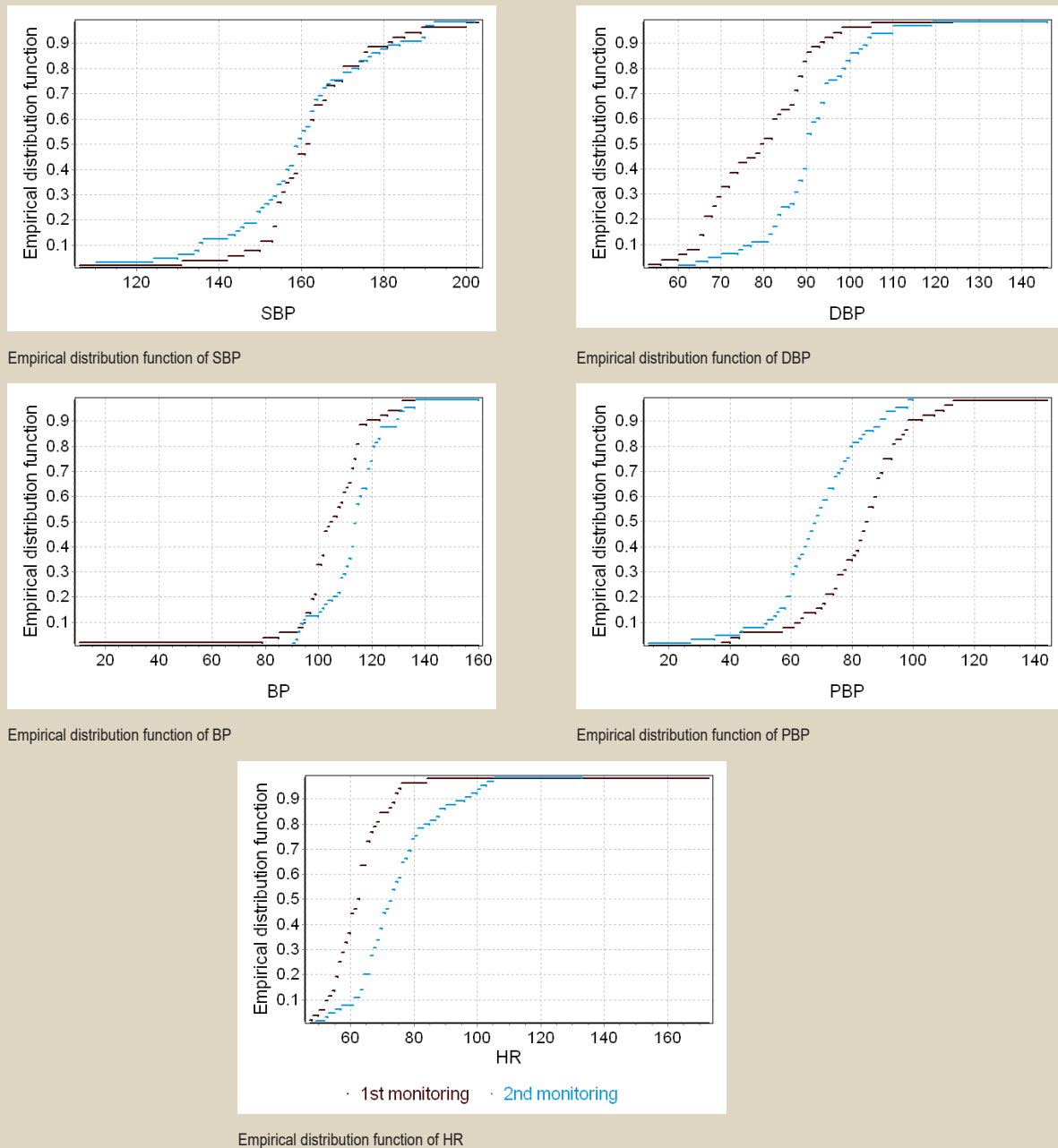


Fig. 2. Empirical distribution functions of the indices of the 1st and 2nd DMBP for the second patient.

they were equal (Table 1). According to the Wilcoxon test results (Table 2), the distribution function of PBP obtained during the second DMAT shifted left as compared to another that took place during the first patient's examination. This indicated that the PBP level had declined in a year.

Consequently, most of the DMAT indices distribution for this patient did not change in a year, in other words, the blood pressure and heart rate of the patient remained stable due to the treatment. The level of PBP slightly decreased, but in this case it was a positive factor.

For the patient who didn't follow the complete course of treatment the empirical distribution functions of the SBP, DBP, PBP, BP, HR were constructed according to the 1st and repeated DMAT, see Fig. 2.

Results of the indices distribution comparison by means of the two-sample Kolmogorov test suggest that the distribution of SBP in a year remained unchanged and the distribution of four other indices changed (Table 3). Herewith in accordance with the Wilcoxon test results (Table 4), we might as well say that the distribution functions of DBP, BP and HR in a year turned out to be shifted right in comparison with those that occurred at the beginning. Consequently, the level of these indices increased in a year. The distribution function of PBP turned out to be shifted left, that sounds logically in this case.

Thus in a year the patient's condition became worse. The levels of diastolic blood pressure and heart rate increased.

A similar study was conducted for another 8 patients. The conclusions regarding the condition of all 10 patients derived from the application of the proposed technology of the 1st and repeated DMBP results comparison were confirmed by an additional medical patients' examination. The conclusions were confirmed to be correct and justified. This suggests that the technology may be effective for the evaluation of rehabilitation and treatment efficiency.

Conclusions

The computational technology of two patient's DMBP results comparison was developed and implemented in its own software ArtHyper. The technology is based on distribution functions of the DMBP indices comparison using the two-sample Kolmogorov test and the Wilcoxon test. Its practical testing was carried out on real data and demonstrated the effectiveness of technology to detect changes in the second results monitoring and the possibility of its application for the evaluation of rehabilitation and treatment.

Further researches can be directed to carry out computational technology practical testing for a large number of patients.

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

Information about authors:

Matsuga O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Mathematical Support of Calculating Machines Department, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine.
Drozdova I. V., MD, PhD, DSci, Head of the Department of Medico-Social Examination and Rehabilitation in Internal, Nervous Diseases and Psychosomatic Disorders, State Institution "Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine", Dnipro.
Akimova A. K., Graduate Student, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Мацуга О. М., канд. техн. наук, доцент каф. математичного забезпечення ЕОМ, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна.
Дроздова І. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, керівник відділу медико-соціальної експертизи та реабілітації при внутрішніх, нервових хворобах і психосоматичних розладах, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро.
Акімова А. К., магістрант Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, Україна.

Сведения об авторах:

Мацуга О. Н., канд. техн. наук, доцент каф. математического обеспечения ЭВМ, Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, Украина.
Дроздова И. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, руководитель отдела медико-социальной экспертизы и реабилитации при внутренних, нервных болезнях и психосоматических расстройствах, ГУ «Украинский государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем инвалидности МЗО Украины», г. Днепро.
Акимова А. К., магистрант Днепропетровского национального университета имени Олеся Гончара, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 01.11.2017
Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 05.12.2017

Table 1. The two-sample Kolmogorov test results for the first patient

Index	z	$K(z)$	p	Conclusions about the equality of distribution functions of the indices during the 1 st and 2 nd monitoring
SBP	1.041	0.771	0.229	Distribution functions are equal
DBP	0.454	0.014	0.986	Distribution functions are equal
BP	0.651	0.209	0.791	Distribution functions are equal
PBP	1.391	0.958	0.042	Distribution functions are different
HR	1.134	0.847	0.153	Distribution functions are equal

Table 2. The Wilcoxon test results for the first patient

Index	W	u	p	Conclusions about the shift of distribution functions of the indices during the 1 st and 2 nd monitoring
SBP	3327.5	1.422	0.155	There is no shift
DBP	3067	-0.039	0.969	There is no shift
BP	3169.5	0.536	0.592	There is no shift
PBP	3463	2.183	0.029	Left shift
HR	2801	-1.532	0.126	There is no shift

Table 3. The two-sample Kolmogorov test results for the second patient

Index	z	$K(z)$	p	Conclusions about the equality of distribution functions of the indices during the 1 st and 2 nd monitoring
SBP	0.868	0.562	0.438	Distribution functions are equal
DBP	2.295	1	0	Distribution functions are different
BP	1.840	0.998	0.002	Distribution functions are different
PBP	2.439	1	0	Distribution functions are different
HR	2.853	1	0	Distribution functions are different

Table 4. The Wilcoxon test results for the second patient

Index	W	u	P	Conclusions about the shift of distribution functions of the indices during the 1 st and 2 nd monitoring
SBP	3234.5	0.913	0.361	There is no shift
DBP	2153.5	-5.016	0	Right shift
BP	2440	-3.445	0.001	Right shift
PBP	3928	4.717	0	Left shift
HR	2049	-5.589	0	Right shift

References

- [1] Aivazyan, S. A., Yenyukov, I. S., & Meshalkin, L. D. (1983). *Prikladnaya statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaya obrabotka dannykh* [Applied statistics: Bases of modeling and initial data processing]. Moscow: Finansy i statistika. [in Russian].
- [2] Vayda, L. S., Lozinska, N. V., Habriel, M. V., & Gay, O. I. (2015). Pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterialnogo tysku, lipidnoho spektra krovei, vazodylatatorna funktsiia endoteliiu ta indeks masy tila u khvorykh na arterialnu hipertenziiu na tli likuvannya karvedylolom i atenololom [The parameters of the 24 hours blood pressure monitoring, blood lipid spectrum, endothelial vasodilator function and body mass index in patients with arterial hypertension under treatment with carvedilol and atenolol]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 55–60. [in Ukrainian].
- [3] Dereza, A. Yu., & Prystavka, P. O. (2005). Kuskovo-markivska model protsesu zminy arterialnogo tysku za chasom [Piecewise Markov model of changes in blood pressure over time]. *Aktualni problemy avtomatyzatsii ta informatsiynikh tekhnolohii*, 9, 3–12. [in Ukrainian].
- [4] Dzyak, H. V., Kolesnyk T. V., & Pohoretskyi, Yu. N. (2005). *Sutochnoje monitorovanie arterialnogo davleniya* [Daily blood pressure monitoring]. Dnipro. [in Russian].
- [5] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al (2013) ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension

- of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.*, 34(28), 2159–2219.
- [6] Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar R., Beilin, L., & Bilò, G., et al. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 32(7), 1359–1366. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- [7] Khachapuridze, T. N. (2003). Modelirovanie monitoringa serdechno-sosudistoj sistemy [Modelling of monitoring of the cardiovascular system]. *Aktualni problemy avtomatyzatsii ta informatsiinykh tekhnolohii*, 7, 142–149. [in Russian].
- [8] Matsuga, O. M., & Dereza, A. Yu. (2006). Realizatsiia sumishei rozpodiliv v avtomatyzovanii systemi ViStA Med [Implementation of mixtures of distributions in the automated system ViStA Med]. *Aktualni problemy avtomatyzatsii ta informatsiinykh tekhnolohii*, 10, 15–25. [in Ukrainian].
- [9] Babak, V. P., Biletzkiy, A. J., Pristavka, O. P., & Pristavka P. O. (2001). *Statystychna obrobka danykh [Statistical processing of data]*. Kyiv. [in Ukrainian].

Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в анамнезе

Н. И. Капшитарь, В. Д. Сыволап

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – установить предикторы стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 55 больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, из них 38 (67 %) мужчин. Средний возраст – $63,0 \pm 10,6$ года. У 32 человек при поступлении в стационар диагностирована стрессовая гипергликемия. Средний уровень глюкозы у пациентов с гипергликемией составил $9,25 \pm 0,35$ ммоль/л, с нормогликемией – $6,05 \pm 0,23$ ммоль/л. При построении модели множественной линейной регрессии использовали данные анамнеза, расчет индекса массы тела. Сахарный диабет в анамнезе и впервые диагностированный сахарный диабет при дальнейшем обследовании пациента являлись критериями исключения.

Результаты. При построении модели множественной линейной регрессии установили 3 достоверные фактора риска: мужской пол, индекс массы тела и нарушение ритма в анамнезе. При увеличении ИМТ на 10 г/м^2 уровень гликемии увеличился в среднем на $2,1$ ммоль/л; у мужчин уровень гликемии в среднем на $1,4$ ммоль/л выше, чем у женщин, а наличие нарушений ритма в анамнезе увеличивает уровень гликемии в среднем на $3,01$ ммоль/л. Коэффициент детерминации R-квадрат равен $0,95$, что подтверждает высокое качество модели. С помощью коэффициента эластичности ($e = 0,727$) определено, что наибольшее влияние оказывает индекс массы тела. При увеличении ИМТ на 1% , уровень гликемии увеличится в среднем на $0,73 \%$. Относительный риск развития стрессовой гипергликемии у пациентов с нарушением ритма в анамнезе составил $2,94$ (95 % ДИ $1,77-4,88$), $p \leq 0,05$.

Выводы. У больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, предикторами развития стрессовой гипергликемии являются ИМТ, мужской пол и наличие нарушений ритма в анамнезе. У пациентов с нарушением ритма относительный риск развития стрессовой гипергликемии в $2,94$ раза выше, чем у лиц без нарушений ритма.

Ключевые слова:

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

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 315–318

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130809

E-mail:

svd.zgmu@gmail.com, stonataliya@gmail.com

Предикторы розвитку стресової гіперглікемії у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, без цукрового діабету в анамнезі

Н. І. Капшитар, В. Д. Сиволап

Мета роботи – виявити предиктори стресової гіперглікемії у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, без цукрового діабету в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежили 55 хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю; з них 38 (67 %) чоловіків. Середній вік – $63,0 \pm 10,6$ року. У 32 осіб при надходженні у стаціонар виявлена стресова гіперглікемія. Середній рівень глюкози у пацієнтів із гіперглікемією становив $9,25 \pm 0,35$ ммоль/л, з нормоглікемією – $6,05 \pm 0,23$ ммоль/л. При побудові моделі множинної лінійної регресії використовували дані анамнезу, розрахунок індексу маси тіла. Цукровий діабет в анамнезі та вперше виявлений цукровий діабет під час обстеження пацієнта були критеріями виключення.

Результати. Будуючи моделі множинної лінійної регресії, виявили 3 вірогідні фактори ризику: чоловіча стать, індекс маси тіла й порушення ритму в анамнезі. При збільшенні ИМТ на 10 г/м^2 рівень глікемії збільшиться в середньому на $2,1$ ммоль/л, у чоловіків рівень глікемії в середньому на $1,4$ ммоль/л вище, ніж у жінок, а наявність порушень ритму в анамнезі збільшує рівень глікемії в середньому на $3,01$ ммоль/л. Коефіцієнт детермінації R-квадрат дорівнює $0,95$, що підтверджує високу якість моделі. За допомогою коефіцієнта еластичності ($e = 0,727$) визначено, що найбільший вплив чинить індекс маси тіла. При збільшенні ИМТ на 1% рівень глікемії збільшиться в середньому на $0,73 \%$. Відносний ризик розвитку стресової гіперглікемії у пацієнтів із порушенням ритму в анамнезі становив $2,94$ (95 % ДІ $1,77-4,88$), $p \leq 0,05$.

Висновки. У хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, предикторами розвитку стресової гіперглікемії є індекс маси тіла, чоловіча стать і наявність порушень ритму в анамнезі. У пацієнтів з порушенням ритму відносний ризик розвитку стресової гіперглікемії в $2,94$ рази вищий, ніж в осіб без порушень ритму.

Ключові слова:

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

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 315–318

Predictors of stress hyperglycemia in patients with acute phase of Q-wave myocardial infarction complicated by acute heart failure without diabetes history

N. I. Kapshytar, V. D. Syvolap

The aim was to identify the predictors of stress hyperglycemia in patients with acute phase of Q-wave myocardial infarction complicated by acute heart failure without diabetes history.

Key words:

Q myocardial infarction, acute heart failure, hyperglycemia.

Materials and methods. 55 patients in acute phase of Q-wave myocardial infarction complicated by acute heart failure were examined. 38 (67 %) of them were male. The average age was 63.0 ± 10.6 years. Stress hyperglycemia was revealed in 32 persons on admission. The average level of glucose in patients with hyperglycemia was 9.25 ± 0.35 mmol/l, with normoglycemia – 6.05 ± 0.23 mmol/l. When constructing the multivariate linear regression model we used the data from anamnesis and body mass index calculation. Diabetes mellitus in past history and diabetes mellitus first-diagnosed on further patient's examination were the exclusion criteria.

Results. Three reliable risk factors in the construction of multivariate linear regression model were identified: male, body mass index and history of rhythm disorders. With increasing body mass index by 10 g/m^2 the levels of glycemia increased by 2.1 mmol/l, glucose level in men was higher than in women by 1.4 mmol/l and the past history of rhythm disorders increased the level of glucose by 3.01 mmol/l. The coefficient of determination (R-squared) was 0.95, which confirmed the high quality of the model. Body mass index was determined to have the greatest impact, using coefficient of elasticity ($e = 0.727$). The increase of 1 % in body mass index led to increase in glucose level by an average of 0.73 %. The relative risk of stress hyperglycemia in patients with a past history of rhythm disorders was 2.94 (95 % CI 1,77–4,88), $P \leq 0.05$.

Conclusions. In patients with the acute phase of Q-wave myocardial infarction, complicated by acute heart failure, the predictors of stress hyperglycemia development were the body mass index, male and past history of rhythm disorders. In patients with history of rhythm disorders the relative risk of stress hyperglycemia was 2.94 times higher than in persons without history of rhythm disorders.

Стрессовую гипергликемию регистрируют у 60 % пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1]. Синдром стрессовой гипергликемии включает 3 состояния: гипергликемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [2]. Гипергликемия развивается в результате активации на фоне стресса симпатической нервной системы, выброса контринсулярных гормонов и провоспалительных цитокинов [3]. Патогенез развивающейся на ее фоне инсулинорезистентности изучен не до конца, однако известно, что нарушения происходят как на пререцепторном, так и на рецепторном и пострецепторном уровнях в результате гликозилирования транспортных и других белков [4]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая запускает патологическую задержку натрия, дисфункцию эндотелия и свертывающей системы крови [5].

Согласно консенсусу Американской ассоциации эндокринологов и Американской диабетической ассоциации (АДА), стрессовой гипергликемией можно считать любое повышение уровня глюкозы крови выше 7,8 ммоль/л при отсутствии ранее диагностированного сахарного диабета [6]. В исследовании доказано, что стрессовая гипергликемия при ОИМ повышает риск развития острой сердечной недостаточности, аритмии и кардиогенного шока [7], оказывает негативное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, повышает уровень смертности и риск рецидива ОИМ [8–11]. Высокий уровень сахара активизирует процесс перекисного окисления липидов и повышение активности воспалительных ферментов, что приводит к гибели сердечной мышцы [12]. Установлено, что гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом имеет меньшее прогностическое значение, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена в анамнезе [13]. Однако предикторы развития стрессовой гипергликемии при ОИМ до конца не изучены, а известные данные противоречивы.

Цель работы

Установить предикторы стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в анамнезе.

Материалы и методы исследования

При построении множественной линейной регрессионной модели использованы результаты обследования 55 пациентов, из них 38 (67 %) мужчин. Средний возраст – $63,0 \pm 10,6$ года. Диагноз острый Q-инфаркт миокарда установлен на основании клинической картины, результатов биохимического (уровень тропонина I) и инструментального (ЭКГ, ЭХО-КС) обследований. Классификация острой сердечной недостаточности (ОСН) представлена по Киллип (Киллип I – 21, Киллип II – 24, Киллип III – 10 пациентов). У 32 человек при поступлении в стационар установлена стрессовая гипергликемия – уровень глюкозы выше 7,8 ммоль/л (рекомендации АДА, 2015). Для построения математической модели множественной линейной регрессии использованы данные анамнеза, измерения массы тела и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Сахарный диабет в анамнезе и впервые диагностированный сахарный диабет при дальнейшем обследовании пациента рассматривали как критерии исключения. Статистическая обработка проведена в программе Microsoft Excel. Достоверность различий качественных признаков независимых выборок оценивали с помощью критерия χ^2 . Числовые данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Абсолютные значения в процентах % (n). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

При исследовании предикторов развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного ОСН, без сахарного диабета, определяли влияние таких факторов: пол, нелеченная ранее гипертоническая болезнь (ГБ), прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов, стенокардия и нарушения ритма в анамнезе, курение, отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца (ИБС), наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) накануне поступления, величина ИМТ (табл. 1). Средний уровень глюкозы у пациентов с гипергликемией составил $9,25 \pm 0,35$ ммоль/л, с нормогликемией – $6,05 \pm 0,23$ ммоль/л.

Результаты и их обсуждение

При проведении множественного линейного регрессионного анализа установили достоверное влияние на вели-

чину гликемии 3 факторов: ИМТ, мужской пол пациента и наличие нарушений ритма в анамнезе (табл. 2).

Используя эти переменные, построили линейную модель множественной регрессии:

$$Y = 0,21X_1 + 1,4X_2 + 3,01X_3,$$

где Y – уровень гликемии на момент поступления; X_1 – ИМТ; X_2 – пол пациента; X_3 – наличие нарушений ритма в анамнезе.

Коэффициент детерминации R-квадрат равен 0,95, что подтверждает высокое качество модели.

Полученная модель свидетельствует, что при увеличении ИМТ на 10 г/м² уровень гликемии увеличится в среднем на 2,1 ммоль/л. У мужчин уровень гликемии в среднем на 1,4 ммоль/л выше, чем у женщин, а наличие нарушений ритма в анамнезе увеличивает уровень гликемии в среднем на 3,01 ммоль/л.

Для определения силы влияния признаков на уровень гликемии рассчитан коэффициент эластичности: $e_1 = 0,727$, $e_2 = 0,123$, $e_3 = 0,145$. Из уровня коэффициентов следует, что наибольшее влияние оказывает ИМТ. При увеличении ИМТ на 1 % уровень гликемии увеличится в среднем на 0,73 %.

При анализе таблиц сопряженности относительный риск (ОР) развития стрессовой гипергликемии у пациентов с нарушением ритма в анамнезе составил 2,94 (95 % ДИ 1,77–4,88), $p \leq 0,05$. ОР развития гипергликемии у мужчин составил 1,24, однако не был достоверным.

В ретроспективном исследовании R. Gard et al. (2013) [14] изучены предикторы развития постоперационной стрессовой гипергликемии у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Проанализированы истории болезни 3658 пациентов, у 1453 из которых развилась стрессовая гипергликемия. При построении множественной логистической регрессионной модели в качестве предикторов рассматривали 15 факторов, которые включали данные анамнеза, объективного статуса, биохимического исследования крови и вид операции. Факторами, достоверно ассоциированными с развитием стрессовой гипергликемии, названы женский пол, возраст, индекс массы тела, уровень креатинина сыворотки крови, фракция выброса левого желудочка, кардиохирургические операции в анамнезе и кардиогенный шок на предоперационном этапе. У пациентов с гипергликемией отмечен больший процент интра- и постоперационных осложнений в сравнении с больными с нормогликемией. В нашем исследовании установлена ассоциация уровня стрессовой гипергликемии с ИМТ и полом пациента, но в качестве предиктора определен мужской, а не женский пол, в отличие от результатов R. Gard et al. (2013) [14]. Это может быть обусловлено критериями включения пациентов в исследование и особенностями заболеваемости ОИМ в зависимости от пола.

Имеются данные об использовании биохимических показателей крови в качестве предикторов стрессовой гипергликемии у пациентов с ОИМ. В исследовании Вауаг (2016) [15] доказана ассоциация высокой концентрации кортизола как с развитием стрессовой гипергликемии, так и с последующей нормализацией ее уровня. В ходе исследования Ladeira et al. (2013) [16] в качестве предикторов стрессовой гипергликемии факторов метаболизма глюкозы (гликированный гемоглобин и инсулин), липопротеидов, триглицеридов и факторов коагуляции, воспаления

Таблица 1. Распределение исследуемых факторов риска у пациентов с нормогликемией и гипергликемией

Фактор риска	Больные ОИМ с нормогликемией (n = 24)	Больные ОИМ с гипергликемией (n = 31)	Достоверность различий
Пол, % (n) (мужчины/женщины)	62,5/37,5 % (15/9)	74/26 % (23/8)	0,345
Нелеченная ГБ, % (n)	37,5 % (9)	35,4 % (11)	0,820
Прием иАПФ, % (n)	50 % (12)	58 % (18)	0,550
Прием бета-блокаторов, % (n)	12,5 % (3)	19 % (6)	0,550
Стенокардия, % (n)	37,5 % (9)	25 % (8)	0,304
Наследственность по ИБС, % (n)	50 % (12)	48 % (15)	0,880
ПИКС, % (n)	12,5 % (3)	6 % (2)	0,435
Курение, % (n)	42 % (10)	35,4 % (11)	0,598
Декомпенсация ХСН, % (n)	17 % (4)	9 % (3)	0,377
Нарушения ритма, % (n)	4 % (1)	64 % (20)	0,0001
ИМТ (кг/м ²), M±m	26,72 ± 0,65	26,73 ± 0,60	0,999
Киллип I, % (n)	42 % (10)	35 % (11)	0,598
Киллип II, % (n)	42 % (10)	45 % (14)	0,825
Киллип III, % (n)	16 % (4)	20 % (6)	0,795

Таблица 2. Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью

	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-статистика	P-Значение
ИМТ	0,214172	0,017051	12,56067	2,25E-17
Пол	1,408239	0,499391	2,819914	0,006783
Нарушение ритма	3,01059	0,501917	5,998183	1,94E-07

и некроза миокарда (МВ-КФК и тропонин I) доказано, что достоверными биохимическими предикторами гипергликемии у больных ОИМ можно считать гликированный гемоглобин, инсулин и факторы некроза миокарда.

При изучении связи стрессовой гипергликемии и осложнений острого коронарного синдрома у пациентов без сахарного диабета Mirghani и соавт. (2015) [17] в качестве предикторов гипергликемии рассматривали возраст, пол, уровень артериального давления, курение, употребление кофе, вид транспортировки пациента в стационар, проведение тромболитической терапии, гипокалиемию, гипомагниемию, дефицит витамина D, позитивный тест на С-реактивный белок, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию. Достоверную связь определили с тремя факторами: методом транспортировки больного в стационар, проведением тромболитической терапии и употреблением кофе, которое снижало риск развития стрессовой гипергликемии.

В нашей прогностической модели не получено достоверной связи с наличием гипертонической болезни в анамнезе, курением и возрастом пациентов, что совпадает с результатами исследования Mirghani et al. (2015) [17]. Это подтверждает предположение об отсутствии влияния перечисленных факторов на развитие стрессовой гипергликемии и подчеркивает важность данных анамнеза в качестве предикторов стрессовой гипергликемии.

Выводы

У больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, предикторами развития стрессовой гипергликемии являются ИМТ, мужской пол и наличие нарушений ритма

в анамнезе. У пациентов с нарушением ритма относительный риск развития стрессовой гипергликемии в 2,94 раза выше, чем у лиц без нарушений ритма.

Перспективы дальнейших исследований. Следующий этап исследования – оценка предикторной роли стрессовой гипергликемии в развитии острой сердечной недостаточности у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда.

Конфликт интересов: відсутній.

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

Сведения об авторах:

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

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

Відомості про авторів:

Капшитарь Н. И., аспирант каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Information about authors:

Kapshytar N. I., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 13.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

Список литературы

- [1] Дедов И.И. Эндокринология. Национальное руководство / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2009. – 433 с.
- [2] Клыпа Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т.В. Клыпа, М.С. Орехова, Л.И. Забросаева // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1. – С. 33–41.
- [3] Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A.G. Pittas, R.D. Siegel, J. Lau // Journal of parenteral and enteral nutrition. – 2006. – Vol. 30(2). – P. 164–172.
- [4] Preiser J.C. Glucose control / J.C. Preiser // World review of nutrition and dietetics. – 2013. – Vol. 105. – P. 82–89.
- [5] The cardiovascular effects of insulin / L.M. Younk, E.M. Lamos, S.N. Davis // Expert opinion on drug safety. – 2014. – Vol. 13(7). – P. 955–966.
- [6] American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control / E.S. Moghissi, M.T. Korytkowski, M. DiNardo et al // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32(6). – P. 1119–1131.
- [7] Amr A.Y. Predictive Value Of Admission Blood Glucose Level In Patients With Acute Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / A.Y. Amr, M.E. Heba // ClinicalTrials.gov. – 2017. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164707>.
- [8] Could the stress hyperglycemia ratio predict the clinical outcomes of coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention? / C. Sun, F. Qin, Y. Zhao et al. // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 254. – P. 343.
- [9] Shah B. Hyperglycemia in nondiabetic patients presenting with acute myocardial infarction / B. Shah, N.S. Amoroso, S.P. Sedlis // Am J Med Sci. – 2012. – Vol. 343(4). – P. 321–326.
- [10] Impact of stress hyperglycemia on myocardial salvage following successfully recanalized primary acute myocardial infarction / I. Teraguchi, T. Imanishi, Y. Ozaki et al. // Circ J. – 2012. – Vol. 76(11). – P. 2690–2696.
- [11] Stress Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Non-Diabetic ST Elevation Myocardial Infarction Patients [Электронный ресурс] / M. Fathy,

Y. Ghanem, M. Sadaka, et al // JMSCR. – 2016. – Vol. 4(1). – Режим доступа: <http://jmscr.igmpublication.org/home/index.php/archive/100-volume-4-issue-01-jan-2016/480-stress-hyperglycemia-as-a-prognostic-indicator-in-non-diabetic-st-elevation-myocardial-infarction-patients>.

- [12] Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma / J.D. Kerby, R.L. Griffin, P. MacLennan et al. // Ann Surg. – 2012. – Vol. 256. – P. 446–452.
- [13] Коваль М. Гипергликемия при ОКС. Научное соглашение АНА / М. Коваль // Medicine Review. – 2008. – №4(4). – С. 51–55.
- [14] Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients / R. Gard, A. Grover, S. McGurk et al // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 145. – P. 1083–1087.
- [15] Bayar Q. Stress hyperglycemia in acute coronary syndrome and pulmonary disease [Электронный ресурс] / Q. Bayar // 18th European Congress of Endocrinology. Munich, Germany. Endocrine Abstracts. – 2016. – Vol. 41. – Режим доступа: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/ea0041ep245>.
- [16] Unrecognized diabetes and myocardial necrosis: predictors of hyperglycemia in myocardial infarction / R.T. Ladeira, L.M. Baracioli, T.E. Faulin et al. // Arq Bras Cardiol. – 2013. – Vol. 100(5). – P. 404–411.
- [17] Mirghani H.O. Stress Hyperglycemia and its Relation to Acute Coronary Syndrome Complications / H.O. Mirghani, O.S. Mohammed, A.A. Alyoussuf // Fam Med Med Sci Res. – 2015. – Vol. 4(4). – P. 182.

References

- [1] Dedov, I. I., Mel'nichenko, G. A. (2009) *E'ndokrinologiya. Nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology. National leadership]*. Moscow: Ge'otar-medicina. [in Russian].
- [2] Klypa, T. V., Orekhova, M. S., & Zabrosaeva, L. I. (2015) Giperglikemiya kriticheskikh sostoyaniy [Hyperglycaemia in critically ill patients]. *Sakhar-niy diabet*, 18(1), 33–41. [in Russian]. doi: 10.14341/DM2015133-41.
- [3] Pittas, A. G., Siegel, R. D., & Lau, J. (2006) Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 30(2), 164–172. doi: 10.1177/0148607106030002164.
- [4] Preiser, J. C. (2013) Glucose control. *World review of nutrition and dietetics*, 105, 82–89. doi: 10.1159/000341275.
- [5] Younk, L. M., Lamos, E. M., & Davis, S. N. (2014) The cardiovascular effects of insulin. *Expert opinion on drug safety*, 13(7), 955–966. doi: 10.1517/14740338.2014.919256.
- [6] Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., et al. (2009) American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029.
- [7] Amr, A. Y., & Heba, M. E. (2017) Predictive Value Of Admission Blood Glucose Level In Patients With Acute Myocardial Infarction. *ClinicalTrials.gov*. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164707>.
- [8] Sun, C., Qin, F., Zhao, Y., Bai, F., Liu, N., Liu Z., & Liu, Q. (2018) Could the stress hyperglycemia ratio predict the clinical outcomes of coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention? *International Journal of Cardiology*, 254, 343. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.030.
- [9] Shah, B., Amoroso, N. S., & Sedlis, S. P. (2012) Hyperglycemia in nondiabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *Am J Med Sci*, 343(4), 321–326. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31822fb423.
- [10] Teraguchi, I., Imanishi, T., Ozaki, Y., Tanimoto, T., Kitabata, H., Ino, Y., et al. (2012) Impact of stress hyperglycemia on myocardial salvage following successfully recanalized primary acute myocardial infarction. *Circ J*, 76(11), 2690–2696.
- [11] Fathy, M., Ghanem, Y., Sadaka, M., & El-Karim, A. A. (2016) Stress Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Non-Diabetic ST Elevation Myocardial Infarction Patients. *Journal of Medical Science And Clinical Research*, 4(1). doi: <http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v4i1.18>.
- [12] Kerby, J. D., Griffin, R. L., MacLennan, P., & Rue, L. W. 3rd. (2012) Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg*, 256, 446–452. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182654549.
- [13] Koval', M. (2008) Giperglikemiya pri OKS. Nauchnoe soglasenie ANA [Hyperglycemia in ACS. AHA Science Agreement]. *Medicine Review*, 4(4), 51–55. [in Russian].
- [14] Gard, R., Grover, A., McGurk, S., & Rawn, J. D. (2013) Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145, 1083–1087. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.089.
- [15] Bayar, Q. (2016) Stress hyperglycemia in acute coronary syndrome and pulmonary disease. *18th European Congress of Endocrinology 2016*. Munich, Germany. *Endocrine Abstracts*, 41. doi: 10.1530/endoabs.41.EP245.
- [16] Ladeira, R. T., Baracioli, L. M., Faulin, T. E., Abdalla, D. S., Seydell, T. M., Maranhão, R. C., et al. (2013) Unrecognized diabetes and myocardial necrosis: predictors of hyperglycemia in myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*, 100(5), 404–411. doi:10.1590/S0066-782X2013005000025.
- [17] Mirghani, H. O., Mohammed, O. S., & Alyoussuf, A. A. (2015) Stress Hyperglycemia and its Relation to Acute Coronary Syndrome Complications. *Fam Med Med Sci Res*, 4(4), 182.

Ремоделювання серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса

В. Д. Сиволап, Я. В. Земляний

Запорізький державний медичний університет, Україна

Поширеність блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) у загальній популяції становить 0,1–0,8 %, а у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST коливається від 1 % до 15 %.

Мета роботи – оцінити структурно-функціональні особливості серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (ГІМ) за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса.

Матеріали та методи. Обстежили 60 хворих (40 чоловіків і 20 жінок) на ГІМ, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні для лікування хворих з інфарктом міокарда КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої допомоги міста Запоріжжя». Пацієнтів поділили на дві групи: 40 пацієнтів із ГІМ і БЛНПГ (середній вік – 71,53 ± 1,23 року), 20 хворих на ГІМ без БЛНПГ (середній вік – 65,47 ± 2,25 року). Пацієнтам виконали двомірну ехокардіографію на апараті «MyLab50» («Esaoe», Італія) за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії.

Результати. Хворі на ГІМ із БЛНПГ були вірогідно старші за пацієнтів, які мали ГІМ без БЛНПГ (на 9,2 %, $p < 0,05$). Серед пацієнтів із БЛНПГ переважали особи з ГІМ передньої локалізації (75 %). У хворих на ГІМ із БЛНПГ спостерігали потовщення ЗСЛШ (на 9,6 %; $p < 0,05$), збільшення ІММЛШ (на 11,2 %; $p < 0,05$), збільшення КДР (на 12,9 %; $p < 0,05$) і КСР (на 18,6 %; $p < 0,05$), прискорення MVE (на 18,3 %; $p < 0,05$) і збільшення систТЛА (на 23,1 %; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з ГІМ без БЛНПГ. Аналізуючи таблиці спряженості, виявили: наявність БЛНПГ у пацієнтів із ГІМ достовірно асоціювалася з цукровим діабетом ($\chi^2 = 4,53$; $p < 0,05$), жіночою статтю ($\chi^2 = 3,87$; $p < 0,05$) і віком понад 65 років ($\chi^2 = 5,71$; $p < 0,05$). У пацієнтів із ГІМ і БЛНПГ визначили вірогідну позитивну кореляцію ширини комплексу QRS із КДР (+0,49; $p < 0,05$), КСР (+0,45; $p < 0,05$), СДЛА (+0,31; $p < 0,05$) та діастолічним розміром ПШ (+0,38; $p < 0,05$) і негативну кореляцію ширини QRS з ФВ (-0,71; $p < 0,05$) та IVRT (-0,37; $p < 0,05$).

Висновки. БЛНПГ у хворих на ГІМ асоціюється з жіночою статтю, віком понад 65 років і цукровим діабетом в анамнезі. ГІМ за наявності БЛНПГ характеризується розвитком ексцентричної гіпертрофії зі збільшенням розмірів ЛШ і легеневою гіпертензією. Тривалість комплексу QRS у хворих на ГІМ із БЛНПГ асоціюється з погіршенням систолічної функції, дилатацією лівого шлуночка та легеневою гіпертензією.

Ключові слова:

ремоделювання серця, блокада лівої ніжки пучка, інфаркт міокарда.

Запорізький

медичний

журнал. – 2018. –

Т. 20, № 3(108). –

С. 319–323

DOI:

10.14739/2310-1210.

2018.3.130847

E-mail:

jarlord@gmail.com

Ремоделирование сердца у больных острым Q-инфарктом миокарда при наличии блокады левой ножки пучка Гиса

В. Д. Сиволап, Я. В. Земляной

Распространенность блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) в общей популяции составляет 0,1–0,8 %, а у больных крупноочаговым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST колеблется от 1 % до 15 %.

Цель работы – оценить структурно-функциональные особенности сердца у больных острым Q-инфарктом миокарда (ОИМ) при наличии блокады левой ножки пучка Гиса.

Материалы и методы. Обследовали 60 больных (40 мужчин и 20 женщин) ОИМ, которые находились на лечении в кардиологическом отделении для лечения больных с инфарктом миокарда КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи города Запорожья». Пациенты разделены на две группы: 40 пациентов с ОИМ и БЛНПГ (средний возраст – 71,53 ± 1,23 года), 20 больных с ОИМ без БЛНПГ (средний возраст – 65,47 ± 2,25 года). Пациентам проведена двухмерная эхокардиография на аппарате «MyLab50» («Esaoe», Италия) по рекомендациям Американского общества эхокардиографии.

Результаты. Больные ОИМ с БЛНПГ были достоверно старше пациентов, имевших ОИМ без БЛНПГ (на 9,2 %, $p < 0,05$). Среди пациентов с БЛНПГ преобладали лица с ОИМ передней локализации (75 %). У больных ОИМ с БЛНПГ наблюдали утолщение ЗСЛШ (на 9,6 %; $p < 0,05$), увеличение ИММЛЖ (на 11,2 %; $p < 0,05$), увеличение КДР (на 12,9 %; $p < 0,05$) и КСР (на 18,6 %; $p < 0,05$), ускорение MVE (на 18,3 %; $p < 0,05$) и увеличение систТЛА (на 23,1 %; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ОИМ без БЛНПГ. При анализе таблиц сопряженности установили, что наличие БЛНПГ у пациентов с ОИМ достоверно ассоциировалось с сахарным диабетом ($\chi^2 = 4,53$; $p < 0,05$), женским полом ($\chi^2 = 3,87$; $p < 0,05$) и возрастом старше 65 лет ($\chi^2 = 5,71$; $p < 0,05$). У пациентов с ОИМ и БЛНПГ отмечена достоверная положительная корреляция ширины комплекса QRS с КДР (+0,49; $p < 0,05$), КСР (0,45; $p < 0,05$), СДЛА (0,31; $p < 0,05$) и диастолическим размером ПЖ (0,38; $p < 0,05$) и отрицательная корреляция ширины комплекса QRS с ФВ (-0,71; $p < 0,05$) и IVRT (-0,37; $p < 0,05$).

Выводы. БЛНПГ у больных с ОИМ ассоциируется с женским полом, возрастом старше 65 лет и наличием сахарного диабета в анамнезе. ОИМ при наличии БЛНПГ характеризуется развитием эксцентрической гипертрофии с увеличением размеров ЛЖ и легочной гипертензией. Продолжительность комплекса QRS у больных с ОИМ с БЛНПГ ассоциируется с ухудшением систолической функции, дилатацией левого желудочка и легочной гипертензией.

Ключевые слова:

ремоделирование сердца, блокада левой ножки пучка, инфаркт миокарда.

Запорожский

медический

журнал. – 2018. –

Т. 20, № 3(108). –

С. 319–323

Key words:
ventricular remodeling, bundle-branch block, myocardial infarction.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 319–323

Heart remodeling in patients with acute Q-wave myocardial infarction in the presence of left bundle branch block

V. D. Syvolap, Ya. V. Zemlyaniy

The prevalence of left bundle branch block (LBBB) in the general population is 0.1–0.8 %, and in patients with ST-segment elevation Q-wave myocardial infarction (Q-MI) varies from 1 % to 15 %.

The aim – to evaluate the structural and functional features of the heart in patients with acute Q-wave myocardial infarction in the presence of left bundle branch block.

Materials and methods. The study involved 60 patients with Q-MI (40 men and 20 women), who were hospitalized in cardiology department for patients with myocardial infarction treatment of Zaporizhzhia City Emergency and Urgent Care Clinic. Patients were divided into two groups: 40 patients with Q-MI and the LBBB (the mean age was 71.53 ± 1.23 years), 20 patients with Q-MI without LBBB (the mean age was 65.47 ± 2.25 years). Assessment of intracardiac hemodynamics were performed by echocardiography using a “MyLab50” (“Esaote”, Italy) ultrasound system on the recommendations of the American Society of Echocardiography.

Results. Patients with acute Q-MI with LBBB were significantly older than patients who had acute Q-MI without LBBB (9.2 %, $P < 0.05$). Patients with anterior acute Q-MI prevailed among persons with LBBB (75 %). Thickening of the posterior wall (by 9.6 %; $P < 0.05$), an increase in LVMMI (by 11.2 %; $P < 0.05$), an increase in end-diastolic size (by 12.9 %; $P < 0.05$) and end-systolic size (by 18.6 %; $P < 0.05$); acceleration of MVE (by 18.3 %; $P < 0.05$); and an increase systolic pressure in the pulmonary artery (by 23.1 %; $P < 0.05$) were found in patients with Q-MI with LBBB compared to patients with Q-MI without LBBB. The analysis of contingency table revealed significant association between LBBB presence in patients with Q-MI and diabetes mellitus ($\chi^2 = 4.53$; $P < 0.05$), female gender ($\chi^2 = 3.87$; $P < 0.05$) and age over 65 years ($\chi^2 = 5.71$; $P < 0.05$). In patients with acute Q-MI and LBBB a significant positive correlation between the QRS width and end-diastolic size (+0.49; $P < 0.05$), end-systolic size (+0.45; $P < 0.05$), systolic pressure in pulmonary artery (+0.31; $P < 0.05$) and diastolic size of right ventricle (+0.38; $P < 0.05$), and a negative correlation between the QRS width and ejection fraction (-0.71; $P < 0.05$) and IVRT (-0.37; $P < 0.05$) were noted.

Conclusions. LBBB in patients with acute Q-MI is associated with female gender, age over 65 years and past history of diabetes mellitus. Acute Q-MI in the presence of LBBB is characterized by eccentric hypertrophy with an increase in the left ventricular size and pulmonary hypertension. QRS complex duration in patients with acute Q-MI and LBBB is associated with systolic function deterioration, left ventricular dilatation and pulmonary hypertension.

Щорічно в Україні реєструють понад 40 тисяч нових випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ), смертність від якого вважається однією з найвищих у світі [3].

Поширеність блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) у загальній популяції становить 0,1–0,8 % [7], а у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST коливається від 1 % до 15 % [13].

За даними Фремінгемського дослідження [11], в якому взяла участь 5209 осіб, БЛНПГ вперше виникла переважно на тлі артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) і дилатації камер серця. В 11 % осіб із БЛНПГ не виявили серцево-судинні захворювання протягом усього періоду спостереження. Упродовж наступних 10 років після виявлення порушення провідності 50 % пацієнтів із БЛНПГ померли внаслідок кардіоваскулярних захворювань.

У дослідженні U. Stenestrand встановлено, що хворі на інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST із БЛНПГ мали гірший найближчий і віддалений прогноз, вищий ризик фатальних кардіоваскулярних подій протягом 1 року, були старші за віком і мали більше коморбідних патологій [13]. Зміна послідовності електричної активації шлуночків унаслідок БЛНПГ є причиною дисинхронії шлуночкового циклу та всього серцевого циклу з суттєвим впливом на гемодинаміку [2].

Окрема проблема – використання вперше виявленої (або ймовірно нової) БЛНПГ як діагностичного критерію ГІМ. За рекомендаціями ESC, нова (або ймовірно нова) БЛНПГ є аналогом елевації сегмента ST на ЕКГ у пацієнтів, які мають типові прояви ГІМ [10]. У сучасних рекомендаціях Американської асоціації серця підкреслюється, що наявність уперше виявленої (або ймовірно нової) БЛНПГ не можна вважати ознакою ГІМ ізольовано, без відповідної клінічної симптоматики [4].

Для діагностики ГІМ при БЛНПГ найбільш інформативними та поширеними є критерії Sgarbossa [12]:

- 1) елевація сегмента ST ≥ 1 мм у будь-якому відведенні, конкордантна комплексу QRS;
- 2) депресія сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях V1, V2 або V3;
- 3) елевація сегмента ST ≥ 5 мм, дискордантна комплексу QRS у будь-якому відведенні.

За наявності хоча б однієї з названих ознак необхідно діагностувати ГІМ і здійснити екстрену ревазуляризацію міокарда. Однак третій критерій вважають менш специфічним порівняно з першими двома [12].

Зазублина на висхідному коліні зубця S у відведеннях V3 і V4, тривалість якої становить понад 40 мс – це критерій Кабрера, який також використовують для діагностики ГІМ при БЛНПГ, але він має меншу чутливість і специфічність [5].

Отже, висока поширеність і несприятливий прогноз поєднання ГІМ із БЛНПГ зумовлюють актуальність вивчення структурно-функціональних особливостей серця в таких пацієнтів.

Мета роботи

Оцінити структурно-функціональні особливості серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 хворих (40 чоловіків і 20 жінок) на ГІМ, які перебували в кардіологічному відділенні для лікування хворих з інфарктом міокарда КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої допомоги міста Запоріжжя».

Пацієнтів поділили на дві групи: 40 пацієнтів з ГІМ і БЛНПГ (середній вік – 71,53 ± 1,23 року), 20 хворих на ГІМ без БЛНПГ (середній вік – 65,47 ± 2,25 року). ГІМ діагностували за наявності клінічних ознак та ішемічного больового синдрому на тлі вперше виявленої БЛНПГ, динаміки рівнів тропоніну I, типових змін на ЕКГ та ЕХО-КГ відповідно до протоколу МОЗ. БЛНПГ встановили за допомогою ЕКГ на основі рекомендацій Асоціації кардіологів України [3].

Пацієнтам виконали двомірну ехокардіографію на апараті «MyLab50» (« Esaote », Італія) за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [8]. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), передньо-задній розмір ЛШ у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (МШПд) і задньої стінки (ЗСЛШд) у діастолу; розраховували фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), ударний об'єм (УО), масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), відносну товщину стінок (ВТС), систолічний тиск у легеневій артерії (систТЛА), діастолічний розмір правого шлуночка (ПШ). На підставі показників ІММЛШ і ВТС за A. Galan [8] визначали типи ремоделювання лівого шлуночка. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (MVE) та максимальну швидкість (MVA) наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя, їх відношення (E/A), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT). Діастолічну функцію визначали згідно з рекомендаціями з діагностики діастолічної дисфункції Американського товариства ехокардіографії [9].

Статистичне опрацювання виконали із застосуванням пакета статистичних програм Statistica 6.0 for Windows, (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Перемінні наведено у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне ± похибка середнього арифметичного) або Me (25–75 %) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормальний або ні). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою подвійного t-критерію Стюдента для незалежних вибірок, при нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Mann–Whitney та Wilcoxon. У дослідженні використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена. Для оцінювання спряженості показників визначали критерій χ^2 із поправкою Йейтса. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати

Оцінюючи анамнестичні дані (табл. 1), виявили, що хворі на ГІМ із БЛНПГ були вірогідно старші за пацієнтів, які мали ГІМ без БЛНПГ (на 9,2 %, $p < 0,05$). Серед пацієнтів із БЛНПГ переважали особи з ГІМ передньої локалізації (75 %).

У групі хворих на ГІМ із БЛНПГ переважали жінки ($p < 0,05$). Аналізуючи супутні захворювання, виявили, що у групі ГІМ із БЛНПГ вірогідно частіше діагностують цукровий діабет ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей між групами за важкістю проявів серцевої недостатності та

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГІМ залежно від наявності БЛНПГ

Показник, одиниці вимірювання	ГІМ із БЛНПГ (n = 40)	ГІМ без БЛНПГ (n = 20)
Вік, роки	71,53 ± 1,23*	65,47 ± 2,25
Чоловіки, n (%)	23 (57,5 %)	17 (42,5 %)
Жінки, n (%)	17 (85 %*)	3 (15 %)
ІМ задньої локалізації, n (%)	10 (25 %)	8 (40 %)
ІМ передньої локалізації, n (%)	30 (75 %)	12 (60 %)
Систолічна дисфункція, n (%)	28 (70 %)	9 (45 %)
Аневризма ЛШ, n (%)	20 (50 %)	7 (28,6 %)
ЦД 2 типу, n (%)	12 (30 %*)	3 (20 %)
АГ, n (%)	35 (87,5 %)	16 (80 %)
ФК I, II, n (%)	16 (40 %)	9 (45 %)
ФК III, IV, n (%)	24 (60 %)	11 (55 %)

*: з групою ГІМ без БЛНПГ відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Структурно-функціональні показники у хворих на ГІМ залежно від наявності БЛНПГ

Показник, одиниці вимірювання	ГІМ із БЛНПГ (n = 40)	ГІМ без БЛНПГ (n = 20)
Вік, роки	71,50 ± 1,71*	65,47 ± 2,58
ФВ, %	42,04 ± 1,57	45,70 ± 2,01
УО, мл	75,57 ± 4,43	60,88 ± 4,44
КДР, см	6,61 ± 0,13*	5,85 ± 0,19
КСР, см	5,03 ± 0,17*	4,24 ± 0,20
ЗСЛШд, см	1,14 ± 0,02*	1,03 ± 0,02
МШПд, см	1,08 ± 0,04	1,08 ± 0,04
ІММЛШ, г/м ²	186,47 ± 6,98*	165,92 ± 9,06
MVE	0,61 ± 0,04*	0,50 ± 0,33
MVA	0,57 ± 0,04	0,58 ± 0,03
E/A	1,09 ± 0,07	0,97 ± 0,06
IVRT, мм	106,12 ± 3,75	99,94 ± 2,42
ЛП, см	4,46 ± 0,10	4,20 ± 1,46
ПШ, см	2,80 ± 0,11	2,46 ± 0,14
систТЛА, мм рт.ст.	34,27 ± 0,10*	26,35 ± 1,74

*: з групою ГІМ без БЛНПГ відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Типи ремоделювання у хворих на ГІМ залежно від наявності БЛНПГ

Тип ремоделювання	ГІМ із БЛНПГ (n = 40)	ГІМ без БЛНПГ (n = 20)	χ^2	p
Нормальна геометрія	0	1 (5 %)	2,03	$p > 0,05$
Концентричне ремоделювання	0	0	0	-
Концентрична гіпертрофія	3 (12,5 %)	1 (5 %)	0,11	$p > 0,05$
Ексцентрична гіпертрофія	37 (87,5 %)	18 (90 %)	0,11	$p > 0,05$

Таблиця 4. Типи діастолічної функції у хворих на ГІМ залежно від наявності БЛНПГ

Тип ремоделювання	ГІМ з БЛНПГ (n = 40)	ГІМ без БЛНПГ (n = 20)	χ^2	p
Нормальна діастолічна функція	11	7	0,36	$p > 0,05$
Порушення релаксації	17	11	0,84	$p > 0,05$
Псевдонормальний тип	12	2	2,99	$p > 0,05$

іншими показниками не виявили.

Оцінюючи структурно-функціональні особливості серця, виявили: у хворих на ГІМ із БЛНПГ порівняно з пацієнтами з ГІМ без БЛНПГ відбувалося потовщення ЗСЛШ (на 9,6 %; $p < 0,05$), збільшення ІММЛШ (на 11,2 %; $p < 0,05$), збільшення КДР (на 12,9 %; $p < 0,05$) та КСР

(на 18,6 %; $p < 0,05$), прискорення MVE (на 18,3 %; $p < 0,05$) та збільшення систТЛА (на 23,1 %; $p < 0,05$) (табл. 2).

Оцінюючи типи ремоделювання ЛШ, виявили: у хворих, які перенесли ГІМ із БЛНПГ, переважно спостерігали ексцентричну гіпертрофію (87,5 %), що суттєво не відрізнялось від групи пацієнтів без БЛНПГ (табл. 3).

У пацієнтів із ГІМ і БЛНПГ виявляли тип діастолічної дисфункції з порушенням релаксації (42,5 %) та псевдонормальний тип (30 %), що також вірогідно не відрізнялось від групи ГІМ без БЛНПГ (табл. 4).

Під час аналізу таблиць 2×2 виявили, що наявність БЛНПГ у пацієнтів із ГІМ вірогідно асоціювалася з цукровим діабетом ($\chi^2 = 4,53$; $p < 0,05$), жіночою статтю ($\chi^2 = 3,87$; $p < 0,05$) та віком понад 65 років ($\chi^2 = 5,71$; $p < 0,05$). Здійснюючи кореляційний аналіз у пацієнтів із ГІМ і БЛНПГ, встановили вірогідну позитивну кореляцію ширини комплексу QRS із КДР (+0,49; $p < 0,05$), КСР (+0,45; $p < 0,05$), СДЛА (+0,31; $p < 0,05$) і діастолічного розміру ПШ (+0,38), а також негативну кореляцію ширини комплексу QRS із ФВ (-0,71; $p < 0,05$) та ІVRT (-0,37; $p < 0,05$).

Обговорення

За результатами нашого дослідження, БЛНПГ розвивається переважно в осіб похилого віку з коморбідною патологією (цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією), що збігається з даними попередніх досліджень [1, 13]. Серед хворих на ГІМ із БЛНПГ переважали жінки ($p < 0,05$). Це може бути зумовлено тим, що в пацієнтів жіночої статі частіше виявляють коморбідну патологію, на тлі якої більш вірогідна поява БЛНПГ [13]. Доведено, що тривалість комплексу QRS ЕКГ >120 мс є прогностичним фактором розвитку серцевої недостатності [6] і дисинхронії. В нашому дослідженні тривалість комплексу QRS асоціювалася з дилатацією лівого та правого шлуночків, погіршенням систолічної функції та легеневою гіпертензією.

Висновки

1. БЛНПГ у хворих на ГІМ асоціюється з жіночою статтю, віком понад 65 років, цукровим діабетом в анамнезі.
2. Гострий інфаркт міокарда з БЛНПГ супроводжується ремоделюванням серця з більш вираженими змінами структурно-функціональних параметрів і внутрішньосерцевої гемодинаміки, ніж при ГІМ без БЛНПГ.
3. Гострий інфаркт міокарда за наявності БЛНПГ характеризується розвитком ексцентричної гіпертрофії зі збільшенням розмірів ЛШ, діастолічною дисфункцією за типом порушення релаксації та легеневою гіпертензією.
4. Тривалість комплексу QRS у хворих на ГІМ із БЛНПГ асоціюється з погіршенням систолічної функції, дилатацією лівого шлуночка та легеневою гіпертензією.

Перспективи подальших досліджень. Виявили анамнестичні та структурно-функціональні особливості серця у хворих на ГІМ за наявності БЛНПГ. Доцільно продовжити вивчення прогностичного значення БЛНПГ у хворих на ГІМ.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування» № держреєстрації 0114U001392 (2014–2018).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

Земляний Я. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

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

Земляной Я. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zemlyaniy Ya. V., MD, PhD, Assistant, Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.03.2018

Прийнята до друку / Accepted: 29.03.2018

Список літератури

- [1] Журавлева Л.В. Клиническое и прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса / Л.В. Журавлева, А.А. Янкевич // Ліки України. – 2010. – №33(3). – С. 132–138.
- [2] Ревишвили А.Ш. Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности / А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминущий // Вестник аритмологии. – 2007. – №48. – С. 47–57.
- [3] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. – К.: Асоціація кардіологів України, 2016. – 128 с.
- [4] 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis et al. // J Am. Coll. Cardio. – 2014. – Vol. 64(24). – e139–e228.
- [5] Cabrera E. La onda de activación ventricular en el bloqueo de ramificación izquierda con infarto: un nuevo signo electrocardiográfico / E. Cabrera, C. Friedland // Arch. Inst. Cardiol. Mex. – 1953. – Vol. 23. – P. 441–460.
- [6] QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / M.F. El-Chami, C. Brancato, J. Langberg, et al. // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33(3). – P. 132–138.
- [7] Left Bundle-Branch Block Pathophysiology, Prognosis, and Clinical / P. Francia, C. Balla, F. Paneni, M. Volpe // Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 30. – P. 110–115.
- [8] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.
- [9] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.

- [10] 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – P. 267–315.
- [11] Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study / J.F. Schneider, H.E. Thomas, P. Sorlie et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1981. – Vol. 47. – P. 931–940.
- [12] Electrocardiographic diagnosis of evolving myocardial infarction in the presence of left bundle branch block / E.B. Sgarbossa, S.L. Pinski, A. Barbagelata et al. // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 481–487.
- [13] Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundlebranch block / U. Stenestrand, F. Tabrizi, J. Lindback et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1896–1902.

References

- [1] Zhuravleva, L. V., & Yankevich, A. A. (2010) Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie blokady levoj nozhki puchka Gisa [Clinical and prognostic value of left bundle branch blockade]. *Liky Ukrainy*, 33, 132–138. [in Russian].
- [2] Revishvili, A. Sh., & Neminushchii, N. M. (2007) Serdechnaya resinkhroniziruyushchaya terapiya v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Cardiac resynchronizing therapy in treatment of chronic heart failure]. *Vestnik aritmologii*, 48, 47–57. [in Russian].
- [3] Kovalenko, V. I., Lutai, M. I., & Sirenko, Yu. M. (Eds.) (2016) Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [4] Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E. Jr., Ganiats, T. G., Holmes, D. R. Jr., et al. (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Amsterdam. *J Am. Coll. Cardiol.*, 64(24), e139–e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [5] Cabrera, E., & Friedland, C. (1953) La onda de activacion ventricular en el bloqueo deramaizquierda con infarto: un nuevo signo electrocardiografico. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 23, 441–460.
- [6] El-Chami, M. F., Brancato, C., Langberg, J., Delurgio, D. B., Bush, H., Brosius, L., & Leon, A. R. (2010) QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol.*, 33(3), 132–138. doi: 10.1002/clc.20714.
- [7] Francia, P., Balla, C., Paneni, F., & Volpe, M. (2007) Left Bundle-Branch Block. *Clin. Cardiol.*, 30, 110–115. doi: 10.1002/clc.20034.
- [8] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- [9] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., et al. (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29, 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [10] Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 37, 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [11] Schneider, J. F., Thomas, H. E. Jr, Sorlie, P., Kreger, B. E., McNamara, P. M., & Kannel, W. B. (1981) Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, 47, 931–940. doi: 10.1016/0002-9149(81)90196-X.
- [12] Sgarbossa, E. B., Pinski, S. L., Barbagelata, A., Underwood, D. A., Gates, K. B., Topol, E. J., et al. (1996) Electrocardiographic diagnosis of evolving myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med.*, 334, 481–487. doi: 10.1056/NEJM199602223340801.
- [13] Stenestrand, U., Tabrizi, F., Lindback, J., et al. (2004) Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundlebranch block. *Circulation.*, 110, 1896–1902.

Prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

brain infarction, electroencephalography, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 324–329

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132127

E-mail: titus3.05@gmail.com

The purpose of this study was to determine the most informative parameters of the brain bioelectrical activity spectral analysis for the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke (CISS) acute period prediction.

Materials and methods. Prospective, cohort and comparative study was conducted among 103 patients in CISS acute period (61 men and 42 women, mean age was 67.7 ± 0.8 years). Electroencephalographic study was conducted on the 2nd–3rd day of the disease with the use of 19-channel electroencephalographic scanner. The values of absolute spectral rhythm power of delta (0.5–4.0 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz), beta (13–35 Hz), theta1 (4–6 Hz), theta2 (6–8 Hz), alpha1 (8–10 Hz), alpha2 (10–13 Hz), beta1 (13–25 Hz) and beta2 (25–35 Hz) bands in the affected hemisphere (AH) and intact hemisphere (IH) were determined. The relative spectral rhythm power (RSRP), fronto-occipital rhythm gradient (FORG) and the severity of interhemispheric rhythm asymmetry (IHRA) were calculated. The functional outcome of the disease acute period was assessed on the 21st day on the basis of the modified Rankin Scale (mRS), while the value of mRS score >3 was considered as an unfavourable functional outcome.

Results. Unfavourable functional outcome of the CISS acute period was registered in 46 (44.6 %) patients. In accordance with the data of multivariate regression analysis it was determined that RSRP of delta band in the IH (OR 95 % CI = 1.31 (1.13–1.52), $P = 0.0004$), FORG of alpha band in the AH (OR 95 % CI = 29.07 (1.86–455.15), $P = 0.0224$) and IHRA of alpha band (OR 95 % CI = 0.01 (0.0001–0.80), $P = 0.0402$) were independently associated with functional outcome of the CISS acute period. The RSRP of delta band in the IH > 18.4 % (Se = 87.0 %, Sp = 87.7 %, AUC 95 % CI = 0.94 (0.87–0.98), $P < 0.0001$), FORG of alpha band in the AH > 0.066 (Se = 67.4 %, Sp = 70.0 %, AUC 95 % CI = 0.74 (0.65–0.82), $P < 0.0001$) and IHRA alpha band ≤ 0.066 (Se = 60.9 %, Sp = 70.2 % AUC 95 % CI = 0.66 (0.56–0.75), $P < 0.0039$) were the optimal cut-off values as for the unfavourable functional prognosis of CISS acute period.

Conclusions. The RSRP of delta band in the IH, FORG of alpha band in the AH and the IHRA of alpha band are the most informative parameters of the brain bioelectrical activity spectral analysis for the prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period.

Ключові слова:

інфаркт мозку, електроенцефалографія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 324–329

Прогнозування функціонального виходу гострого періоду мозкового ішемічного супратенторіального інсульту на підставі спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку

A. A. Кузнєцов

Мета роботи – визначити найбільш інформативні параметри спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку для прогнозування функціонального виходу гострого періоду мозкового ішемічного супратенторіального інсульту (MICI).

Матеріали та методи. Виконали проспективне, когортне, порівняльне дослідження 103 пацієнтів у гострому періоді MICI (61 чоловік і 42 жінки, середній вік – $67,7 \pm 0,8$ року). Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за National Institute of Health Stroke Scale. Електроенцефалографічне дослідження виконали на 2–3 добу захворювання. Окремо для ураженої півкулі (УП) і неураженої півкулі (НП) встановлювали значення абсолютної спектральної потужності, відносної спектральної потужності ритмів (ВСПР) дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета (13–35 Гц) діапазонів, тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–10 Гц), альфа2 (10–13 Гц), бета1 (13–25 Гц) та бета2 (25–35 Гц) піддіапазонів, а також лобно-потиличні градієнти (ЛПГР) і вираженість міжпівкульної асиметрії ритмів (МПАР). Функціональний вихід гострого періоду MICI оцінювали на 21 добу захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), при цьому несприятливим функціональним наслідком вважали значення >3 бали за мШР.

Результати. Несприятливий функціональний вихід зареєстрували у 46 (44,6 %) пацієнтів. На підставі мультиваріантного логістичного регресійного аналізу визначено параметри спектрального аналізу електроенцефалографічного патерну, які незалежно асоційовані з функціональним виходом гострого періоду MICI: ВСПР дельта-діапазону ІП (ВШ 95 % ДІ = 1,31 (1,13–1,52), $p = 0,0004$), ЛПГР альфа-діапазону УП (ВШ 95 % ДІ = 29,07 (1,86–455,15), $p = 0,0224$) та МПАР альфа-діапазону (ВШ 95 % ДІ = 0,01 (0,0001–0,80), $p = 0,0402$), при цьому оптимальними точками відсікання значень названих показників для верифікації функціонального прогнозу є ВСПР дельта-діапазону ІП $> 18,4$ % (Se = 87,0 %, Sp = 87,7 %, AUC 95 % ДІ = 0,94 (0,87–0,98), $p < 0,0001$), ЛПГР альфа-діапазону УП $> 0,066$ (Se = 67,4 %, Sp = 70,0 %; AUC 95 % ДІ = 0,74 (0,65–0,82), $p < 0,0001$) та МПАР альфа-діапазону $\leq 0,066$ (Se = 60,9 %, Sp = 70,2 %, AUC 95 % ДІ = 0,66 (0,56–0,75), $p < 0,0039$).

Висновки. Найбільш інформативними параметрами спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку для визначення функціонального прогнозу завершення гострого періоду MICI є відносна спектральна потужність ритмів дельта-діапазону інтактної півкулі, лобно-потиличний градієнт ритмів альфа-діапазону ураженої півкулі та міжпівкульна асиметрія ритмів альфа-діапазону.

Прогнозирование функционального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта на основании спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга

А. А. Кузнецов

Цель работы – определить наиболее информативные параметры спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга для прогнозирования функционального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (МИСИ).

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное, сравнительное исследование 103 пациентов в остром периоде МИСИ (61 мужчина и 42 женщины, средний возраст – $67,7 \pm 0,8$ года). Уровень неврологического дефицита оценивали по National Institute of Health Stroke Scale. Электроэнцефалографическое исследование проводили на 2–3 сутки заболевания. Отдельно для пораженного полушария (ПП) и непораженного полушария (НП) определяли значения абсолютной спектральной мощности, относительной спектральной мощности ритмов (ОСМР) дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета (13–35 Гц) диапазонов, тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–10 Гц), альфа2 (10–13 Гц), бета1 (13–25 Гц) и бета2 (25–35 Гц) поддиапазонов, а также лобно-затылочные градиенты (ЛЗГР) и выраженность межполушарной асимметрии ритмов (МПАР). Функциональный исход острого периода МИСИ оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (мШР), при этом в качестве неблагоприятного функционального исхода рассматривали значение >3 балла по мШР.

Результаты. Относительно неблагоприятный функциональный исход зарегистрирован у 46 (44,6 %) пациентов. На основании мультивариантного логистического регрессионного анализа определили параметры спектрального анализа ЭЭГ-паттерна, которые независимо ассоциированы с функциональным исходом острого периода МИСИ: ОСМР дельта-диапазона ИП (ОШ 95 % ДИ = 1,31 (1,13–1,52), $p = 0,0004$), ЛЗГР альфа-диапазона ПП (ОШ 95 % ДИ = 29,07 (1,86–455,15), $p = 0,0224$) и МПАР альфа-диапазона (ОШ 95 % ДИ = 0,01 (0,0001–0,80), $p = 0,0402$), при этом оптимальными точками отсечения значений указанных показателей для верификации функционального прогноза выступают ОСМР дельта-диапазона ИП $>18,4\%$ (Se = 87,0 %, Sp = 87,7 %, AUC 95 % ДИ = 0,94 (0,87–0,98), $p < 0,0001$), ЛЗГР альфа-диапазона ПП $>0,066$ (Se = 67,4 %, Sp = 70,0 %; AUC 95 % ДИ = 0,74 (0,65–0,82), $p < 0,0001$) и МПАР альфа-диапазона $\leq 0,066$ (Se = 60,9 %, Sp = 70,2 % AUC 95 % ДИ = 0,66 (0,56–0,75), $p < 0,0039$).

Выводы. Наиболее информативные параметры спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга для определения функционального прогноза исхода острого периода МИСИ: относительная спектральная мощность ритмов δ -диапазона интактного полушария, лобно-затылочный градиент ритмов α -диапазона пораженного полушария и межполушарная асимметрия ритмов α -диапазона.

Ключевые слова: инфаркт мозга, электроэнцефалография, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 324–329

Introduction

Cerebral ischemic supratentorial stroke (CISS) as the most common form of cerebrovascular pathology is a global problem of modern times. Its special medical and social significance is due to the leading positions in the structure of death and disability causes in most countries of the world [1–3]. One of the most appropriate means to improve the effectiveness of treatment activities in patients with CISS is a differentiated approach development for the optimal tactics selection on the basis of an individual prognosis [4–5].

All of the mentioned above justifies the necessity of brain damage severity objectification at the onset of CISS. Electroencephalography (EEG) is one of the most informative methods to study the brain functional state. This method is highly sensitive to changes in brain bioelectrical activity that are induced by acute focal ischemia [6–8]. In combination with a millisecond time resolution, that is impossible to be used in diffusion-mediated magnetic resonance imaging and positron emission tomography [9], it explains the fact that EEG has been used for more than 40 years for cerebral ischemia detection during carotid surgery [10]. Additional advantages of the method are: non-invasiveness and absence of contraindications. Quantitative (spectral) analysis of EEG pattern allows increasing the diagnostic informative value of the method [11–14]. At the same time, the unified criteria for the determination of the short-term functional prognosis of CISS acute period outcome, which take into consideration the results of

spectral analysis of the brain spontaneous bioelectrical activity, are currently absent, and the purpose of this study was to determine the most informative parameters of spectral analysis of the electroencephalographic pattern for the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period prediction.

Materials and methods

Prospective, cohort and comparative study was conducted among 103 patients in CISS acute period (61 men and 42 women, mean age was 67.7 ± 0.8 years), who were hospitalized within the first 24 hours from the onset of the disease and who did not undergo thrombolytic therapy.

CISS pathogenic subtype was determined in accordance with the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria [15]. Clinical and neurological study included the neurological deficit level assessment using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in acute period dynamics. The visualization of cerebral structures was made with the help of CT scanner “Siemens Somatom Spirit” (Germany). The lesion size and the displacement of brain median structures were assessed.

The study excluded patients with acute cerebral circulation disorders, craniocerebral injury and epileptic seizures in the anamnesis, combined with the cerebral hemorrhage, hemorrhagic transformation of brain infarction, oncologic and/or decompensated somatic pathology.

Electroencephalographic study was conducted on the 2nd–3rd day of the disease with the use of 19-channel

Table 1. Relative spectral rhythm power, fronto-occipital rhythm gradient and interhemispheric asymmetry values in patients with CISS on the 2nd–3rd day of the disease, Me (IQR)

Indexes	Affected hemisphere	Intact hemisphere
RSRP of delta band, %	18.0 (10.1; 34.9)	17.3 (10.2; 26.3)
RSRP of theta1 band, %	10.7 (7.2; 14.4)	9.7 (6.6; 12.7)
RSRP of theta2 band, %	12.6 (8.2; 17.5)	11.6 (8.0; 19.2)
RSRP of theta band, %	24.4 (18.1; 30.6)	21.9 (16.9; 32.3)
RSRP of alpha1 band, %	16.8 (9.9; 25.2)	18.1 (12.5; 28.0)
RSRP of alpha2 band, %	8.3 (5.4; 13.2)	9.5 (6.3; 15.6)
RSRP of alpha band, %	27.2 (17.0; 41.6)	31.7 (22.5; 43.2)
RSRP of beta1 band, %	14.5 (8.8; 22.1)	14.8 (9.1; 22.8)
RSRP of beta2 band, %	3.5 (1.9; 6.3)	3.2 (1.7; 5.4)
RSRP of beta band, %	18.6 (10.9; 29.0)	18.6 (11.8; 28.6)
FORG of delta band	0.053 (-0.152; 0.192)	0.047 (-0.091; 0.171)
FORG of theta1 band	0.135 (-0.055; 0.296)	0.112 (-0.022; 0.228)
FORG of theta2 band	0.040 (-0.122; 0.258)	0.064 (-0.125; 0.205)
FORG of theta band	0.054 (-0.085; 0.240)	0.061 (-0.057; 0.187)
FORG of alpha1 band	-0.092 (-0.328; 0.147)	-0.163 (-0.366; 0.010)
FORG of alpha2 band	-0.038 (-0.229; 0.130)	-0.201 (-0.359; 0.020)
FORG of alpha band	-0.099 (-0.283; 0.097)	-0.203 (-0.396; -0.024)
FORG of beta1 band	0.103 (0.001; 0.283)	0.072 (-0.031; 0.175)
FORG of beta2 band	0.247 (0.066; 0.440)	0.170 (-0.021; 0.371)
FORG of beta band	0.144 (0.037; 0.314)	0.103 (-0.014; 0.217)
IHRA of delta band	0.084 (-0.056; 0.219)	
IHRA of theta1 band	0.092 (-0.043; 0.209)	
IHRA of theta2 band	0.055 (-0.090; 0.196)	
IHRA of theta band	0.065 (-0.041; 0.189)	
IHRA of alpha1 band	-0.026 (-0.164; 0.123)	
IHRA of alpha2 band	-0.033 (-0.184; 0.081)	
IHRA of alpha band	-0.040 (-0.171; 0.102)	
IHRA of beta1 band	0.001 (-0.069; 0.106)	
IHRA of beta2 band	0.050 (-0.048; 0.206)	
IHRA of beta band	0.032 (-0.070; 0.109)	

Table 2. The analysis of EEG pattern rhythm structure (%) in patients with CISS on the 2nd–3rd day of the disease versus the acute period outcome of the disease, Me (IQR)

Indexes	Unfavourable functional outcome (n = 46)	Favourable functional outcome (n = 57)	P
RSRP of delta band AH	37.9 (30.3; 43.4)	10.1 (7.5; 14.7)	<0.0001
RSRP of theta1 band AH	11.4 (8.7; 16.3)	8.9 (6.4; 13.8)	0.0226
RSRP of theta2 band AH	13.5 (8.7; 17.6)	11.2 (7.4; 14.2)	0.2706
RSRP of theta band AH	24.9 (22.4; 34.1)	21.9 (15.1; 26.7)	0.0196
RSRP of alpha1 band AH	10.3 (8.2; 15.5)	22.3 (17.2; 31.6)	<0.0001
RSRP of alpha2 band AH	5.7 (4.5; 8.7)	13.6 (8.3; 18.0)	<0.0001
RSRP of alpha band AH	17.3 (12.4; 24.3)	40.8 (29.9; 47.4)	<0.0001
RSRP of beta1 band AH	11.0 (6.4; 16.6)	20.8 (14.4; 26.8)	<0.0001
RSRP of beta2 band AH	2.3 (1.1; 5.7)	3.9 (2.2; 8.3)	0.0068
RSRP of beta band AH	13.6 (7.7; 22.4)	25.5 (17.9; 33.8)	<0.0001
RSRP of delta band IH	28.4 (22.1; 39.8)	9.5 (7.1; 13.1)	<0.0001
RSRP of theta1 band IH	10.0 (6.8; 13.9)	8.5 (6.1; 11.6)	0.1201
RSRP of theta2 band IH	13.5 (9.7; 20.0)	10.1 (7.7; 14.2)	0.0727
RSRP of theta band IH	25.1 (19.4; 36.2)	19.3 (15.8; 24.0)	0.0203
RSRP of alpha1 band IH	14.7 (10.1; 21.2)	21.5 (16.4; 31.0)	0.0029
RSRP of alpha2 band IH	8.0 (5.7; 12.7)	14.9 (9.4; 23.0)	0.0005
RSRP of alpha band IH	24.9 (17.3; 32.0)	40.3 (31.9; 52.5)	<0.0001
RSRP of beta1 band IH	10.9 (7.6; 15.6)	19.2 (13.8; 27.1)	<0.0001
RSRP of beta2 band IH	2.0 (1.3; 3.7)	4.2 (2.5; 6.4)	0.0002
RSRP of beta band IH	13.7 (8.9; 18.5)	24.2 (17.2; 32.8)	<0.0001

electroencephalographic scanner “NeuroCom Standard” (XAI-Medica, Ukraine). Electrodes were placed in accordance with the international system “10–20”. The oculographic, rheographic and electrocardiographic artifacts were rejected with the use of software tools and the Independent Component Analysis (Blind Source Separation Technology) procedure. The 60-second epochs after artifact rejection were selected for the spectral analysis. The spectral analysis was carried out with the help of fast Fourier transform method. The values of absolute spectral rhythm power of delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz), beta (13–35 Hz), theta1 (4–6 Hz), theta2 (6–8 Hz), alpha1 (8–10 Hz), alpha2 (10–13 Hz), beta1 (13–25 Hz) and beta2 (25–35 Hz) bands in the affected hemisphere (AH) and intact hemisphere (IH) were determined. The relative spectral rhythm power (RSRP) values of the specified frequency bands (%) were calculated. To quantify the zonal differences of the rhythm distribution within AH and IH, the values of the fronto-occipital rhythm gradient (FORG) were calculated using the following formula: FORG = (ASRP in the frontal region – ASRP in the occipital region) / (ASRP in the frontal region + ASRP in the occipital region). The severity of interhemispheric rhythm asymmetry (IHRA) was determined on the basis of the following formula: IHRA = (ASRP in the AH – ASRP in the IH) / (ASRP in the AH + ASRP in the IH).

All patients received standard therapy in accordance with the Unified Clinical Protocol for medical care “Ischemic stroke (urgent, primary and secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation)”, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine №604 of August 03, 2012. The functional outcome of the disease acute period was assessed on the 21st day on the basis of the modified Rankin Scale (mRS), while the value of mRS score > 3 was considered as an unfavourable functional outcome, whereas mRS score ≤ 3 was considered as a favourable one.

Statistical analysis of the results was carried out using the software Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA, series number AXXR712D833214FAN5) and MedCalc (version 16.4). The distribution normality of the studied traits was estimated in accordance with the Shapiro–Wilk criterion. Descriptive statistics are presented in the form of M ± m for values with normal distribution and in the form of median (Me) and interquartile range (IQR) for parameters with non-normal distribution. To determine the intergroup differences in the studied characteristics, the Mann–Whitney criterion was used. Factors that had significant predictive value in the univariate logistic regression analysis were step by step included in the multivariate model in order to determine independent predictors. The cut-off points for independent predictors with the optimum sensitivity (Se) and specificity (Sp) were determined on the basis of the ROC analysis. Statistical significance of results was defined as a P value < 0.05.

Results of the study

Patients with brain infraction in the left hemisphere dominated in the studied cohort (62.1 %). Cerebral ischemic supratentorial stroke etiologic factors structure in accordance with TOAST classification was presented as follows: large-artery atherosclerosis (47.6 %), cardioembolism (18.4 %),

small-vessel occlusion (20.4 %) and stroke of undetermined etiology (13.8 %).

The total value in accordance with NIHSS score and infarct volume on admission constituted 9.0 (7.0; 14.0) and 20.6 (6.0; 59.2) mL, respectively, septum pellucidum displacement and pineal gland displacement were detected in 8 (7.8 %) patients.

The results of EEG pattern spectral analysis in patients with CISS on the 2nd-3rd day of the disease are shown in *Table 1* and *Table 2*.

Unfavourable functional outcome (mRS score >3 on the 21st day of the disease) was detected in 46 (44.6 %) patients. Patients with an unfavourable functional CISS acute period outcome at onset of the disease has a higher severity of neurologic deficit in accordance with the NIHSS (14,5 (10,3; 16,0) versus 7,0 (6,0; 9,0), $P < 0.0001$) and a larger infarct volume (45,4 (15,7; 93,0) mL versus 11,4 (4,0; 37,1) mL, $P = 0.0006$).

The analysis of EEG pattern rhythm structure (%) was made in patients with CISS on the 2nd-3rd day of the disease versus the acute period outcome of the disease (*Table 2*).

The presented data shows that patients with an unfavourable functional outcome of CISS acute period had higher RSRP of delta band on the 2nd-3rd day of the disease (37.9 (30.3; 43.4) % versus 10.1 (7.5; 14.7) % in the AH; 28.4 (22.1; 39.8) % versus 9.5 (7.1; 13.1) % in the IH, $P < 0.0001$ for both values) and RSRP of theta band (24.9 (22.4; 34.1) % versus 21.9 (15.1; 26.7) % in the AH; 25.1 (19.4; 36.2) % versus 19.3 (15.8; 24.0) % in the IH, $P < 0.05$ for both values) along with lower RSRP of alpha band (17.3 (12.4; 24.3) % versus 40.8 (29.9; 47.4) % in the AH; 24.9 (17.3; 32.0) % versus 40.3 (31.9; 52.5) % in the IH, $P < 0.0001$ for both values) and RSRP of beta band (13.6 (7.7; 22.4) % versus 25.5 (17.9; 33.8) % in the AH; 13.7 (8.9; 18.5) versus 24.2 (17.2; 32.8) % in the IH, $P < 0.0001$ for both values). The revealed changes in RSRP of alpha and delta bands dominated in the AH, whereas changes in RSRP of beta and theta bands had bilateral character. Rhythms of alpha and delta bands dominated in the EEG-structure in patients with favourable functional outcome of CISS acute period on the 2nd-3rd days of the disease.

The inversion of negative FORG of alpha, alpha1 and alpha2 bands in the AH was representative of patients with unfavourable functional outcome of CISS acute period, as well as a positive tendency of FORG of delta, beta, beta1 bands on the 2nd-3rd day of the disease, whereas the reduction of negative FORG of alpha2 band was detected in the intact hemisphere (*Table 3*).

Patients with CISS and unfavourable functional outcome on the 2nd and 3rd day of the disease had IHRA of alpha, alpha1 and alpha2 bands, which was proved by negative values of corresponding indexes (*Table 4*).

Parameters of EEG pattern spectral analysis were determined on the basis of the univariate logistic regression analysis. They were associated with the functional outcome of CISS acute period. Independent interrelation was determined only for 3 of them: RSRP of delta band in the IH (OR 95 % CI = 1.31 (1.13–1.52), $P = 0.0004$), FORG of alpha band in the AH (OR 95 % CI = 29.07 (1.86–455.15), $P = 0.0224$) and IHRA of alpha band (OR 95 % CI = 0.01 (0.0001–0.80), $P = 0.0402$) (*Table 5*).

Cut-off points for these indexes with optimal sensitivity

Table 3. Analysis of zonal differences in the EEG-pattern of affected and intact hemispheres in patients with CISS on the 2nd-3rd day of the disease versus the functional outcome of the disease acute period, Me (IQR)

Indexes	Unfavourable functional outcome (n = 46)	Favourable functional outcome (n = 57)	P
FORG of delta band AH	0.119 (-0.135; 0.315)	0.003 (-0.155; 0.145)	0.0403
FORG of theta1 band AH	0.171 (-0.044; 0.333)	0.068 (-0.062; 0.225)	0.1124
FORG of theta2 band AH	0.102 (-0.089; 0.354)	0.016 (-0.134; 0.223)	0.1217
FORG of theta band AH	0.187 (-0.040; 0.307)	0.023 (-0.091; 0.214)	0.0545
FORG of alpha1 band AH	0.048 (-0.161; 0.215)	-0.197 (-0.481; 0.024)	0.0002
FORG of alpha2 band AH	0.074 (-0.140; 0.223)	-0.126 (-0.301; 0.003)	0.0001
FORG of alpha band AH	0.030 (-0.122; 0.199)	-0.168 (-0.415; -0.027)	<0.0001
FORG of beta1 band AH	0.212 (0.062; 0.365)	0.052 (-0.033; 0.177)	0.0040
FORG of beta2 band AH	0.287 (0.102; 0.494)	0.217 (0.060; 0.424)	0.3393
FORG of beta band AH	0.233 (0.075; 0.375)	0.071 (0.021; 0.220)	0.0096
FORG of delta band IH	0.045 (-0.078; 0.195)	0.048 (-0.128; 0.148)	0.6320
FORG of theta1 band IH	0.074 (-0.019; 0.202)	0.148 (-0.024; 0.238)	0.7891
FORG of theta2 band IH	0.039 (-0.093; 0.162)	0.099 (-0.141; 0.275)	0.3228
FORG of theta band IH	0.052 (-0.047; 0.163)	0.068 (-0.064; 0.229)	0.4733
FORG of alpha1 band IH	-0.143 (-0.338; 0.017)	-0.192 (-0.400; 0.003)	0.6414
FORG of alpha2 band IH	-0.080 (-0.344; 0.106)	-0.249 (-0.396; -0.057)	0.0397
FORG of alpha band IH	-0.117 (-0.385; 0.030)	-0.234 (-0.401; -0.095)	0.1170
FORG of beta1 band IH	0.079 (-0.006; 0.201)	0.047 (-0.050; 0.159)	0.2073
FORG of beta2 band IH	0.157 (-0.029; 0.392)	0.179 (-0.010; 0.355)	0.9185
FORG of beta band IH	0.122 (-0.011; 0.250)	0.073 (-0.026; 0.170)	0.3810

Table 4. Intergroup analysis of IHRA differences versus acute period outcome of the disease, Me (IQR)

Indexes	Unfavourable functional outcome (n = 46)	Favourable functional outcome (n = 57)	P
IHRA of delta band	0.108 (-0.093; 0.233)	0.079 (-0.054; 0.186)	0.3529
IHRA of theta1 band	0.124 (-0.016; 0.212)	0.082 (-0.043; 0.205)	0.2706
IHRA of theta2 band	0.014 (-0.092; 0.205)	0.067 (-0.060; 0.191)	0.5721
IHRA of theta band	0.059 (-0.042; 0.203)	0.065 (-0.032; 0.175)	0.8975
IHRA of alpha1 band	-0.106 (-0.215; 0.059)	0.032 (-0.114; 0.142)	0.0133
IHRA of alpha2 band	-0.086 (-0.219; -0.001)	0.015 (-0.085; 0.112)	0.0141
IHRA of alpha band	-0.108 (-0.222; 0.031)	0.019 (-0.098; 0.131)	0.0061
IHRA of beta1 band	-0.007 (-0.100; 0.114)	0.028 (-0.045; 0.094)	0.3293
IHRA of beta2 band	0.090 (-0.034; 0.224)	0.038 (-0.059; 0.175)	0.2537
IHRA of beta band	0.016 (-0.095; 0.121)	0.038 (-0.039; 0.105)	0.5676
IHRA total	0.036 (-0.050; 0.158)	0.052 (-0.075; 0.112)	0.5454

and specificity interrelation were determined on the basis of the ROC-analysis for functional outcome of the disease acute period prognosis: RSRP of delta band in IH >18.4 % (Se = 87.0 %, Sp = 87.7 %; AUC 95 % CI = 0.94 (0.87–0.98), $P < 0.0001$), FORG of alpha band in the AH > -0.066 (Se = 67.4 %, Sp = 70.0 %; AUC 95 % CI = 0.74 (0.65–0.82), $P < 0.0001$) and IHRA of alpha band \leq -0.066 (Se = 60.9 %, Sp = 70.2 %; AUC 95 % CI = 0.66 (0.56–0.75), $P < 0.0039$).

The frequency distribution of unfavourable functional outcome of the CISS acute period in terms of RSRP of delta band in the IH, FORG of alpha band in the AH and IHRA of alpha band is shown in *Table 6*.

As a result, the RSRP of delta band in the IH >18.4 %, FORG of alpha band in the AH >-0.066 and IHRA of alpha band (Se = 60.9 %, Sp = 70.2 % AUC 95 % CI = 0.66 (0.56–0.75), $P < 0.0039$) were associated with increased risk of the unfavourable outcome of CISS acute period 7.0 – fold (95 % CI 3.7–17.1, $P < 0.0001$), 2.4 (95 % CI 1.5–3.8, $P = 0.0004$) and 2.0 – fold (95 % CI 1.3–3.1, $P = 0.0022$), respectively.

Table 5. Dependent and independent predictors of CISS acute period unfavourable functional outcome (univariate and multivariate models)

Indexes	Univariate logistic regression model		Multivariate logistic regression model	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P
Admission NIHSS score	1.65 (1.37–1.98)	<0.0001	1.61 (1.15–2.24)	0.0050
Infarct volume	1.02 (1.00–1.03)	0.0056		
RSRP of delta band AH	1.20 (1.13–1.28)	<0.0001		
RSRP of theta1 band AH	1.08 (1.00–1.15)	0.0231		
RSRP of alpha1 band AH	0.89 (0.84–0.94)	<0.0001		
RSRP of alpha2 band AH	0.78 (0.70–0.88)	<0.0001		
RSRP of alpha band AH	0.89 (0.85–0.93)	<0.0001		
RSRP of beta1 band AH	0.90 (0.85–0.95)	0.0002		
RSRP of beta2 band AH	0.87 (0.77–0.99)	0.0337		
RSRP of beta band AH	0.93 (0.89–0.97)	0.0001		
RSRP of delta band IH	1.35 (1.21–1.52)	<0.0001	1.31 (1.13–1.52)	0.0004
RSRP of alpha1 band IH	0.95 (0.92–0.99)	0.0091		
RSRP of alpha2 band IH	0.89 (0.83–0.96)	0.0011		
RSRP of alpha band IH	0.93 (0.91–0.97)	0.0001		
RSRP of beta1 band IH	0.90 (0.85–0.95)	0.0002		
RSRP of beta2 band IH	0.77 (0.67–0.91)	0.0026		
RSRP of beta band IH	0.93 (0.88–0.96)	0.0002		
FORG of alpha1 band AH	15.36 (3.39–69.56)	0.0004		
FORG of alpha2 band AH	34.52 (4.86–245.31)	0.0004		
FORG of alpha band AH	34.91 (5.81–209.92)	0.0001	29.07 (1.86–455.15)	0.0224
FORG of beta1 band AH	9.23 (1.46–58.17)	0.0180		
FORG of alpha2 band IH	5.13 (1.08–24.42)	0.0355		
IHRA of alpha1 band	0.08 (0.01–0.54)	0.0100		
IHRA of alpha2 band	0.09 (0.01–0.81)	0.0319		
IHRA of alpha band	0.05 (0.01–0.43)	0.0067	0.01 (0.0001–0.80)	0.0402

Table 6. Frequency distribution of unfavourable functional outcome of the CISS acute period in terms of RSRP of delta band in the IH, FORG of alpha band in the AH and IHRA of alpha band

Parameters	Value	Number of patients	Unfavourable functional outcome of the CISS acute period (%)
RSRP of delta band in IH, %	>18.4	47	85.1
	≤18.4	56	10.7
FORG of alpha-range in AH	>-0.066	48	64.6
	≤-0.066	55	27.2
IHRA of alpha band	≤-0.066	45	62.2
	>-0.066	58	31.0

Discussion

Thus, on the basis of the EEG patterns spectral analysis comparative analysis it was determined that patients with the unfavourable outcome of CISS acute period on the 2nd–3rd day of the disease had a higher severity of bioelectric brain activity impairment in affected and intact hemispheres. This cohort of patients had higher values of RSRP of delta and theta bands and lower levels of RSRP of alpha and beta bands, whereas the increase in demonstrated changes severity was in the affected hemisphere. In addition, patients with the unfavourable outcome of CISS acute period on the 2nd–3rd day of the disease had ipsilateral reduction of zonal rhythm differences of alpha, alpha1 and alpha2 bands, which was due to a more severe depression of the absolute spectral power of the specified rhythms in caudal parts of the affected hemisphere. It was accompanied by the generation of interhemispheric asymmetry of absolute

spectral rhythm power of alpha band and complied with the results of other studies.

Thus, in accordance with S. P. Finnigan et al. (2007) sub-acute delta/alpha power ratio ($R = 0.91$, $P < 0.001$) and relative alpha power ($R = -0.82$, $P < 0.01$) were significantly correlated with 30-day NIHSS score [16]. The study of R. V. Sheorajpanday et al. (2011) determined that the EEG pairwise derived Brain Symmetry Index (pdBSI) was significantly correlated with the modified Rankin Scale (mRS) score at month 6 ($R = 0.46$, $P < 0.0005$) [17]. In accordance with the data of X. Xin et al. (2017) poor functional outcomes were associated with higher BSI [18]. Our research studied the prognostic value of interhemispheric different frequency bands asymmetry indexes, while independent association with the functional outcome of CISS acute period was only determined for IHRA of alpha band. The prognostic value of FORG of alpha band in the AH on the 2nd–3rd day of CISS was proved, which confirms the advisability to define not only IHRA of alpha band, but also alpha-rhythm zonal differences in order to prognosticate the functional outcome of the disease acute period.

It should be noted, that the results of our study revealed the presence of RSRP delta-range of IH in the spectral of independent predictors of the unfavourable functional outcome of CISS acute period. It was also determined that this index has a higher informative value than IHRA of alpha band and the FORG of alpha band in the AH for the determination of a short-term functional prognosis. The obtained data complies with the results of other studies. Thus, in the study of G. Assenza et al. (2013), an increase in contralesional delta band power was mediated by interhemispheric disconnection providing negative prognosis in acute stroke [19]. In accordance with M. E. Wolf et al. (2017), generalized (but not focal) slowing were associated with clinical deterioration [20]. Thus, the intact hemisphere dysfunctional severity is also associated with the functional outcome of CISS acute period.

We determined the following cut-off points for the values of these indexes with the optimal sensitivity and specificity level for the functional outcome of CISS acute period prognosis: RSRP of delta band in the IH > 18.4 % (Se = 87.0 %, Sp = 87.7 %), FORG of alpha band in the AH > -0.066 (Se = 67.4 %, Sp = 70.0 %) and IHRA of alpha band ≤ -0.066 (Se = 60.9 %, Sp = 70.2 %). It is advisable to use the obtained criteria for the determination of a short-term functional prognosis as the basis for the optimization of therapy measures applied to patients with CISS.

Conclusions

1. The following are the parameters which had the highest informative value as for EEG pattern spectral analysis on the 2nd–3rd day of CISS and which have an independent association with the functional outcome of the disease acute period: RSRP of delta band in the IH (OR 95 % CI = 1.31 (1.13–1.52), $P = 0.0004$), FORG of alpha band in the AH (OR 95 % CI = 29.07 (1.86–455.15), $P = 0.0224$) and IHRA of alpha band (OR 95 % CI = 0.01 (0.0001–0.80), $P = 0.0402$).

2. Predictors of the unfavourable functional outcome of CISS acute period were the RSRP of delta band in the IH > 18.4 % (Se = 87.0 %, Sp = 87.7 %; AUC 95 %

CI = 0.94 (0.87–0.98), $P < 0.0001$; RR (95 % CI) = 7.0 (3.7–17.1), $P < 0.0001$, FORG of alpha band in the AH > -0.066 (Se = 67.4%, Sp = 70.0 %; AUC 95 % CI = 0.74 (0.65–0.82), $P < 0.0001$; RR (95 % CI) = 2.4 (1.5–3.8), $P = 0.0004$) and IHRA of alpha band ≤ -0.066 (Se = 60.9 %, Sp = 70.2 %; AUC 95 % CI = 0.66 (0.56–0.75), $P < 0.0039$; RR (95 % CI) = 2.0 (1.3–3.1), $P = 0.0022$) on the 2nd–3rd day of the disease.

The perspective for the further scientific research is the criteria of the unfavourable vital outcome of CISS acute period elaboration on the basis of EEG pattern spectral analysis.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» № держреєстрації 0113U000798 (2013–2017).

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

Information about author:

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

Відомості про автора:

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

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

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 04.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.05.2018

References

- Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2012). Unifkivanyi klinichnyi protokol medychnoi dopomohy «Ishemichniy insult (ekstrena, pervynna, vtrvynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiia)» [Unified clinical protocol for medical aid «Ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical aid, medical rehabilitation)»]. Retrieved from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf.
- Ovbiagele, B., Goldstein, L. B., Higashida, R. T., Howard, V. J., Johnston, S. C., Khavjou, O. A., et al. (2013). Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*, 44(8), 2361–2375. doi: 10.1161/STR.0b013e31829734f2.
- Pearson, T. A., Palaniappan, L. P., Artinian, N. T., Carnethon, M. R., Cricqui, M. H., Daniels, S. R., et al. (2013). American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation*, 127(16), 1730–1753. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828f8a94.
- Esteghamati, A., Hafezi-Nejad, N., Sheikhabaehi, S., Heidari, B., Zandieh, A., & Eslami, V. (2014). Comparing the Predictive Ability of Prognostic Models in Ischemic Stroke; Derivation, Validation, and Discrimination Beyond the ROC Curve. *Front Neurol*, 5, 9. doi: 10.3389/fneur.2014.00009.
- Fahey, M., Crayton, E., Wolfe, C., & Douiri, A. (2018). Clinical prediction models for mortality and functional outcome following ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0185402. doi: 10.1371/journal.pone.0185402.
- Diedler, J., Sykora, M., Bast, T., Poli, S., Veltkamp, R., Mellado, P., et al. (2009). Quantitative EEG correlates of low cerebral perfusion in severe stroke. *Neurocrit Care*, 11(2), 210–216. doi: 10.1007/s12028-009-9236-6.
- Jordan, K. G. (2004). Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol*, 21(5), 341–352.
- van Putten, M. J., & Hofmeijer, J. (2016). EEG Monitoring in Cerebral Ischemia: Basic Concepts and Clinical Applications. *J Clin Neurophysiol*, 33(3), 203–210. doi: 10.1097/WNP.0000000000000272.
- Finnigan, S. P., Rose, S. E., Walsh, M., Griffin, M., Janke, A. L., McMahon, K. L., et al. (2004). Correlation of quantitative EEG in acute ischemic stroke with 30-day NIHSS score: comparison with diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 35(4), 899–903. doi: 10.1161/01.STR.0000122622.73916.d2.
- Li, J., Shalabi, A., Ji, F., & Meng, L. (2016). Monitoring cerebral ischemia during carotid endarterectomy and stenting. *J Biomed Res*, 31(1), 11–16. doi: 10.7555/JBR.31.20150171.
- Cuspidada, E., Machado, C., Galán, L., Aubert, E., Alvarez, M. A., Llopis, F., et al. (2007). QEEG prognostic value in acute stroke. *Clin EEG Neurosci*, 38(3), 155–160. doi: 10.1177/155005940703800312.
- Sheorajpanday, R. V., Nagels, G., Weeren, A. J., van Putten, M. J., & De Deyn, P. P. (2009). Reproducibility and clinical relevance of quantitative EEG parameters in cerebral ischemia: a basic approach. *Clin Neurophysiol*, 120(5), 845–855. doi: 10.1016/j.clinph.2009.02.171.
- Sheorajpanday, R. V., Nagels, G., Weeren, A. J., De Surgeolose, D., & De Deyn, P. P. (2010). Additional value of quantitative EEG in acute anterior circulation syndrome of presumed ischemic origin. *Clin Neurophysiol*, 121(10), 1719–1725. doi: 10.1016/j.clinph.2009.10.037.
- Wu, J., Srinivasan, R., Burke Quinlan, E., Solodkin, A., Small, S. L., & Cramer, S. C. (2016). Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *J Neurophysiol*, 115(5), 2399–2405. doi: 10.1152/jn.00978.2015.
- Adams, H. P. Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. 3rd. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35–41.
- Finnigan, S. P., Walsh, M., Rose, S. E., & Chalk, J. B. (2007). Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clin Neurophysiol*, 118(11), 2525–2532. doi: 10.1016/j.clinph.2007.07.021.
- Sheorajpanday, R. V., Nagels, G., Weeren, A. J., van Putten, M. J., & De Deyn, P. P. (2011). Quantitative EEG in ischemic stroke: correlation with functional status after 6 months. *Clin Neurophysiol*, 122(5), 874–883. doi: 10.1016/j.clinph.2010.07.028.
- Xin, X., Chang, J., Gao, Y., & Shi, Y. (2017). Correlation Between the Revised Brain Symmetry Index, an EEG Feature Index, and Short-term Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurophysiol*, 34(2), 162–167. doi: 10.1097/WNP.0000000000000341.
- Assenza, G., Zappasodi, F., Pasqualetti, P., Vernieri, F., & Tecchio, F. (2013). A contralesional EEG power increase mediated by inter-hemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke. *Restor Neurol Neurosci*, 31(2), 177–188. doi: 10.3233/RNN-120244.
- Wolf, M. E., Ebert, A. D., & Chatzikonstantinou, A. (2017). The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration. *Int J Neurosci*, 127(5), 421–426. doi: 10.1080/00207454.2016.1189913.

Взаємозв'язок нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення та хронічної ішемії нижніх кінцівок

О. М. Волошин

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:
маркери
атеросклерозу,
ішемія, нижня
кінцівка, артерій
оклюзуючі хвороби.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 3(108). –
С. 330–333

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.132117

E-mail:
angiosurg@gmail.com

Мета роботи – вивчити особливості нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення (НЛС) у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

Матеріали та методи. Протягом проспективного дослідження проаналізували показники НЛС у 282 пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями. Усіх хворих поділили на 4 групи згідно з класифікацією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок TASC 2. Оцінювання показників НЛС виконали на момент госпіталізації хворого у стаціонар, до проведення хірургічного або консервативного лікування.

Результати. Середня кількість НЛС у групах: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Рівень НЛС значуще підвищувався зі збільшенням класу TASC 2. Показники НЛС були значно вищі в пацієнтів з «агресивнішим» і багаторівневим типом ураження артерій нижніх кінцівок, а саме TASC C і D. У пацієнтів з ураженням артерій нижніх кінцівок типу D рівень НЛС виявився на 46,4 % вищим, ніж у хворих з ураженням типу A за TASC 2.

Висновки. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення на 29,8 % ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів із C і D типами атеросклеротичного ураження за класифікацією TASC 2, ніж у хворих з ураженнями типу A та B. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення понад 3,05 можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, враховуючи рівні чутливості та специфічності (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Ключевые слова:
маркеры
атеросклероза,
ишемия, нижняя
конечность,
артерий
окклюзирующие
болезни.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 3(108). –
С. 330–333

Взаимосвязь нейтрофил-лимфоцитарного соотношения и хронической ишемии нижних конечностей

А. Н. Волошин

Цель работы – изучить особенности нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (НЛС) у больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Материалы и методы. В ходе проспективного исследования проведен анализ показателей НЛС у 282 больных с периферическими артериальными окклюзиями. Все пациенты были разделены на 4 группы, согласно классификации атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей TASC 2. Оценку показателей НЛС проводили на момент госпитализации больного в стационар, до проведения хирургического или консервативного лечения.

Результаты. Среднее количество НЛС по группам: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Уровень НЛС значительно повышался с увеличением класса поражения артерий нижних конечностей по TASC 2. Показатели НЛС были значительно выше у пациентов с более «агрессивным» и многоуровневым типом поражения артерий нижних конечностей, а именно TASC C и D. У пациентов с поражением артерий нижних конечностей типа D уровень НЛС был на 46,4 % выше, чем у больных с поражением типа A по TASC 2.

Выводы. Уровень нейтрофил-лимфоцитарного соотношения на 29,8 % ($p < 0,05$) выше у пациентов с C и D типами атеросклеротического поражения по классификации TASC 2, чем у пациентов с поражениями типа A и B. Показатель нейтрофил-лимфоцитарного соотношения больше чем 3,05 можно расценивать как маркер более диффузного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, учитывая уровни чувствительности и специфичности (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Key words:
atherosclerosis,
ischemia, arterial
occlusive diseases,
lower limb.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 330–333

Interrelation between neutrophil-lymphocyte ratio and chronic lower limb ischemia

O. M. Voloshyn

Purpose. The aim is to study the specifics of neutrophil – lymphocyte ratio (NLR) in patients with chronic lower extremity ischemia.

Material and methods. In the course of the prospective study, the analysis of the NLR parameters in 282 patients with peripheral arterial occlusions was performed. All patients were divided into 4 groups, according to the classification of peripheral arterial disease – TASC II. Evaluation of the NLR parameters was performed on admission before surgical or conservative treatment administration.

Results. The average NLR number by groups was as follows: TASC A – 2.76 ± 0.72 ; TASC B – 4.00 ± 1.2 ; TASC C – 4.5 ± 2.38 and TASC D – 5.15 ± 2.09 . NLR level significantly increased with a greater degree of TASC II. The indices of NLR were significantly higher in patients with a more “aggressive” and multilevel type of lesions, namely TASC II C and D. In patients with lesions type D the level of NLR was 46.4 % more than in patients with TASC II type A lesion.

Conclusions. The value of neutrophil-lymphocyte ratio was 29.8 % ($P < 0.05$) higher in patients with C and D atherosclerotic lesion types according to TASC II classification than in patients with lesions of type A and B. Neutrophil-lymphocyte ratio greater than 3.05 could be interpreted as a marker of more diffuse lower limb atherosclerotic lesion given the sensitivity and specificity levels (70.7 %, 75.8 %; $P < 0.001$).

Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (ОАНК) – захворювання, що має надзвичайне соціальне значення та високу поширеність. У загальній популяції ОАНК виявляють у 3–12 %, він досягає 15–20 % у віковій групі старше за 70 років і є однією з головних причин інвалідності та смертності працездатного населення [1,2]. Атеросклероз характеризується неухильним прогресивним перебігом, а спрогнозувати ризик розвитку критичної ішемії нижніх кінцівок (КІНК) і можливі ускладнення тільки за клінічними даними доволі складно. Нині гостро постає проблема пошуку й виділення в окрему категорію хворих зі злякнішим перебігом атеросклерозу і великим ризиком розвитку критичної ішемії [2,3].

Перспективним методом є оцінювання ризику розвитку КІНК у хворих на облітеруючий атеросклероз за допомогою різних біомаркерів. Широке впровадження у клінічну практику маркерів прогресування атеросклерозу дасть змогу правильно підходити до вибору тактики ведення цієї групи хворих і підбирати відповідну консервативну терапію для кожного пацієнта індивідуально. Також можливо буде попередньо спрогнозувати ранні та пізні результати лікування [3].

Спроби знайти біомаркери, які корелювали б із прогнозом захворювання, роблять уже давно, але вони виявилися недосконалими через складність визначення необхідних показників або їхню відсутність у клінічній практиці. Відомо, що атеросклероз – поліетіологічне захворювання зі складним патогенезом, одну з ключових ролей відіграє активний запальний процес, у розвитку якого чимале значення відіграють лейкоцити. Визначення кількості лейкоцитів і вивчення лейкоцитарної формули – найширше використовуваний у клінічній практиці метод і дуже важливий маркер запалення. Знаючи ці показники, можна розрахувати нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) – маркер системного запалення, що з'явився як прогностичний показник поганого прогнозу при гострому коронарному синдромі й онкологічних захворюваннях [4]. Розрахувати цей показник можна за допомогою ділення кількості нейтрофілів на кількість лімфоцитів. Особливості НЛС у пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи

Вивчити особливості нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення в пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження

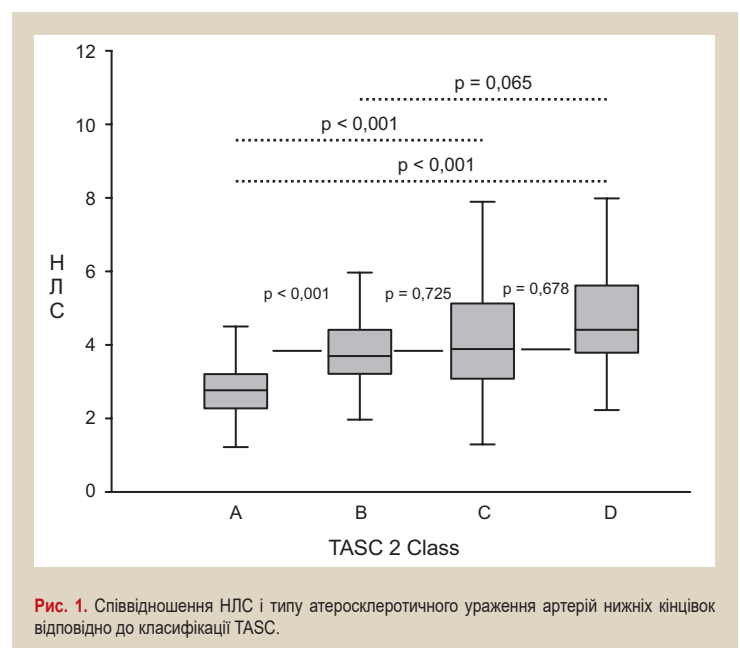
Протягом проспективного дослідження здійснили аналіз показників НЛС у 282 пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями, які перебували на лікуванні в обласному центрі судинної та ендovasкулярної хірургії ЗОКЛ м. Запоріжжя в період з жовтня 2013 р. до грудня 2016 р. Етіологічним фактором розвитку хронічної периферичної оклюзії в усіх хворих був атеросклероз. У 47 (16,6 %) хворих супутнім захворюванням був цукровий діабет. Чоловіків було 268 (95 %), жінок – 14 (5 %). Середній вік хворих – 59,8 ± 8,2 року.

Для визначення показників загального аналізу крові та лейкоцитарної формули використовували автоматизований гематологічний аналізатор – ABX Micros 60 (HORIBA, Франція). Показники лейкоцитарної формули визначили кондуктометричним методом, використовуючи зразки цільної крові пацієнта. Показники НЛС оцінювали на момент госпіталізації хворого у стаціонар, до проведення хірургічного або консервативного лікування.

Результати наведені у вигляді середньої (M) ± стандартне відхилення (SD) у випадку нормального розподілу або медіани при асиметричному розподілі. Міжгрупові порівняння виконали за допомогою непарного t-тесту (при нормальному розподілі), χ^2 –тесту (для категоріальних даних). Значення p менше ніж 0,05 вважали за статистично вірогідне. Для визначення порогового предикативного рівня співвідношення НЛС при ураженні периферичних артерій, чутливості та специфічності параметра НЛС використовували ROC-аналіз. Результати опрацьовані методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel for Windows і Statistica.

Результати та їх обговорення

Усіх пацієнтів поділили на 4 групи згідно з класифікацією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок TASC 2. Ця класифікація заснована на типі атеросклеротичного ураження периферичних артерій від локального до багаторівневого й впливає на вибір тактики хірургічного або ендovasкулярного лікування. Середня кількість нейтрофілів була значно вищою в пацієнтів із вищим класом TASC, у пацієнтів з ураженням TASC A кількість нейтрофілів була на 12,3 % менше, ніж у пацієнтів з іншими типами ураження артерій нижніх кінцівок. У пацієнтів з ураженням TASC D був значно менший рівень лімфоцитів (на 13,8 %), ніж у пацієнтів інших груп.



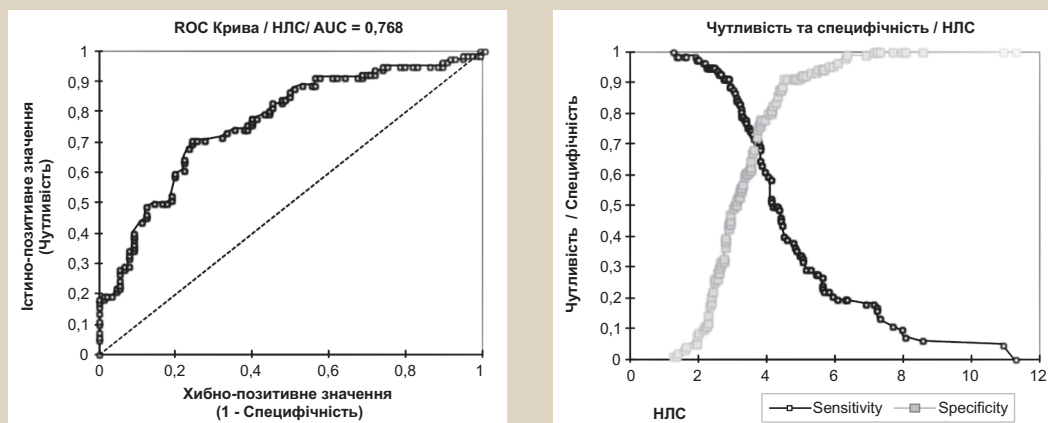


Рис. 2. ROC-крива, чутливість і специфічність НЛС для прогнозування вищого класу TASC 2.

Середня кількість НЛС у групах: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Рівень НЛС значно підвищувався зі збільшенням класу TASC 2.

Як видно з діаграми (рис. 1), показники НЛС були значно вищі в пацієнтів із більш «агресивним» і багаторівневим типом ураження артерій нижніх кінцівок, а саме TASC C і D. У пацієнтів з ураженням артерій нижніх кінцівок типу D рівень НЛС виявився на 46,4 % вищим, ніж у хворих з ураженням типу А за TASC 2.

Середня кількість нейтрофілів і НЛС помірно корелювала з типом ураження TASC 2 ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Пацієнтів класів TASC A та B і TASC C і D згрупували, щоб виконали ROC-аналіз (рис. 2). З'ясували, що значення нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення при аналізі ROC кривої для прогнозування TASC C і D було $>3,05$ (чутливість = 70,7 %, специфічність = 75,8 %, $p < 0,001$).

Отже, на основі даних ROC-аналізу, показників прогностичної чутливості та специфічності значення НЛС можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Середній показник НЛС у пацієнтів із дифузним ураженням периферичних артерій нижніх кінцівок типів C і D становив $4,820 \pm 0,524$, що на 29,8 % більше, ніж у пацієнтів із типами A та B за TASC – $3,38 \pm 0,92$ відповідно ($p < 0,05$).

Запальні та імунні механізми відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні мультифокального атеросклерозу [5]. Важливе значення при коронарному атеросклерозі відіграє інфільтрація атеросклеротичних бляшок нейтрофілами [6]. Запальні біомаркери можуть бути корисні для оцінювання ризику стратифікації та вибору найбільш ефективної терапії. Нейтрофіли є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із симптоматичними периферичними артеріальними оклюзіями. Це зумовлено зв'язком між запаленням і ступенем атеросклеротичного ураження периферичного річища, а нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення є маркером для виявлення зв'язку з цим [6].

У здійсненому дослідженні показано, що нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення може бути маркером хронічного запалення і незалежним предиктором тяжкості ураження периферичних артерій згідно з

класифікацією TASC 2. За результатами дослідження, підвищення кількості нейтрофілів було пов'язане з тяжкістю ураження артеріального річища артерій нижніх кінцівок.

Зіставляючи результати з відомостями фахової літератури, слід відзначити, що схожі дані отримали Ахмет Загрей і співавт., у роботі яких показана залежність НЛС і ступеня атеросклеротичного ураження периферичного артеріального річища [5]. У роботі також показано, що рівень НЛС можна використовувати як критерій стратифікації ризику у пацієнтів із переміжною кульгавістю. У роботі Н. Bhutta et al. (2011 р.) показано, що підвищення НЛС >5 може бути незалежним предиктором ризику ампутації або смертності у хворих із КІНК, а отже цінним маркером у судинній хірургії, що викликало великий інтерес дослідників у цій галузі [7]. Для виявлення найбільш вірогідних маркерів периферичного атеросклерозу та їхнього впливу на прогноз комплексного лікування необхідні клінічні дослідження з оцінюванням віддалених результатів.

Висновки

1. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення на 29,8 % ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів із C і D типами атеросклеротичного ураження за класифікацією TASC 2, ніж у пацієнтів з ураженнями типу А і В.

2. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення понад 3,05 можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, враховуючи рівні чутливості, специфічності (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. Доцільним вважаємо продовження дослідження впливу показників НЛС на прогноз хірургічного та комплексного лікування пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР

Запорізького державного медичного університету «Реконструктивно-відновлювальні операції з використанням мініінвазивних технологій в торако-абдомінальній, серцево-судинній та ендокринній хірургії» № держреєстрації 0117U006963 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Волошин О. М., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Волошин А. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Voloshyn O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.01.2018

Список літератури

- [1] Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45. – Suppl. S: S5–67.
- [2] Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data / A. Schanzer, J. Mega, J. Meadows, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1464e71.
- [3] Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
- [4] Tamhane U.U. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome / U.U. Tamhane, S. Aneja, D. Montgomery // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – Issue 6. – 653e7.
- [5] Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity / A.Ç. Aykan, E. Hatem, E. Kalaycıoğlu, et al. // *Anatol. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 16. – Issue 7. – P. 497–503.
- [6] An elevated neutrophilelymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia / J.I. Spark, J. Sarveswaran, N. Blest, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52. – Issue 3. – 632-6.
- [7] Neutrophilelymphocyte ratio predicts medium term survival following elective major vascular surgery: a cross sectional study / H. Bhutta, R. Agha, J. Wong, et al. // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 45. – Issue. 3. – 227-31.

References

- [1] Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.*, 45, S: S5–67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [2] Schanzer, A., Mega, J., Meadowset, J., Samson, R. H., Bandyk, D. F., & Conte, M. S. (2008) Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg.*, 48, 1464e71. doi: 10.1016/j.jvs.2008.07.062.
- [3] Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.*, 54, 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
- [4] Tamhane, U. U., Aneja, S., Montgomery, D., Rogers, E. K., Eagle, K. A., & Gurm, H. S. (2008) Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.*, 102(6), 653–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- [5] Aykan, A. Ç., Hatem, E., Kalaycıoğlu, E., Karabay, C. Y., Zehir, R., Gökdeniz, T., et al. (2015) Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity. *Anatol J Cardiol.*, 16(7), 497–503. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6240.
- [6] Spark, J. I., Sarveswaran, J., Blest, N., Charalabidis, P., & Asthana, S. (2010) An elevated neutrophilelymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.*, 52(3), 632–6. doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.067.
- [7] Bhutta, H., Agha, R., Wong, J., Tang, T. Y., Wilson, Y. G., & Walsh, S. R. (2011) Neutrophilelymphocyte ratio predicts medium term survival following elective major vascular surgery: a cross sectional study. *Vasc Endovasc Surg.*, 45(3), 227–31. doi: 10.1177/1538574410396590.

Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу

А. О. Шевченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: вагітності, ускладнення, загроза невиношування вагітності, стрес.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 334–338

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130826

E-mail: shevchenkoaa0202@gmail.com

Незважаючи на те, що багато вітчизняних та іноземних наукових колективів працюють над вирішенням проблеми передчасних пологів, рівень невиношування вагітності (НВ) становить від 5,0 % до 10,0 % та не має тенденції до зниження.

Мета роботи – визначити ефективність комбінації препаратів прогестерону та тіотриазоліну при загрозі передчасних пологів на основі вивчення динаміки гормонального профілю та перинатальних наслідків.

Матеріали та методи. Визначили рівні прогестерону як основного гормона вагітності, інсуліну, кортизолу в сироватці крові у вагітних із загрозою передчасних пологів (ЗПП) і в пуповинній крові, розрахували інсулін-кортизоловий індекс. Вагітних поділили на дві групи: основну (n = 22), порівняння (n = 22). Для корекції гормональних порушень і пролонгування вагітності у терміні 22–34 тижні при ЗПП пацієнтки основної групи отримували препарати прогестерону та тіотриазоліну: натуральний мікронізований прогестерон у формі вагінальних супозиторіїв по 100 мг двічі на добу; тіотриазолін у формі ректальних супозиторіїв 0,2 г 1 раз на добу протягом 10 днів. Пацієнтки групи порівняння в терміні 22–34 тижні вагітності отримували лікування за стандартною схемою, згідно з затвердженими клінічними протоколами.

Результати. Аналіз вихідних рівнів прогестерону, кортизолу та інсуліну сироватки крові у вагітних двох груп не показав вірогідної різниці. В основній групі рівень прогестерону протягом 10 днів лікування знизився з 162,5 нг/мл до 148,8 нг/мл (p > 0,05). Вірогідну різницю між показниками вмісту прогестерону до та після лікування в обох групах не виявили. У вагітних основної групи рівень інсуліну підвищився з 15,9 мкМЕ/мл до 34,7 мкМЕ/мл (p < 0,05). У вагітних групи порівняння рівень інсуліну також підвищився з 13,9 мкМЕ/мл до 14,4 мкМЕ/мл, але не вірогідно. Рівень кортизолу в основній групі недостоєрно збільшився з 564,6 нг/мл до 600,5 нг/мл, (p > 0,05). У вагітних групи порівняння рівень кортизолу до та після лікування вірогідно не змінився – 536,6 ± 321,6 нг/мл і 546,5 ± 334,2 нг/мл відповідно. Через 10 днів лікування у вагітних основної групи спостерігали вірогідне підвищення інсулін-кортизолового індексу з 0,027 ум. од. до 0,066 ум. од. (p < 0,05). Початковий рівень інсулін-кортизолового індексу у вагітних групи порівняння, як і в основній групі, становив 0,027 ум. од. Через тиждень стандартної терапії він вірогідно (p < 0,05) збільшився до 0,033 ум. од. Встановили відсутність вірогідної різниці за рівнем прогестерону в пуповинній крові обох груп дослідження (1 – 1483 нг/мл, 2 – 1662 нг/мл). В основній групі в пуповинній крові вміст інсуліну був найнижчим (3,78 мкМЕ/мл) і достовірно відрізнявся від показника у групі порівняння (4,29 мкМЕ/мл) (p < 0,05). За рівнями кортизолу пуповинної крові жінки основної групи та групи порівняння не відрізнялись – 264,5 нг/мл проти 305,2 нг/мл. Інсулін-кортизоловий індекс в усіх групах вірогідно не відрізнявся.

Висновки. У жінок із загрозою передчасних пологів зниження рівня інсуліну та кортизолу в пуповинній крові свідчить про фізіологічну адаптацію до стресових чинників під час вагітності та ефективність обраної лікувальної стратегії. Застосування мікронізованого прогестерону в комбінації з антиоксидантами сприяє підвищенню стресового гормонального індексу в основній групі у 2,5 раза, що є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування, запобігаючи передчасним пологам.

Ключевые слова: беременности, осложнения, угроза невынашивания беременности, стресс.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 334–338

Изменения содержания прогестерона, инсулина и кортизола на фоне лечения у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне хронического стресса

А. А. Шевченко

Несмотря то, что многие отечественные и иностранные научные коллективы работают над решением проблемы преждевременных родов, уровень невынашивания беременности (НВ) составляет от 5,0 % до 10,0 % и не имеет тенденции к снижению.

Цель работы – определить эффективность комбинации препаратов прогестерона и тиотриазолина при угрозе преждевременных родов на основании изучения динамики гормонального профиля и перинатальных последствий.

Материалы и методы. Определили уровни прогестерона как основного гормона беременности, инсулина, кортизола в сыворотке крови у беременных с угрозой преждевременных родов (УПР) и в пуповинной крови, рассчитали инсулин-кортизоловый индекс. Беременных поделили на две группы: основная (n = 22), группа сравнения (n = 22). Для коррекции гормональных нарушений и пролонгирования беременности в сроке 22–34 недели при УПР пациентки основной группы получали препараты прогестерона и тиотриазолина: натуральный микроинсулинизированный прогестерон в форме вагинальных суппозиториях по 100 мг 2 раза в сутки; тиотриазолин в форме ректальных суппозиториях 0,2 г 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациентки группы сравнения в сроке 22–34 недели беременности получали лечение по стандартной схеме, согласно утвержденных клинических протоколов.

Результаты. Анализ исходных уровней прогестерона, кортизола и инсулина сыворотки крови у беременных двух групп не показал достоверной разницы. В основной группе уровень прогестерона в течение 10 дней лечения снизился с 162,5 нг/мл до 148,8 нг/мл (p > 0,05). Достоверную разницу между показателями содержания прогестерона до и после лечения в обеих группах не наблюдали. У беременных основной группы уровень инсулина повысился с 15,9 мкМЕ/мл до 34,7 мкМЕ/мл (p < 0,05). У беременных группы сравнения уровень инсулина также повысился с 13,9 мкМЕ/мл до 14,4 мкМЕ/мл, однако не достоверно. Уровень кортизола в основной группе недостоєрно увеличился с 564,6 нг/мл до 600,5 нг/мл (p > 0,05).

У беременных группы сравнения уровень кортизола до и после лечения достоверно не изменился – $536,6 \pm 321,6$ нг/мл и $546,5 \pm 334,2$ нг/мл соответственно. Через 10 дней лечения у беременных основной группы наблюдали достоверное повышение инсулин-кортизолового индекса с $0,027$ у. е. до $0,066$ у. е., ($p < 0,05$). Начальный уровень инсулин-кортизолового индекса у беременных группы сравнения, как и в основной группе, составил $0,027$ у. е. Через неделю стандартной терапии он достоверно ($p < 0,05$) увеличился до $0,033$ у. е. Установлено отсутствие достоверной разницы по уровню прогестерона в пуповинной крови обеих групп исследования (1 – 1483 нг/мл, 2 – 1662 нг/мл). В основной группе в пуповинной крови содержание инсулина было низким ($3,78$ мкМЕ/мл) и достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения ($4,29$ мкМЕ/мл) ($p < 0,05$). По уровням кортизола пуповинной крови женщины основной группы и группы сравнения не отличались – $264,5$ нг/мл против $305,2$ нг/мл. Инсулин-кортизоловый индекс во всех группах достоверно не отличался.

Выводы. У женщин с УГП снижение уровня инсулина и кортизола в пуповинной крови свидетельствует о физиологической адаптации на стрессовые факторы во время беременности и эффективность выбранной лечебной стратегии. Применение микронизированного прогестерона в сочетании с антиоксидантами способствует повышению стрессового гормонального индекса в основной группе в 2,5 раза, что является критерием эффективности предложенной схемы лечения, предупреждая преждевременные роды.

Changes in the content of progesterone, insulin and cortisol in treatment course of pregnant women with the threat of preterm labor in chronic stress conditions

A. O. Shevchenko

Despite the fact that many national and foreign scientific groups are working to address the issue of preterm labor, the rate of miscarriage ranges from 5.0 to 10.0 % without decreasing trend.

The aim: to determine the efficacy of progesterone and thiotriazolone combination in the risk of premature birth on the basis of studying the hormonal profile dynamics and perinatal consequences.

Materials and methods. Serum progesterone levels as the main hormone of pregnancy, insulin, cortisol were measured in pregnant women with the threat of preterm labor (TPL) and in the umbilical cord blood; insulin-cortisol index was calculated. Pregnant women were divided into two groups: 1 – basic ($n = 22$), and 2 – comparison group ($n = 22$). For hormonal disorders correction and pregnancy prolongation patients of basic group with TPL at 22–34 weeks of gestation received preparations of progesterone and thiotriazolone: natural micronized progesterone vaginal suppositories, 100 mg, twice-daily and 0.2 g of thiotriazolone rectal suppositories 1 time per day for 10 days. Comparison group patients at the 22–34 weeks of gestation received standard treatment according to approved clinical protocols.

Results: Analysis of the progesterone, cortisol and insulin blood serum baseline levels of both pregnant women study groups showed no significant difference. In the basic group the progesterone level during 10 days of treatment decreased from 162.5 ng/ml to 148.8 ng/ml ($P > 0.05$). There was no significant difference between the progesterone contents before and after treatment in both groups. In pregnant women the insulin level increased from 15.9 μ Me/ml to 34.7 μ Me/ml ($P < 0.05$). In the comparison group the insulin level also increased from 13.9 μ Me/ml to 14.4 μ Me/ml, but not significantly. The cortisol level in the basic group insignificantly increased from 564.6 ng/ml to 600.5 ng/ml ($P > 0.05$). In the comparison group the cortisol level before and after treatment did not change significantly – 536.6 ± 321.6 ng/ml and 546.5 ± 334.2 ng/ml, respectively. There was a significant increase in insulin / cortisol index from 0.027 U.M. to 0.066 U.M. ($P < 0.05$) in the pregnant women of the basic group after 10 days of treatment. The baseline level of insulin / cortisol index in pregnant women of comparison group, as in the basic group, was 0.027 U.M. After a week of standard therapy it significantly increased up to 0.033 U.M. ($P < 0.05$). There was no significant difference in the progesterone level in the umbilical cord blood of both study groups (1 – 1483 ng/ml, 2 – 1662 ng/ml). Insulin content in the umbilical cord blood in the basic group was the lowest (3.78 μ Me/ml) and significantly differed from that of comparison group (4.29 μ Me/ml) ($P < 0.05$). The levels of cortisol in the umbilical cord blood did not differ between women of the basic and comparison groups – 264.5 ng/ml versus 305.2 ng/ml. The insulin-cortisol index in all groups was not significantly different.

Conclusions. In women with a risk of preterm birth the decrease in insulin and cortisol levels in the umbilical cord blood indicates the physiological adaptation to stress factors during pregnancy and the therapeutic strategy chosen effectiveness. The use of micronized progesterone in combination with antioxidants increases the stress hormonal index in the basic group by 2.5 times, indicating the proposed treatment regimen effectiveness and preventing premature birth.

Key words:
pregnancy complications, threatened miscarriage, chronic stress.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 334–338

Невиношування вагітності залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства, оскільки негативно впливає на репродуктивне здоров'я та психологічний стан жінки [10,11].

Невиношування вагітності є поліетіологічним симптомокомплексом, у розвитку та реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму жінки [3,4]. Важлива роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності належить ендокринній системі. Одним з основних гормонів, що продукуються під час вагітності, є прогестерон. Відомо, що прогестерон відіграє важливу роль у процесах імплантації, контролює протягом вагітності «спокій матки», адаптує шийку матки до пологів, бере участь у підготовці грудних залоз до

лактації, підтримує гестаційну імуносупресію [5]. Останнім часом науковий інтерес викликає вивчення ролі стресу в перебігу фізіологічної та ускладненої вагітності [6–8]. Однак результати досліджень із цього питання неоднозначні, а часом і суперечливі, що свідчить про складність названих процесів та їхню недостатню вивченість [1,2].

Мета роботи

Визначити ефективність комбінації препаратів прогестерону та тіотріазоліну при загрозі передчасних пологів на основі вивчення динаміки гормонального профілю та перинатальних наслідків.

Таблиця 1. Вірогідність різниці вихідних показників прогестерону, інсуліну, кортизолу та індексу інсулін/кортизол сироватки крові у вагітних із ЗПП (значення р основної групи проти р групи порівняння)

Показник вірогідної різниці	Прогестерон	Інсулін	Кортизол	Індекс інсулін/кортизол
p	0,184	0,840	0,796	0,959



Рис. 1. Середні показники рівнів прогестерону та кортизолу сироватки крові основної групи.

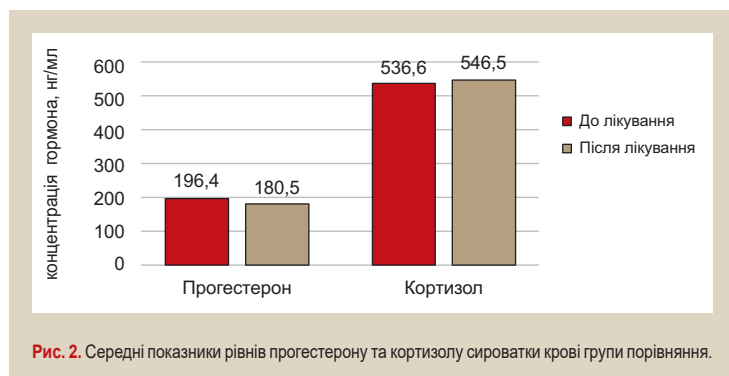


Рис. 2. Середні показники рівнів прогестерону та кортизолу сироватки крові групи порівняння.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконане на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ЗДМУ – КЗ «Обласний перинатальний центр ЗОР». Після підписання добровільної інформованої згоди у проспективному відкритому дослідженні взяли участь 44 вагітні з загрозою передчасних пологів у терміні гестації 22–34 тижні. Вагітних поділили на 2 групи: основну (n = 22) та порівняння (n = 22).

Визначили рівні прогестерону як основного гормону вагітності, інсуліну, кортизолу в сироватці крові у вагітних із загрозою передчасних пологів (ЗПП) і в пуповинній крові, розрахували інсулін-кортизоловий індекс.

Для корекції гормональних порушень і пролонгування вагітності при зарозі передчасних пологів пацієнтки основної групи у терміні 22–34 тижні вагітності рандомізовані до застосування прогестерону та тіотріазоліну: натуральний мікронізований прогестерон у формі супозиторіїв, *per vaginam* по 100 мг двічі на добу; препарат тіотріазоліну у формі супозиторіїв, *per rectum* 0,2 г 1 раз на добу протягом 10 днів. Усі пацієнтки групи порівняння в терміні 22–34 тижні вагітності отримували лікування за стандартною схемою, згідно з затвердженими клінічними протоколами.

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft,

Tulsa, OK, США, № AXXR712D833214FAN5) та Analyse-it for Microsoft XL 4.80.1 (Analyse-it software Ltd.). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Колмагорова–Смирнова. Результати описової статистики для показників, які мали нормальний розподіл, наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) і медіани з міжквартильним розмахом ($Me (Q_{25} - Q_{75})$) для параметрів із розподілом, що відрізнявся від нормального. Показники у групах порівнювали із застосуванням t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна–Уїтні. Відмінності вважали вірогідними на рівні $p < 0,05$.

Результати

Аналіз вихідних рівнів прогестерону (табл. 1) у вагітних двох груп не показав вірогідної різниці. Початковий рівень інсуліну при надходженні у стаціонар вагітних із ЗПП двох груп також вірогідно не відрізнявся (табл. 1). Аналогічні результати отримали під час визначення початкового середнього рівня кортизолу та індексу стрес-резистентності в сироватці (табл. 1), що свідчить про відповідність стану пацієнток під час надходження у стаціонар.

Відомо, що серед передбачуваних пускових механізмів, котрі викликають початок передчасної пологової діяльності, поряд зі зміщенням естроген-прогестеронового балансу в бік підвищення синтезу естрогенів, відбувається збільшення кількості рецепторів окситоцину та його вивільнення, підвищення продукції простагландинів і зменшення інгібіторів їх біосинтезу [3,9]. Середні рівні сироваткового прогестерону в основній групі через 10 днів після початку терапії мали тенденцію до зниження (рис. 1). Так, під час надходження в стаціонар середній рівень прогестерону становив 162,5 нг/мл, а через 10 днів відбулося його незначне зниження до 148,8 нг/мл, але ця різниця не досягла межі статистичної вірогідності. Аналогічні зміни спостерігали у групі порівняння (рис. 1). Слід відзначити, що початковий рівень прогестерону у вагітних групи порівняння був дещо вищим і становив 196,4 нг/мл. Після лікування він знизився до 180,5 нг/мл, але, як і в основній групі, вірогідної різниці між показниками вмісту прогестерону до та після лікування не спостерігали (рис. 1).

Основним гормоном, який відповідає за тривалу адаптацію, є кортизол. Середні вихідні рівні сироваткового кортизолу не мали вірогідної різниці у групах перед початком та через 10 днів після терапії. Так, початковий середній рівень кортизолу в основній групі становив 564,6 нг/мл, а через 10 днів лікування недостоєрно збільшився до 600,5 нг/мл. У вагітних групи порівняння рівні кортизолу до та після лікування становили $536,6 \pm 321,6$ нг/мл і $546,5 \pm 334,2$ нг/мл відповідно (рис. 1, 2). Відсутність вірогідної різниці сироваткового кортизолу, ймовірно, пов'язана з високою лабільністю цього гормону протягом доби та залежністю від різноманітних чинників. До того ж піки кортизолу при хронічному стресі можуть бути незначними.

Відомо, що під час дії на організм екстремальних факторів неспецифічні реакції стресу насамперед спрямовані на стимуляцію енергетичного обміну та забезпечення пристосувальних реакцій і процесів. Активуючи

катаболічні процеси, катехоламіни та глюкокортикостероїди призводять до гіперглікемії – однієї з початкових реакцій субстратного енергозабезпечення. Як наслідок, на деякий час у крові підвищується рівень інсуліну. Цей фізіологічний механізм запобігає наступній тератогенній дії глюкози, що циркулює у кров'яному річечці та знижує рівень стресу [3,9]. Подібну адаптивну реакцію спостерігали у вагітних основної групи. У вагітних із ЗПП основної групи початковий середній рівень інсуліну становив 15,9 мкМЕ/мл, а через 10 днів лікування вірогідно підвищився до 34,7 мкМЕ/мл ($p=0,012$). У вагітних групи порівняння мали місце аналогічні тенденції зміни рівня інсуліну, але невірогідні. Так, середній початковий рівень інсуліну становив 13,9 мкМЕ/мл, а за 10 днів лікування за стандартними протоколами вміст інсуліну підвищився до 14,4 мкМЕ/мл, але не досяг меж статистичної вірогідності ($p=0,0619$) (рис. 3).

Зменшення енергодефіциту сприяє оптимізації процесів пристосування внаслідок збільшення адаптаційних резервів і знижує напруженість загальних адаптивних систем (С. Удовиченко, І. Форкерт, 2017). Свідченням тому є підвищення інсулін-кортизолового індексу. Через 10 днів лікування у вагітних основної групи спостерігали вірогідне підвищення інсулін-кортизолового індексу з 0,027 ум. од. до 0,066 ум. од. ($p = 0,036$) (рис. 4). Початковий рівень інсулін-кортизолового індексу у вагітних групи порівняння, як і в основній групі, становив 0,027 ум. од. Через 10 днів стандартної терапії він вірогідно ($p = 0,0478$) збільшився до 0,033 ум. од., але його підвищення було не таким істотним (рис. 4).

Порівнюючи результати визначення вмісту гормонів у пуповинній крові, встановили: середній рівень прогестерону в основній групі вагітних становив 1483 нг/мл, у групі порівняння – 1662 нг/мл, показники вірогідно не розрізнялися (рис. 5). Середні рівні кортизолу пуповинної крові достовірно розрізнялись у жінок основної групи та групи порівняння – 264,5 нг/мл проти 305,2 нг/мл ($p = 0,006$) (рис. 5).

Аналізуючи вміст інсуліну в пуповинній крові, виявили, що в основній групі він був найнижчим (3,78 мкМЕ/мл) і вірогідно відрізнявся від аналогічного показника у групі порівняння (4,29 мкМЕ/мл) ($p = 0,372$). Інсулін-кортизоловий індекс пуповинної крові вірогідно не відрізнявся і був майже на одному рівні (рис. 4).

Доцільність терапії підтверджена під час розродження обстежених пацієнток. Так, передчасними пологами завершилися 23,81 % вагітностей групи порівняння та 13,95 % основної групи ($p < 0,05$). Середній гестаційний вік новонароджених основної групи становив $37,9 \pm 2,38$ тижня проти $36,9 \pm 4,2$ тижня у групі порівняння.

Обговорення

Проблему впливу стресу на організм вагітних детально вивчають вітчизняні та іноземні науковці. Технічний прогрес розвивається набагато швидше, ніж еволюціонує людина, тому ми постійно знаходимося під впливом стресових факторів різної інтенсивності. Особливою категорією є вагітні.

Хронічна активація стрес-реалізуючих систем пригнічує продуктивні процеси (G. P. Chrousos, A. Chatterjee, 2009), внаслідок чого збільшується частота

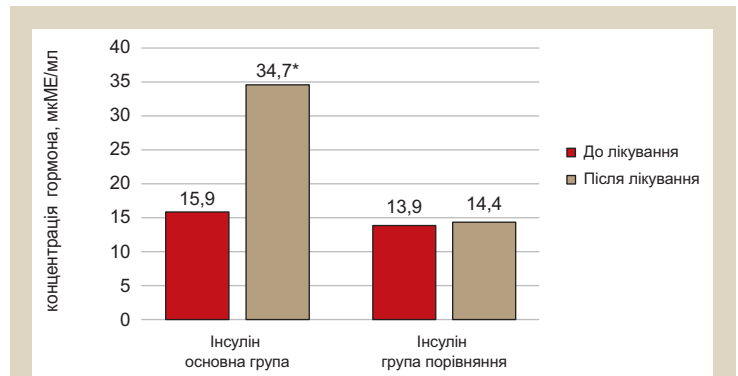


Рис. 3. Середні показники інсуліну сироватки крові жінок досліджуваних груп.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

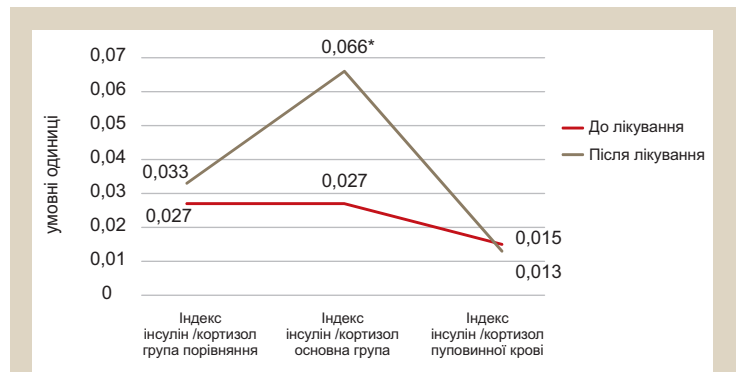


Рис. 4. Динаміка індексу інсулін/кортизол залежно від лікування.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

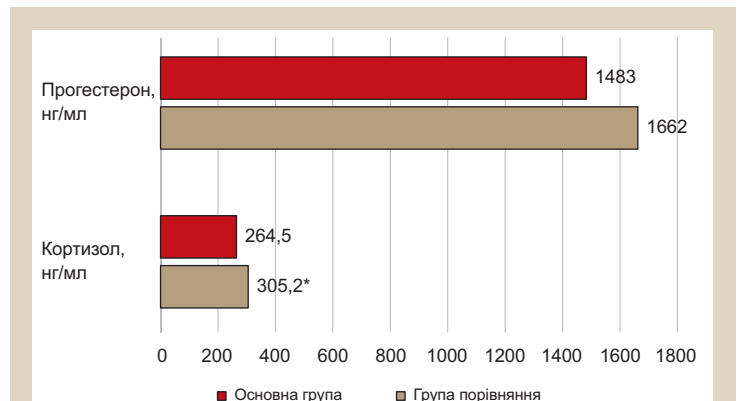


Рис. 5. Показники рівнів гормонів у пуповинній крові.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

малосимптомних порушень оваріально-менструальної функції (ановуляція, зниження темпів росту домінантного фолікула, недостатність лютеїнової фази) у жінок з ідіоматичним невиношуванням вагітності. Антірепродуктивна дія хронічної активації стрес-реалізуючих систем у жінок також проявляється зниженням рівнів гонадотропних гормонів та естрадіолу в середню фолікулярну фазу та в періовуляторний період (Т. М. Тутченко, 2010). Хронічна гіперактивація симпато-адреналової системи призводить до периферичного вазоспазму.

Під час ультразвукових досліджень із застосуванням кольорового та енергетичного доплера встановили, що в жінок із ЗПП відбувається зменшення інтраоваріального кровотоку, зумовлене підвищенням судинним опором. Це має критичне значення для стероїдогенезу, оскільки жовте тіло є ендокринною залозою з найбільш масивним кровопостачанням, необхідним для адекватного транспорту холестеролу, з якого синтезується прогестерон (L. Devoto, 2009, Л. А. Марченко, 2000).

Отже, хронічний стрес може бути причиною гіпофункції жовтого тіла. Ймовірними шляхами реалізації стрес-індукованої гіпофункції жовтого тіла можна вважати зменшення його кровопостачання (локальний рівень) та порушення фолікулогенезу (центральний рівень).

Висновки

1. У жінок із загрозою передчасних пологів зниження рівня інсуліну та кортизолу в пуповинній крові свідчить про фізіологічну адаптацію на стресові чинники під час вагітності та ефективність обраної лікувальної стратегії.

2. Застосування мікронізованого прогестерону в комбінації з антиоксидантами сприяє підвищенню стресового гормонального індексу в основній групі в 2,5 раза, що є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування, запобігаючи передчасним пологам і даючи змогу знизити перинатальну захворюваність і смертність.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні впливу психоемоційного статусу вагітних на перебіг вагітності та загрозу передчасних пологів.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика» № держреєстрації 0116U005347 (2016–2020).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Шевченко А. О., асистент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Шевченко А. А., ассистент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Shevchenko A. O., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2018

Список літератури

- [1] Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening / R. Navathe, G. Saccone, M. Villani et al. // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 5. – P. 1–6.
- [2] Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) / G. Benoist // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2016. – Vol. 45(10). – P. 1346–1363.

- [3] Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. Garcia-Blanco, V. Diago, V. Serrano-De La Cruz, et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 83. – P. 216–217.
- [4] Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery / Y. Dabi, S. Nedellec, C. Bonneau et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – Issue 2. – e0171801.
- [5] Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants / S. Perrone, M.L. Tataranno, S. Negro et al. // *Placenta.* – 2016. – Vol. 46. – P. 72–78.
- [6] Neonatology oxidative status in preterm infants with premature preterm rupture of membranes and fetal inflammatory response syndrome / E. Özkaya, G. Karatekin, S. Topçuoğlu et al. // *Pediatr Neonatol.* – 2017. – Vol. 58(5). – P. 437–441.
- [7] Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E.H. Dutta, F. Behnia, I. Boldogh et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 143–57.
- [8] Seth S. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review / S. Seth, A.J. Lewis, M. Galbally // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 124.
- [9] Pearson J. Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables / J. Pearson, G.M. Tarabulsky, E.L. Bussières // *Infant Behav Dev.* – 2015. – Vol. 40. – P. 204–215.
- [10] Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / Л.В. Герман. – Чернівці : БукДМУ, 2015. – 153 с.
- [11] Романенко К.Л. Невиношування вагітності у жінок, які народжують вперше після 40 років: рання діагностика та профілактика : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / К.Л. Романенко. – К.: ДНМІ, 2016. – 159 с.

References

- [1] Navathe, R., Saccone, G., Villani, M., Knapp, J., Cruz, Y., Boelig, B., et al (2018). Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *Matern Fetal Neonatal Med*, 5, 1–6. doi: 10.1080/14767058.2017.1421166.
- [2] Benoist, G. (2016). Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 45(10), 1346–1363. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
- [3] Garcia-Blanco, A., Diago, V., Serrano-De La Cruz, V., Hervás, D., Cháfer-Pericás, C., & Vento, M. (2017). Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*, 83, 216–217. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.021.
- [4] Dabi, Y., Nedellec, S., Bonneau, C., Trouchard, B., Rouzier, R., & Benachi, A. (2017). Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery. *PLoS One*, 12(2). doi: 10.1371/journal.pone.0171801.
- [5] Perrone, S., Tataranno, M. L., Negro, S., Longini, M., Toti, M. S., Alagna, M. G., et al. (2016). Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants. *Placenta*, (46), 72–78. doi: 10.1016/j.placenta.2016.08.084.
- [6] Özkaya, E., Karatekin, G., Topçuoğlu, S., Karatepe, H. O., Hafizoğlu, T., Baran, P., & Ovalı, F. (2017). Neonatology oxidative status in preterm infants with premature preterm rupture of membranes and fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Neonatol*, 5, 437–441. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.08.008.
- [7] Dutta, E. H., Behnia, F., Boldogh, I., Saade, G. R., Taylor, B. D., Kacerovský, M., & Menon, R. (2016). Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*, 2, 143–57. doi: 10.1093/molehr/gav074.
- [8] Seth, S., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16, 124. doi: 10.1186/s12884-016-0915-y.
- [9] Pearson, J., Tarabulsky, G. M., & Bussières, E. L. (2015). Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behav Dev*, 40, 204–215. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.04.004.
- [10] Herman, L. V. (2015). *Optimizatsiia diahnozyky ta likuvannia platsentarnoi dysfunktsii u vahitnykh z ne vynoshuvanniam* (Dis...kand. med. nauk). [Optimization of diagnosis and treatment of placental dysfunction in pregnant women with miscarriage. Dr. med. sci. diss.]. Chernivtsi [in Ukrainian].
- [11] Romanenko, K. L. (2016). *Nevinoshuvannia vahitnosti u zhinok, yaki narodzhuiut vpershe pislia 40 rokov: ranni diahnozyky ta profilaktyka* (Dis...kand. med. nauk). [Pregnancy in women who give birth for the first time after 40 years: Early diagnosis and prevention. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].

Adenovirus infection in adults: reactive response of polymorphonuclear neutrophilic leukocytes study

V. D. Moskaliuk, I. V. Balaniuk, A. S. Sydoruk, Kh. I. Vozna, M. O. Andruschak, I. V. Rudan

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

The role of adenovirus infection in the SARS is significant but every year this group of infections makes up to 30 % of general infectious morbidity. Nowadays features of nonspecific immune defence in patients with adenovirus infection are insufficiently studied. Particularly acute AVI problem appears to clinicians and scientists as a contagious disease, which is rapidly spreading in organized collectives, among military personnel, students.

Purpose. To study the reactive response of polymorphonuclear granulocytes in the peripheral blood of adult patients with adenovirus infection.

Materials and methods. 37 volunteers with SARS signs (Unified Protocol Criteria) were involved in this "case – control" type study. Absolute and relative quantities of the main immune cells populations in the peripheral blood were analyzed. Immunohematological indicators which characterize reactive response of the main non-specific immune cells were calculated. Clinical diagnosis was confirmed by the serological method of complement fixation test in paired sera and using adenoviruses common soluble complement-fixing antigen.

Results. Neutrophil granulocytes reactivity increased by 83.92 % indicating these cells activation by cytokine system. The inflammatory process is accompanied by an increase in leukocytes absolute count – 19.76 %, band neutrophil leukocytes – in 2.18 times; lymphocytes – 30.30 % and monocytes – 48.15 %.

Conclusions. Aforementioned means that there are different types of immune response to adenovirus infection antigens. Patients immune reactivity decreasing by 14.86 % means that specific immune response is formed later. Method of neutrophils reactive response evaluation can be used by practicing doctors for the early prediction of possible anti-infectious protection system alteration.

Key words:

adenovirus infections, cellular reactivity, neutrophils, active immune response.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 339–343

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.132123

E-mail:
balanyk85@gmail.com

Аденовірусна інфекція в дорослих: дослідження реактивної відповіді поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів

В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, А. С. Сидорчук, Х. І. Возна, М. О. Андрущак, І. В. Рудан

Частка аденовірусної хвороби у структурі ГРВІ є істотною, а ця група інфекцій щороку становить до 30 % від загальної інфекційної морбідності. Недостатньо вивчено особливості неспецифічного протипатогенного захисту у хворих на аденовірусну інфекцію (АВІ). Особливо гостро проблема АВІ постає перед клініцистами, науковцями як контагіозна хвороба, що швидко поширюється в організованих колективах (серед військовослужбовців, студентства).

Мета роботи – вивчити реактивну відповідь поліморфноядерних гранулоцитів периферичної крові дорослих хворих на АВІ.

Матеріали та методи. У дослідження типу «випадок – контроль» за добровільною згодою залучили 37 осіб молодого віку з ознаками гострої респіраторної вірусної інфекції на момент звернення за медичною допомогою (за критеріями Уніфікованого протоколу). Аналізували абсолютну й відносну кількість основних популяцій імункомпетентних клітин периферичної крові, розраховували імуногематологічні показники, що характеризують реактивну відповідь основних клітин неспецифічного імунітету. Клінічний діагноз підтверджували серологічним методом у реакції зв'язування комплексу з парними сироватками та використанням загального розчинного комплементфіксуючого антигена аденовірусів.

Результати. Встановили зростання реактивності нейтрофільних гранулоцитів на 83,92 %, що вказує на активацію цих клітин системою цитокінів. Запальний процес супроводжується збільшенням абсолютної кількості лейкоцитів на 19,76 %, паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів – у 2,18 раза; лімфоцитів – на 30,30 %, моноцитів – на 48,15 %. Виявили зростання реактивності нейтрофільних гранулоцитів на 83,92 %, що вказує на активацію цих клітин системою цитокінів у неспецифічному протипатогенному захисті, а тому його загальна активність збільшується на 12,62 %.

Висновки. Наведене є свідченням формування різних типів імунної відповіді на аденовірусні антигени. Специфічна імунна відповідь формується пізніше, що підтверджується зниженням індексу імунологічної реактивності організму хворих на 14,86 %. Методику оцінювання реактивної відповіді нейтрофілів можна використовувати у практичній роботі лікарів для раннього прогнозування можливих зрушень у системі протипатогенного захисту організму хворих.

Ключові слова:

аденовірусні інфекції, клітинна відповідь, нейтрофіли периферичної крові, імунна відповідь.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 339–343

Аденовирусная инфекция у взрослых: исследование реактивного ответа полиморфноядерных нейтрофилов

В. Д. Москалюк, И. В. Баланюк, А. С. Сидорчук, К. И. Возная, М. А. Андрущак, И. В. Рудан

Доля аденовирусной болезни в структуре ОРВИ существенна, и эта группа инфекций ежегодно составляет до 30 % от общей инфекционной морбидности. Недостаточно изучены особенности неспецифической противоиной защиты у больных аденовирусной инфекцией (АВИ). Особенно остро проблема АВИ предстает перед клиницистами и учеными как контагиозная болезнь, которая приобретает быстрое распространение в организованных коллективах (среди военнослужащих, студенчества).

Ключевые слова:

аденовирусные инфекции, клеточный ответ, нейтрофилы периферической крови, иммунный ответ.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 339–343

Цель работы – изучить клеточный ответ полиморфноядерных гранулоцитов периферической крови взрослых больных АВИ.

Материалы и методы. В исследование типа «случай–контроль» по добровольному согласию привлечены 37 лиц молодого возраста с признаками острой респираторной вирусной инфекции на момент обращения за медицинской помощью (по критериям Унифицированного протокола). Анализировали абсолютное и относительное количество основных популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови, проводили расчет иммуногематологических показателей, характеризующих реактивный ответ основных клеток неспецифического иммунитета. Клинический диагноз подтверждали серологическим методом в реакции связывания комплемента с парными сыворотками и использованием общего растворимого комплементфиксирующего антигена аденовирусов.

Результаты. Установлен рост реактивности нейтрофилов на 83,92 %, что указывает на активацию этих клеток системой цитокинов. Воспалительный процесс сопровождается ростом абсолютного количества лейкоцитов на 19,76 %, палочко-ядерных нейтрофильных лейкоцитов – в 2,18 раза; лимфоцитов – на 30,30 %, моноцитов – на 48,15 %. Установлен рост реактивности нейтрофилов на 83,92 %, что указывает на активацию этих клеток системой цитокинов в неспецифической противoinфекционной защите, а потому его общая активность возрастает на 12,62 %.

Выводы. Указанное свидетельствует о формировании различных типов иммунного ответа на аденовирусные антигены. Специфический иммунный ответ формируется позже, что подтверждается снижением индекса иммунологической реактивности организма больных 14,86 %. Методику оценки реактивного ответа нейтрофилов можно использовать в практической работе врачей для раннего прогнозирования возможных сдвигов в системе противoinфекционной защиты организма больных.

Background

According to official statistics last year in Ukraine about 5.5 million cases of acute respiratory viral infections were registered in the epidemic season. Adenovirus infection (AVI) ranges among the first “five” in the human diseases structure of acute respiratory viral infections, by the prevalence among various populations and clinical outcomes [1].

AVI is a challenge to the clinicians and scientists in view of disease contagiousness and rapid spread in organized groups, including soldiers and students [6]. Adenoviruses are a cause of the sporadic as well as epidemic morbidity and consequently – significant financial losses through disability [5,7].

Adenovirus recognized as an agent of various syndromes and clinical forms: pharyngoconjunctival fever, gastroenteritis, hemorrhagic cystitis, virus-associated pneumonia, mesadenitis; adenoviruses carcinogenicity has been proved [7,8].

Adenoviruses cause both innate and adaptive immune responses. Recovery after adenovirus infection is associated with the sulphur-containing type-specific virus-neutralizing antibody response. Cell-mediated immunity is essential for host defense against many viruses, including adenoviruses. Fatal AVI mostly develop in immunodeficient patients, particularly with defects in cellular immunity [2,5].

The basis of nonspecific immune defense (non-specific resistance) of the human body is polymorphonuclear neutrophil granulocytes. This functional cell plays an active role in the inflammation and at all stages of the immune response. Processes which regulate cellular (phagocytosis) and humoral factors of human nonspecific reactivity can be identified. Phagocytosis is ensured by two populations of cells – leukocytes mononuclear and polynuclear granulocytes (PNG). The last ones are the first line of defense against the penetration into the body various bacteria, viruses, fungi.

PNG functional activity is subjected to a large number of membrane receptors, soluble and corpuscular activators. This provides a regular activity aimed at capture, destruction and elimination of microorganisms. Neutrophils influenced by chemoattractants migrate to the site of infection

and completely eliminates it via phagocytosis. High concentration of PNG leads to self-activation, as a result of which the cells actively interact and create special centers of infiltration in the tissue [2].

Our studies on polymorphonuclear granulocytes reactive response determination in the peripheral blood of patients with ABI contribute to the modern ideas about immunopathogenesis of the disease extension, and thus the results can be taken into account in a diagnostic algorithm formulation and treatment regimens of this infectious disease.

The aim

To study the reactive response of polymorphonuclear granulocytes in peripheral blood of patients with upper respiratory tract adenoviral infection.

Materials and methods

In this prospective clinical study of the “case-control”, which was conducted from September 2014 to March 2015 at Chernivtsi Municipal Polyclinic N 5 (Head Physician – L. V. Klichuk), 37 young people were selected from among volunteers: 22 women and 15 male (from 17 to 24 years old, mean age was 22.18 ± 1.78 years) with symptoms of acute respiratory viral infections when medical help-seeking (the Unified Protocol criteria) [4]. Paraclinical examination was performed within the first 24–48 hours of illness. The control group consisted of 32 practically healthy people, the average age was 22.14 ± 1.37 years. Studied groups were comparable in gender and age.

Clinical diagnosis was confirmed by the serological method of complement fixation test in paired sera and using adenoviruses common soluble complement-fixing antigen.

We analyzed an absolute and relative number of immune cells main populations in peripheral blood, the calculation of immuno-hematological parameters that characterize the reactive response of nonspecific immunity main cells was performed. Data of the peripheral blood count were determined by the hematology analyzer in the clinical laboratory of polyclinic institution. For blood samples analysis the blood was drawn from patients and

Table 1. The absolute and relative number of immune cells main populations in the peripheral blood of patients with the upper respiratory tract adenoviral infection, M ± m

Immunocompetent calls	Units of measure	Patients with AVI (n = 37)	Practically healthy persons (n = 32)	Immune dysfunction degree	P
Leucocytes	×10 ⁹ /l	7.03 ± 0.29	5.87 ± 0.31	+I	<0.05
Granulocytes	%	60.77 ± 1.77	59.91 ± 2.54	+I	>0.05
	×10 ⁹ /l	4.27 ± 0.44	3.52 ± 0.34	+I	>0.05
Neutrophil Granulocytes	%	59.33 ± 2.18	58.22 ± 3.16	+II	>0.05
	×10 ⁹ /l	4.17 ± 0.42	3.42 ± 0.31	+I	>0.05
Segmented Neutrophils	%	52.44 ± 1.42	54.43 ± 3.07	-I	>0.05
	×10 ⁹ /l	3.69 ± 0.38	3.20 ± 0.29	+I	>0.05
Band Neutrophils	%	6.81 ± 0.47	3.79 ± 0.57	+III	<0.05
	×10 ⁹ /l	0.48 ± 0.05	0.22 ± 0.02	+III	<0.01
Eosinophilic Leucocytes	%	1.47 ± 0.09	1.69 ± 0.11	-I	>0.05
Basophilic Leucocytes	%	1.0	0	-	-
Agranulocytes	%	42.47 ± 1.12	38.38±1.07	+I	>0.05
	×10 ⁹ /l	2.99 ± 0.30	2.25 ± 0.21	+I	<0.05
Lymphocytes	%	36.73 ± 1.64	33.75 ± 1.33	+I	>0.05
	×10 ⁹ /l	2.58 ± 0.24	1.98 ± 0.20	+I	<0.05
Monocytes	%	5.74 ± 0.30	4.63 ± 0.38	+I	>0.05
	×10 ⁹ /l	0.40 ± 0.03	0.27 ± 0.03	+II	<0.05
Erythrocytes	×10 ¹² /l	3.87 ± 0.38	4.03 ± 0.41	-I	>0.05
Erythrocyte sedimentation rate	mm/year	6.11 ± 0.12	4.31 ± 0.26	+II	<0.01

apparently healthy people, then it was mixed in a clean test tube with an anticoagulant to prevent platelet aggregation, to preserve the structure of leukocytes, monocytes / macrophages and erythrocytes. The absolute and relative number of immune cells main populations counting was performed according to the automated hematology analyzer series NV instructions. The immune indexes and rates were calculated by the methods described in the previous papers [3,4].

The data results were processed using the MyStat 12 statistical software (USA). The data reliability of independent samples was calculated by t-test Student (in the close to normal distribution), statistical significance was defined as a p value <0.05.

Results

Considering immunopathogenesis of AVI we note that monocytes / macrophages, T-cells and neutrophils that produce cytokines are involved in response to the viral entry. The immune response to the initiation stage primarily consists of non-specific reactivity mechanisms. The prognosis for the early stages of infection and inflammation course depends on the state of non-specific protective and adaptive mechanisms. So, the system of organism non-specific resistance involves neutrophils, monocytes / macrophages and other immunocompetent cells. We present hemogram parameters of studied patients groups according to the chosen design of epidemiological studies (Table 1).

To ascertain the informative dynamic changes in reactive response of polymorphonuclear granulocytes in the peripheral blood of enrolled patients, the degree of each indicator immune dysfunction was determined, from the values of absolute and relative number of immune cells main populations to the neutrophil phagocytosis determination.

The analysis of hemograms had been demonstrated a tendency to the first degree immune shifts in 13 indicators

(17.22 %), the second degree of increase in activity was observed in 3 indicators (16.67 %), and the growth of the absolute and relative number of band neutrophils showed the third degree of immune dysfunction. The inflammatory process was accompanied by increase in the leukocytes absolute number by 19.76 %, band neutrophils – 2.18 times; lymphocytes – by 30.30 % and monocytes – by 48.15 %. The above mentioned is an evidence of immune response different types to adenoviral antigens which is accompanied clinically by manifestation of intoxication and catarrhal infectious inflammation.

There was a tendency to increase in relative number of granulocytes (by 1.44 %), as well as agranulocytes – by 10.66 %, that confirms the activation of organism nonspecific and specific immune defense factors and mechanisms of the basic group young people.

Study of phagocytosis has important clinical and immunological significance that is the complex analysis and design of the non-specific reactivity competence and diagnosis of immunodeficiency states. Analysis of phagocytosis and neutrophils reactive responses facilitates a diagnosis of secondary immunodeficiency caused by intracellular pathogens (viruses, chlamydia, mycoplasma). Incomplete information about the polymorphonuclear neutrophils role in the human immune defense is given in the available literature, challenging us to keep studying the PNG reactive response of young people with ABI, in particular on the basis of the immunohematologic indicators (Table 2).

The studies results indicate a significant shift of neutrophils by 85.71 %, an increase of the leukocytes ratio and ESR by 72.0 %, which evidences the presence of intoxication pathogenetically caused by the destruction of adenoviruses-infected cells. The increase in reactivity of neutrophils to 83.92 % indicates the cytokine system of these cells activation in nonspecific immune defense and therefore its overall activity increases by 12.62 %. The above mentioned statements confirm an important role of non-specific protection

Table 2. Reactive response of peripheral blood neutrophils in the patients with mild and moderate adenovirus infection, M ± m

Immunohematological indicators	Patients with AVI (n = 37)	Control group (n = 32)	Immune dysfunction degree	P
Reactive response ratio of neutrophils	5.72 ± 0.24	3.11 ± 0.17	+III	<0.01
Neutrophilic-lymphocytic ratio	1.62 ± 0.15	1.72 ± 0.17	–I	>0.05
Index of neutrophils shift	0.13 ± 0.02	0.07 ± 0.01	+III	<0.05
Index of leukocytes shift	1.43 ± 0.11	1.56 ± 0.12	–I	>0.05
Lymphocytic-granulocytic ratio	6.04 ± 0.31	5.63 ± 0.27	+I	>0.05
Neutrophils-monocytes ratio	10.34 ± 0.37	12.57 ± 0.42	–I	<0.05
Leukocyte ratio and ESR	0.43 ± 0.04	0.25 ± 0.02	+III	<0.05
Leukocytes index	1.26 ± 0.10	1.20 ± 0.11	+I	>0.05
Lymphocytes index	0.62 ± 0.05	0.58 ± 0.05	+I	>0.05
The index of non-specific reactivity	70.04 ± 1.09	62.19 ± 0.97	+I	>0.05
Immunological reactivity ratio	6.66 ± 0.12	7.65 ± 0.14	–I	<0.01
Index of organism resistance	70.04 ± 1.09	62.01 ± 0.87	+I	<0.01

Table 3. The phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophils in peripheral blood of young patients with mild and moderate adenovirus infection, M ± m

Indexes	Units of measure	Patients with AVI (n = 37)	Practically healthy persons (n = 32)	P
Phagocytic activity	%	62.29 ± 1.87	72.23 ± 2.57	<0.05
Phagocytic number	Unit	5.09 ± 0.17	7.17 ± 0.19	<0.01
Phagocytic capacity of blood	×10 ⁹ /l	21.23 ± 0.37	24.52 ± 0.48	<0.01
Active PNG	×10 ⁹ /l	2.60 ± 0.22	2.47 ± 0.21	>0.05
NST-spontaneous	%	8.47 ± 0.09	9.37 ± 0.10	<0.01
NST-activated	%	37.41 ± 0.31	42.78 ± 0.24	<0.001
Potential bactericidal activity	%	28.94 ± 0.42	33.41 ± 0.34	<0.01
Phagocytosis activity coefficient	Relative units	4.42 ± 0.05	4.57 ± 0.07	>0.05

in the formation of adenoviruses-induced antiviral protection on the first stage. The specific immune response is formed later, as evidenced by the decrease in the index of immunological reactivity in patients with AVI to 14.86 %. This is also reflected in the downward trend in leukocyte index shift by 9.09 % and index of neutrophils to monocytes ratio – by 21.57 %.

A reactive answer of these important cells is shown in protective and secretory functions. Examining the function of PNG, it is expedient to mention that each of these cells, under the influence of a signal from a certain cytokine, is able to migrate to the viral entry focus in a single direction, the ultimate goal of which is phagocytosis. The results of the PNG phagocytic activity state in peripheral blood of patients with AVI are shown in the *Table 3*.

Discussion

In young people with mild to moderate AVI course phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophils decreased by 15.96 %. This constitutes a violation of the normal phagocytosis processes in the early stages, which probably correlates with humoral factors of nonspecific protection – the complement system activity, immunoglobulins, adhesins, opsonins; so phagocytic capacity of blood is reduced by 15.50 %. A tendency to increase in the total count of PNG by 5.26 % is observed, indicating the compensatory functions activation.

Impairment of PNG phagocytic activity is also found at the final stages of phagocytosis: spontaneous NST-reduced by 10.63 %, which proves a viral infection presence. The functional reserve of phagocytes oxygen-dependent bactericidal mechanisms reduction by 15.45 % is also observed; a reducing trend of phagocytic activity is noted.

Conclusions

1. The course of acute adenoviral infection with a clinically predominant lesion of the upper respiratory tract from mild to moderate severity in young people is accompanied by the neutrophils reactive response activation as the first-line of non-specific immune defense cell component.

2. The specific immune response in young people with AVI is formed later – on the 5–7th day from the infectious disease beginning, which is evidenced by a decrease in the immunological reactivity index and tendency to leukocytes and neutrophils to monocytes ratio reduction.

3. Functional activity of polymorphonuclear neutrophils in the peripheral blood of patients with adenoviral infection is changed both at the initial and final stages of phagocytosis, however phagocytic activity of these cells, according to our research, is maintained at a sufficient level.

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

Information about authors:

Moskaliuk V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi.

Balaniuk I. V., MD, PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi.

Sydorchuk A. S., MD, PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi.

Vozna Kh. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi.

Andruschak M. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine "Bukovinian State medical University", Chernivtsi.

Rudan I. V., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE of Ukraine "Bukovinian State medical University", Chernivtsi.

Відомості про авторів:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Баланюк І. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сидорчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Возна Х. І., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрушак М. О., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Рудан І. В., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Баланюк И. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Сидорчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Возна К. И., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андрушак М. О., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Рудан И. В., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

assessing the severity of the course of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of the treatment]. *Zdorov'e Ukrainy*, 6(19), 51–57. [in Russian].

- [5] (2014) Unifikovani klinichni protokoli pervynnoi medychnoi dopomohy doroslym ta ditiam (UKPMD) «*Hostri respiratorni infektsii*» [Unified clinical protocol for primary care for adults and children (UKMPT) «*Acute respiratory infections*»]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Tabain, I., Ljubin-Sternak, S., Ćepin-Bogović, J., Markovinović, L., Knezović, I. & Mlinarić-Galinović, G. (2012). Adenovirus Respiratory Infections in Hospitalized Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(7), 680–684. doi: 10.1097/INF.0b013e318256605e.
- [7] Kajon, A., Moseley, J., Metzgar, D., Huong, H., Wadleigh, A., Ryan, M., & Russell, K. (2007). Molecular Epidemiology of Adenovirus Type 4 Infections in US Military Recruits in the Postvaccination Era (1997–2003). *The Journal of Infectious Diseases*, 196(1), 67–75. doi: 10.1086/518442.
- [8] Shah, K. (2006). SV40 and human cancer: A review of recent data. *International Journal of Cancer*, 120(2), 215–223. doi: 10.1002/ijc.22425.

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2017

References

- [1] (2015) *Hryp ta HRVI v Ukraini [Influenza and acute respiratory viral infections in Ukraine]*. Kyiv [in Ukrainian].
- [2] Mal'cev, D. V., Kazmirchuk, V. E., Carik, V. V., Yashchenko, M. Yu., Plakhotnaya, D. V., & Klimchuk, V. V. (2012) *Immunodeficytnye bolezni cheloveka [Immunodeficiency diseases of man]*. Kyiv: Feniks. [in Russian].
- [3] Sydorochuk, Y., Sydorochuk, L. I., Levytska, S. A., Kaspruk, N. A., Sydorochuk, R. I., Sydorochuk, L. P., & Sydorochuk, A. S. (2015) Reaktyvna vidpovid neitrofilnykh hranulotsytiv peryferychnoi krovi khvorykh na hostryi bronhit [Reactive response of neutrophilic granulocytes of peripheral blood of patients with acute bronchitis]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 19(2), 172–176. [in Ukrainian].
- [4] Speranskij, I. I., Samojlenko, G. E., & Lobacheva, M. V. (2009) Obshhij analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integral'nye indeksy intoksikatsii kak kriterii ocenki tyazhesti techeniya e'ndogennoj intoksikatsii, eyo oslozhnenij i e'fektivnosti provodimogo lecheniya [The general or common analysis of a blood – whether all its possibilities are settled or exhausted? Integral indices of intoxication as criteria for

Характеристика етіологічної структури та генотипово детермінованої фенотипової резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами

О. А. Назарчук

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

Ключові слова: антибіотики, інфекційні ускладнення, критичні стани, опіки, ПЛР, резистентність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 344–348

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130458

E-mail: nazarchukoa@gmail.com

Мета роботи – дослідити генотипово зумовлену фенотипову резистентність до карбапенемів грамнегативних мікроорганізмів, що виділені від пацієнтів із критичними станами.

Матеріали та методи. Дослідили мікробну етіологію інфекційних ускладнень у пацієнтів із критичними станами (n = 726). У 2011–2016 рр. виділили та ідентифікували 933 клінічні штами збудників інфекційних ускладнень від хворих із важкими опіками (n = 435) і від пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (n = 291) різних лікувальних закладів. Вивчили чутливість клінічних ізолятів мікроорганізмів до антибіотиків стандартними мікробіологічними методами (наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.). Аналіз результатів визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків виконали відповідно до рекомендацій Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules). Для грамнегативних бактерій, котрі резистентні до карбапенемів, здійснили молекулярно-генетичне дослідження механізмів резистентності, детермінованої наявністю генів VIM, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу».

Результати. Встановили, що грамнегативні мікроорганізми (*Acinetobacter spp.* – 36,3 %; *P. aeruginosa* – 31,7 %; *Enterobacter spp.* – 13,5 %; *Proteus spp.* – 7,9 %; *E. coli* – 3,8 %; *K. pneumoniae* – 3,6 % тощо) становили чималу частку у структурі збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами. У штамів *A. baumannii* (67 %) встановили фенотипову резистентність до більшості антибіотиків, зокрема до карбапенемів (до 63,2 %). Поліантибіотикорезистентність виявили і в *P. aeruginosa* (72 %), для третини штамів цього збудника властива фенотипова стійкість до карбапенемів. Протягом поглибленого дослідження молекулярно-генетичних детермінант реалізації механізмів резистентності до β-лактамних антибіотиків серед клінічних штамів грамнегативних бактерій встановили VIM-зумовлену резистентність до карбапенемів у *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

Висновки. Ентеробактерії, неферментуючі грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), котрі є провідними збудниками інфекційних ускладнень у пацієнтів із важкими опіками та критичними станами, фенотипово проявляють низьку чутливість до карбапенемів, що в 12,3 % генетично зумовлена експресією генів VIM.

Ключевые слова: антибиотики, инфекционные осложнения, критические состояния, ожоги, ПЦР, резистентность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 344–348

Характеристика етіологічної структури та генотипово детермінованої фенотипової резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами

О. А. Назарчук

Цель работы – исследовать генотипически обусловленную фенотипическую резистентность к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов с критическими состояниями.

Материалы и методы. Изучили микробную этиологию инфекционных осложнений у пациентов с критическими состояниями (n = 726). Всего в 2011–2016 г. выделены и идентифицированы 933 клинических штамма возбудителей инфекционных осложнений от больных с тяжелыми ожогами (n = 435) и от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (n = 291) различных лечебных учреждений. Исследована чувствительность клинических изолятов микроорганизмов к антибиотикам стандартными микробиологическими методами (приказ МЗ Украины № 167 от 05.04.2007 г.). Анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по изучению чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST Expert rules). Для грамотрицательных бактерий, резистентных к карбапенемам, проведено молекулярно-генетическое исследование механизмов резистентности, детерминированной наличием генов VIM, методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени».

Результаты. Установлено, что грамотрицательные микроорганизмы (*Acinetobacter spp.* – 36,3 %; *P. aeruginosa* – 31,7 %; *Enterobacter spp.* – 13,5 %; *Proteus spp.* – 7,9 %; *E. coli* – 3,8 %; *K. pneumoniae* – 3,6 % и др.) занимали значительную долю в структуре возбудителей инфекционных осложнений у больных с критическими состояниями. Для штаммов *A. baumannii* (67 %) установлена фенотипическая резистентность к большинству антибиотиков, в частности к карбапенемам (до 63,2 %). Полиантибиотикорезистентность обнаружена и у *P. aeruginosa* (72 %), для трети штаммов данного возбудителя характерна фенотипическая устойчивость к карбапенемам. Углубленным исследованием молекулярно-генетических детерминант реализации механизмов резистентности к β-лактамным антибиотикам среди клинических штаммов грамотрицательных бактерий установлена VIM-обусловленная устойчивость к карбапенемам у *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

Выводы. Энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), которые являются ведущими возбудителями инфекционных осложнений у пациентов с тяжелыми ожогами и критическими состояниями, фенотипически проявляют низкую чувствительность к карбапенемам, которая в 12,3 % генетически обусловлена экспрессией генов VIM.

Characterization of the etiological structure and genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of infectious complications leading pathogens in critically ill patients

O. A. Nazarchuk

The aim is to investigate the genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of gram-negative microorganisms isolated from patients with critical states.

Material and methods. Microbiological etiology of infectious complications in critically ill patients ($n = 726$) was investigated. In total, during the years 2011–2016, 933 clinical strains of infectious complications pathogens from patients with severe burns ($n = 435$) and from patients treated in intensive care units ($n = 291$) were isolated and identified. The sensitivity of microorganisms clinical isolates to antibiotics was investigated by means of the standard microbiological methods. In gram-negative bacteria resistant to carbapenems, a molecular genetic study of mechanisms of resistance, determined by the presence of VIM genes, was carried out using the method of real-time polymerase chain reaction.

Results. Studies have shown that gram-negative microorganisms (*Acinetobacter spp.* – 36.3 %, *P. aeruginosa* – 31.7 %, *Enterobacter spp.* – 13.5 %, *Proteus spp.* – 7.9 %, *E. coli* – 3.8 %, *K. pneumoniae* – 3.6 %, etc.) account for a significant part of infectious complications pathogens structure in critically ill patients. *A. baumannii* strains (67 %) have expressed phenotypic resistance to most antibiotics, in particular to carbapenems (up to 63.2 %). Poly-antibiotic resistance was also found in *P. aeruginosa* (72 %), and above one the 3rd part of strains of this pathogen was found to have phenotypic resistance to carbapenems. In-depth study of molecular genetic determinants of the resistance mechanism to β -lactam antibiotics among clinical strains of gram-negative bacteria there was proved VIM-induced resistance to carbapenems in *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

Conclusions. Enterobacteriaceae and non-fermenting gram-negative microorganisms (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), which are the leading causative agents of infectious complications in patients with severe burns and critically ill ones, phenotypically develop low sensitivity to carbapenems, which is genetically determined in 12.3 % by VIM genes expression.

Key words:

anti-bacterial agents, gram-negative bacterial infections, critical states, burns, PCR, resistance.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 344–348

Сучасні досягнення медичної науки в розробленні антибактеріальних препаратів та їх широке застосування призвели до формування мікроорганізмами стійкості. Антибіотикорезистентність має вирішальне значення в боротьбі з інфекційними ускладненнями, що пов'язані з наданням медичної допомоги хворим із критичними станами. Важкий стан пацієнтів, тривале застосування апаратної штучної вентиляції легень (ШВЛ), великі за площею ранові процеси, пролонговане стаціонарне лікування зумовлюють високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, обтяжують перебіг захворювання в пацієнтів хірургічного профілю, відділень інтенсивної терапії [1,2].

Широке застосування пеніцилінів, цефалоспоринових антибіотиків у лікуванні інфекційних процесів, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, призвело до набуття ними генетично зумовленої резистентності внаслідок продукції β -лактамаз. Аналогічно відбулося поширення формування стійкості до карбапенемів. Відомо, що чималу роль у формуванні резистентності грамнегативних бактерій до карбапенемів відіграють β -лактамази молекулярного класу В, які інактивують антибіотики за участю іонів Zn^{2+} [3–6].

В умовах клініки емпірична антибактеріальна терапія повинна бути максимально обґрунтована для підвищення ефективності лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями. Вирішення цієї проблеми залежить від здійснення своєчасного рутинного мікробіологічного дослідження етіологічної структури, біологічних властивостей збудників інфекцій, виконання фенотипового скринінгу стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і встановлення в них молекулярно-генетичних механізмів формування антибіотикорезистентності. У сучасних умовах стало можливим дослідження резистентності до антибактеріальних препаратів у клінічних штамів бактерій методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6,7].

У зв'язку зі збільшенням кількості інфекційних ускладнень серед важкохворих за участю ентеробактерій і неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, а також їхньою високою резистентністю до β -лактамних антибіотиків, актуальним є поглиблене мікробіологічне, молекулярно-генетичне дослідження видового складу збудників, які виділили від пацієнтів конкретного стаціонара протягом певного періоду часу [3–7].

Мета роботи

Дослідити генотипово зумовлену фенотипову резистентність до карбапенемів грамнегативних мікроорганізмів, що виділені від пацієнтів із критичними станами.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на 933 штамів мікроорганізмів, котрі виділили від 726 пацієнтів за період 2011–2016 рр. Дослідженнями охоплено пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні комбустіології Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова ($n = 435$), а також у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні ($n = 259$).

Від пацієнтів опікового відділення одержували зразки (гній, виділення) з ранових поверхонь для мікробіологічного дослідження. У пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії здійснювали забір і досліджували для отримання клінічних ізолятів мікроорганізмів переважно трахео-бронхіальний аспірат (56,1 %), в інших випадках – пунктати з плевральної порожнини, суглобів, ексудат. Для розширення уявлень про фенотипово-генотипову резистентність до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хірургічних хворих різних лікувальних закладів додатково здійснили поглиблене дослідження властивостей мікроорганізмів, що отримані з музею живих культур клінічних штамів баклабораторії Тернопільської університетської лікарні ($n = 32$; табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика нозологічної структури пацієнтів з інфекційними ускладненнями

Нозологія	Біоматеріал	Кількість пацієнтів різних відділень (n)			Загалом (%)
		Опікове відділення	ВАІТ (діти)	ВАІТ (дорослі)	
Опікова хвороба	Рановий ексудат	435	–	–	59,92
БДЛ (ШВЛ)	Трахео-бронхіальний аспірат	–	84	–	11,57
Пневмонія (ШВЛ)	–	–	66	8	10,19
ХОЗЛ (ШВЛ)	–	–	–	5	0,69
Плеврит	Пунктат	–	14	–	1,92
Бурсит	–	–	–	1	0,14
Перитоніт	Ексудат	–	95	1	13,22
Післяопераційна рана	–	–	–	11	1,52
Трофічна виразка	–	–	–	5	0,69
Флегмона	–	–	–	1	0,14
Загалом		435	259	32	100

БДЛ: бактеріальна деструкція легень; **ВАІТ:** відділення анестезіології та інтенсивної терапії; **ХОЗЛ:** хронічне обструктивне захворювання легень; **ШВЛ:** штучна вентиляція легень.

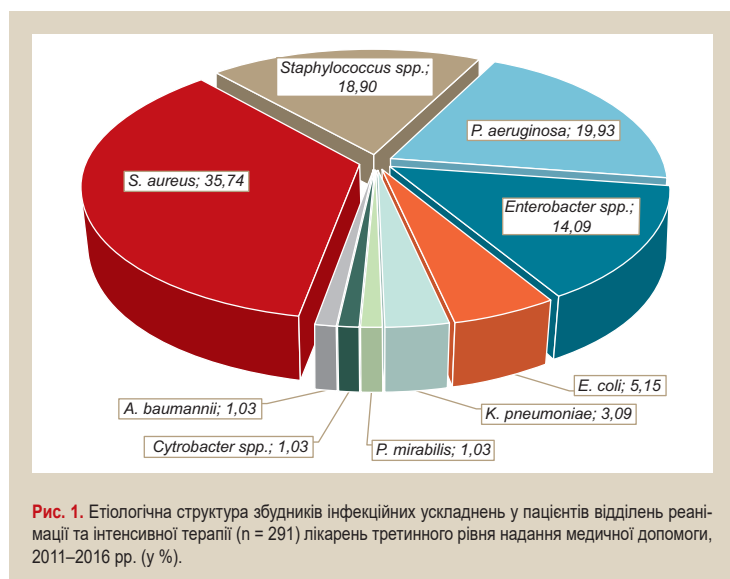


Рис. 1. Етіологічна структура збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (n = 291) лікарень третинного рівня надання медичної допомоги, 2011–2016 рр. (у %).

Видову ідентифікацію виділених від пацієнтів штамів за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями виконали стандартними мікробіологічними методами. Надалі дослідження здійснювали тільки на клінічних штаммах грамнегативних мікроорганізмів. Чутливість до антибіотиків грамнегативних бактерій визначали з використанням стандартних диско-дифузійного методу та методу послідовних серійних розведень відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Під час аналізу чутливості мікроорганізмів до антибіотиків керувались рекомендаціями Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules) [8,9].

Визначення генів, які детермінують продукцію карбапенем-резистентних β-лактамаз молекулярного класу В (VIM) у бактерій, збудників інфекційних ускладнень, виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі «реального часу» (РЧ). Амплі-

фікацію здійснили на приладі «BioRad IQ5» відповідно до методичних вказівок до набору «ФЛУОРОПОЛ-РВ» комплектації «OneStep». Остаточну ідентифікацію генів резистентності представників ацинетобактерій, ентеробактерій, псевдомонад до карбапенемів (VIM) виконали за допомогою набору реагентів для визначення ДНК методом ПЛР РЧ відповідно до інструкції виробника (01784-РВ-С; ООО НПФ «Літех»).

Під час дослідження формували базу даних і виконували статистичний аналіз чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антибіотиків за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми WHONET 5 (WHO, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response), результати поширення резистентних до антибіотиків штамів опрацювали шляхом складання таблиць відсоткового розподілу чутливих, помірно стійких і резистентних штамів мікроорганізмів із використанням програми Microsoft Excel 2016. Аналіз вірогідності визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У результаті мікробіологічного дослідження матеріалу, який одержали від 726 важкохворих опікового та реанімаційного відділення, визначили 933 (100 %) штами мікроорганізмів. Так, з ранового ексудату пацієнтів комбустіологічного відділення ізолювали та ідентифікували 642 штами (68,8 %).

У пацієнтів із тяжкою опіковою травмою у структурі збудників, які колонізували рани, переважали грамнегативні штами (66,51 %). Серед грамположитивних бактерій найчастіше виділяли представників родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* (33,02 %). Відзначимо, що з ранового ексудату пацієнтів комбустіологічного відділення майже не виділяли дріжджоподібні грибові мікроорганізми (0,47 %). Встановлено, що серед грамнегативних мікроорганізмів *A. baumannii* (34,9 %), *P. aeruginosa* (31,7 %), *Proteus spp.* (7,9 %) були провідними збудниками інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками.

У відділеннях реанімації та інтенсивної терапії від важкохворих дітей одержано 259 (27,8 %) клінічних штамів, а від дорослих пацієнтів – 32 (3,4 %) штами збудників інфекційних ускладнень. Встановлено, що грамнегативні бактерії спричиняли інфекційні ускладнення в пацієнтів реанімаційних відділень у 45 % випадків (рис. 1).

Для наступного детального дослідження біологічних властивостей збудників інфекційних ускладнень у важкохворих із загальної вибірки клінічних штамів (n = 933) відібрали 556 грамнегативних ізолятів бактерій, серед них переважали *A. baumannii* (34,9 %) та *P. aeruginosa* (31,7 %; табл. 2).

Дослідження чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів показало: клінічні штами грамнегативних бактерій, що виділені від пацієнтів із критичними станами, виявили високий рівень резистентності до антибіотиків. Встановлено, що серед клінічних штамів *A. baumannii* понад 67 % штамів були полірезистентними, в тому числі до карбапенемів (56,3–63,2 %).

A. baumannii були менш стійкими до цефоперазону та інгібітор-захищеного цефеперазону/сульбактаму (24,2 %; 23,7 % нечутливих штамів відповідно; табл. 3).

За профілем антибіотикорезистентності встановлено, що клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів комбустіологічного та реанімаційного відділень у 2011–2016 рр., в 72 % випадків були нечутливі до 2 і більше антибіотиків. Виявили, що фенотипова стійкість до карбапенемів була характерною для третини штамів *P. aeruginosa* (37 %; табл. 4).

Відомо, що збудники інфекційних ускладнень, які здатні до продукції β-лактамаз, зокрема карбапенемаз, становлять серйозну проблему лікування хворих із критичними станами. Висока каталітична активність карбапенемаз, широкий спектр субстратної специфічності та стійкість до інгібіторів лактамаз (клавуланат натрію, сульбактам, тазобактам) суттєво ускладнює боротьбу зі збудниками, котрі здатні до їх продукції [4,5].

Результати є підставою для відбору клінічних антибіотикостійких ізолятів бактерій для поглибленого вивчення методом ПЛР молекулярно-генетичних детермінант реалізації механізмів резистентності до β-лактамних і карбапенемних антибіотиків. Фенотипова резистентність до карбапенемів стала основним критерієм відбору клінічних грамнегативних штамів для ПЛР-дослідження генів резистентності.

У популяційній структурі збудників інфекційних ускладнень серед тяжкохворих методом ПЛР встановлена генетично детермінована здатність до продукції карбапенем-гідролізуючих β-лактамаз молекулярного класу В. Так, серед резистентних до карбапенемів штамів ентеробактерій і неферментуючих грамнегативних бактерій (n = 138) ген VIM виявили у 17 ізолятів (12,3 %). Доведено, що клінічні штами *P. aeruginosa* (5,8 %), *P. mirabilis* (4,3 %), *A. baumannii* (2,2 %), які спричиняють інфекційні ускладнення в пацієнтів з опіковою хворобою, є найбільш частими носіями послідовностей генів, що кодують продукцію карбапенемаз. VIM-гени резистентності в межах виду найчастіше виявляли серед клінічних штамів *P. mirabilis* (13,6 %), *P. aeruginosa* (10,3 %), *A. baumannii* (3,4 %). Серед виділених від важкохворих дітей, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, тільки бактерії роду *Pseudomonas*, а саме *P. aeruginosa* (3,9 %) експресували ген резистентності до карбапенемів VIM.

Висновки

1. Ентеробактерії, неферментуючі грамнегативні мікроорганізми є провідними збудниками інфекцій в осіб із важкими опіками (66,51 %) та становлять чималу частку (45,0 %) збудників у структурі інфекційних ускладнень у пацієнтів, яких лікують у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

2. Частою фенотиповою ознакою клінічних штамів грамнегативних мікроорганізмів, які посідають провідні позиції у структурі інфекційних ускладнень серед хворих із критичними станами, є зниження чутливості до карбапенемів, зумовлене β-лактамазопродукуючими властивостями цих бактерій. Для бактерій *A. baumannii* та *P. aeruginosa* характерним є зниження чутливості до карбапенемів імipенему та меропенему (56,3 % та 63,2%; 32,8 % та 37,1 % відповідно).

3. Серед збудників інфекцій у важкохворих клінічні штами *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii* є найбільш

Таблиця 2. Структура грамнегативних збудників інфекційних ускладнень у важкохворих

Мікроорганізми	n	%
<i>A. baumannii</i>	194	34,9
<i>P. aeruginosa</i>	176	31,7
<i>Enterobacter spp.</i>	75	13,5
<i>P. mirabilis</i>	35	6,3
<i>E. coli</i>	21	3,8
<i>K. pneumoniae</i>	20	3,6
<i>Proteus spp.</i>	9	1,6
<i>Acinetobacter spp.</i>	8	1,4
<i>Citrobacter spp.</i>	11	2,0
<i>Klebsiella spp.</i>	4	0,7
<i>Moraxella spp.</i>	3	0,5
Загалом	556	100

Таблиця 3. Чутливість клінічних штамів *A. baumannii* до антибіотиків

Антибіотики	<i>A. baumannii</i> (n = 190)	%
Ампіцилін/сульбактам	80	42,1
Амоксицилін/клавуланат	157	82,6
Піперацилін/тазобактам	157	82,6
Цефуроксим	122	64,2
Цефоперазон	46	24,2
Цефотаксим	153	80,5
Цефтріаксон	158	83,2
Цефтазидим	177	93,2
Цефоперазон/сульбактам	45	23,7
Цефепім	179	94,2
Іміпенем	107	56,3
Меропенем	120	63,2

Таблиця 4. Чутливість клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків

Антибіотики	<i>P. aeruginosa</i> (n = 116)	%
Ампіцилін/сульбактам	82	70,7
Амоксицилін/клавуланат	100	86,2
Піперацилін/тазобактам	78	67,2
Цефтазидим	91	78,4
Цефоперазон/сульбактам	49	42,2
Цефепім	84	72,4
Іміпенем	38	32,8
Меропенем	43	37,1

частими носіями послідовностей генів VIM (12,3 %), які кодують синтез β-лактамаз класу В, забезпечуючи тим самим реалізацію на молекулярному рівні одного з механізмів резистентності бактерій до карбапенемів шляхом їх гідролізу.

Перспективи подальших досліджень. Визначення генетично зумовлених механізмів резистентності до антибіотиків серед збудників інфекцій в опіковому та відділеннях інтенсивної терапії дає змогу розширити уявлення про епідеміологічне поширення стійкості бактерій до протимікробних лікарських засобів та оптимізувати стратегію раціональної антибіотикотерапії важкохворих.

Обґрунтований, глибокий, комплексний (включаючи молекулярно-генетичне дослідження), ретро- та проспективний аналіз мікробного пейзажу в конкретному відділенні дасть можливість раціонально підійти до вибору антимікробної терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Назарчук О. А., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Назарчук А. А., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Nazarchuk O. A., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.12.2017

Список літератури

- [1] Назарчук О.А. Етіологічна структура, властивості збудників ускладнень у хворих з опіками / О.А. Назарчук, В.І. Нагайчук, В.Г. Палій // Профілактична медицина. – 2016. – №1–2(26). – С. 68–72.
- [2] До характеристики сучасних інфекційних ускладнень у хворих з опіками / В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, І.Г. Палій та ін. // Український медичний часопис. – 2014. – №5(103). – С. 123–126.
- [3] Назарчук О.А. Прогностичні показники чутливості неферментуючих бактерій до меропенему, шляхи їх покращення / О.А. Назарчук // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (27–28 квітня, 2017 р.): тези доп. – Тернопіль, 2017. – С. 195–197.
- [4] Carbapenems: Past, Present, and Future / K.M. Papp-Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracila, R.A. Bonomo // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2011. – Vol. 55. – №11. – P. 4943–4960.
- [5] Accumulation of carbapenemresistance mechanisms in VIM-2-producing Pseudomonas aeruginosa under selective pressure / G. Meletis, N. Vavatsi, M. Exindari, et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 253–258.
- [6] Mechanisms of carbapenemresistance in cephalosporin-susceptible Pseudomonas aeruginosa in China / Z.R. Zeng, W.P. Wang, M. Huang, et al. // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2014. – №78. – P. 268–270.
- [7] Antibiotic Resistance Pattern and Evaluation of Metallo-Beta Lactamase Genes Including bla_{IMP} and bla_{VIM} Types in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients in Tehran Hospitals [Електронний ресурс] / S. Aghamiri, N. Amirmozafari, J. Fallah, H.S. Kafil // Microbiology. – 2014. – April. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/941507>.
- [8] Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5 – 143 / Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Т.Г. Глушкевич та ін. – К., 2007. – 74 с.
- [9] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.eucast.org>.

References

- [1] Nazarchuk, O. A., Nagaychuk, V. I., & Paliy, V. G. (2016). Etiological structure, properties of pathogens of complications in patients with burns. *Profilaktychna medytsyna*, 1–2(26), 68–72. [in Ukrainian].
- [2] Nagaychuk, V. I., Nazarchuk, O. A., Paliy, I. G., Burkot, V. M., & Gonchar, O. O. (2014). Do kharakterystyky suchasnykh infektsiynykh uskladnen' u khvorykh z opikamy [To characteristics of modern infectious complications in patients with burns]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5(103), 123–126. [in Ukrainian].
- [3] Nazarchuk, O. A. (2017). Prohnostychni pokaznyky chutlyvosti nefermentuiuchykh bakterii do meropenemu, shliakhy yikh pokrashchennia [Prognostic criteria of sensitivity of nonfermenting bacteria to meropenem, ways of their improvement]. *Dovkilia i zdorovia* Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (pp. 195–197). Ternopil [in Ukrainian].
- [4] Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943–4960. doi: 10.1128/AAC.00296-11.

Діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині хворих на гострі нейроінфекції

А. В. Сохань

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначити діагностичне та прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині пацієнтів із гострими нейроінфекціями різної етіології.

Матеріали та методи. Здійснили комплексне обстеження 164 хворих на гострі нейроінфекції, які перебували на лікуванні в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні (Україна). Крім аналізу клінічного перебігу хвороби виконали дослідження ЦСР хворих для визначення рівнів АКТГ, альдостерону й кортизолу при надходженні у стаціонар і на 10–12 добу лікування.

Результати. Результати показують підвищення рівнів АКТГ, альдостерону та кортизолу залежно від тяжкості стану хворого та від етіології захворювання. У пацієнтів із тяжким перебігом нейроінфекції на 1 день лікування показники всіх визначених гормонів були вірогідно вищі, ніж у хворих середньої тяжкості як при вірусних, так і при бактеріальних нейроінфекціях ($p < 0,001$). Виявили також сильну зворотну кореляцію між рівнем альдостерону та ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,71$), ($p < 0,05$). На 10–12 день лікування рівні гормонів знижувалися в пацієнтів усіх груп ($p < 0,05$). У хворих із тяжким перебігом зберігався високий рівень кортизолу порівняно з пацієнтами середньої тяжкості ($p < 0,001$), рівень альдостерону у хворих із бактеріальним менингітом був вірогідно вищим, ніж при вірусній етіології процесу ($p < 0,05$). Привертає увагу рівень АКТГ, який у пацієнтів середньої тяжкості на 10–12 день лікування був вірогідно вищий при бактеріальних менингітах, а у важких хворих рівень АКТГ вищий при вірусних менингітах ($p < 0,05$).

Висновки. Рівень гіпофізарно-надниркових гормонів у цереброспінальній рідині пацієнтів із гострими нейроінфекціями залежить як від тяжкості, так і від етіології захворювання. Найвищі рівні АКТГ, альдостерону та кортизолу спостерігають у тяжких хворих на першу добу госпіталізації. Рівень кортизолу у ЦСР понад 115 нмоль/л є прогностичним критерієм несприятливого перебігу. Рівень альдостерону у ЦСР хворих має зворотну кореляцію зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,71$), ($p < 0,05$).

Ключові слова:

менингіт, АКТГ, кортизол, альдостерон, цереброспінальна рідина, діагностика.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 349–353

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.3.130521

E-mail:

antonsokhan@gmail.com

Диагностическое и прогностическое значение уровня гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы в цереброспинальной жидкости больных с острыми нейроинфекциями

А. В. Сохань

Цель работы – определить диагностическую и прогностическую значимость уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы в цереброспинальной жидкости пациентов с острыми нейроинфекциями различной этиологии.

Материалы и методы. Выполнено комплексное обследование 164 больных острыми нейроинфекциями, которые находились на лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице (Украина). Кроме анализа клинического течения болезни выполнены исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных для определения уровней АКТГ, альдостерона и кортизола при поступлении в стационар и на 10–12 сутки лечения.

Результаты. Полученные данные демонстрируют повышение уровня АКТГ, альдостерона и кортизола в зависимости от тяжести состояния больного и этиологии заболевания. У пациентов с тяжелым течением нейроинфекции на 1 день лечения показатели всех гормонов были достоверно выше по сравнению с пациентами средней тяжести как при вирусных, так и при бактериальных нейроинфекциях ($p < 0,001$). Обнаружили сильную обратную корреляцию между уровнем альдостерона и степенью нарушения сознания по шкале Глазго ($r = -0,71$), ($p < 0,05$). На 10–12 день лечения уровни гормонов снижались у пациентов всех групп ($p < 0,05$). Однако у больных с тяжелым течением сохранялся высоким уровень кортизола по сравнению с больными средней тяжести ($p < 0,001$), уровень альдостерона у больных с бактериальным менингитом был достоверно выше при вирусной этиологии процесса ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание уровень АКТГ, который у пациентов средней тяжести на 10–12 день лечения был достоверно выше при бактериальных менингитах, а у тяжелых больных уровень АКТГ выше при вирусных менингитах ($p < 0,05$).

Выводы. Уровень гипофизарно-надпочечниковых гормонов в цереброспинальной жидкости пациентов с острыми нейроинфекциями зависит как от тяжести, так и от этиологии заболевания. Самые высокие уровни АКТГ, альдостерона и кортизола отмечены у тяжелых больных в первые сутки госпитализации. Уровень кортизола в ЦСР выше 115 нмоль/л является прогностическим критерием неблагоприятного течения. Уровень альдостерона в ЦСЖ больных имеет обратную корреляцию со степенью нарушения сознания по шкале Глазго ($r = -0,71$), ($p < 0,05$).

Ключевые слова:

менингит, АКТГ, кортизол, альдостерон, цереброспинальная жидкость, диагностика.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 349–353

Key words:
meningitis, ACTH,
hydrocortisone,
aldosterone,
cerebrospinal
fluid, diagnosis.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 349–353

Diagnostic and prognostic value of pituitary-adrenal system hormones in cerebrospinal fluid of patients with acute neuroinfection

A. V. Sokhan

The purpose of the work. To determine the diagnostic and predictive significance of the pituitary-adrenal system hormones levels in the cerebrospinal fluid of patients with acute neuroinfections due to different etiology.

Materials and methods. A complete physical examination of 164 patients with acute neuroinfection who were treated in the Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Kharkiv, Ukraine) was performed. In addition to the clinical course of disease analysis, we examined the CSF of patients for ACTH, aldosterone and cortisol levels determination on admission and on the 10–12th day of treatment.

Results. The data demonstrate an increase in the levels of ACTH, aldosterone and cortisol depending on the severity of patient's condition and the disease etiology. In patients with severe neuroinfection on the 1 day of treatment all hormones levels were significantly higher by contrast to patients with moderate severity both in viral and bacterial neuroinfections ($P < 0.001$). We have found a strong inverse correlation between the aldosterone level and the degree of consciousness disturbance on the Glasgow scale ($r = -0.71$). At the 10–12th day of treatment levels of hormones decreased in patients of all groups ($P < 0.05$). However, cortisol levels remained high in patients with severe course of disease ($P < 0.001$) in comparison with moderate degree of severity, aldosterone levels were significantly higher in patients with bacterial meningitis than in viral etiological process ($P < 0.05$). It is notable that ACTH levels were significantly higher in patients with moderate degree of severity on the 10–12th day of bacterial meningitis treatment, while ACTH levels were higher in patients with severe course of viral meningitis ($P < 0.05$).

Conclusions. The level of pituitary-adrenal hormones in cerebrospinal fluid in patients with acute neuroinfection depends on both the severity and the etiology of the disease. The highest levels of ACTH, aldosterone and cortisol were observed in severe patients on the first day of hospitalization. The cortisol level in the CSF above 115 nmol/l is a prognostic criterion for an unfavourable course of disease. The aldosterone level in the CSF of patients has an inverse correlation with the degree of consciousness disorder according to the Glasgow scale ($r = -0.71$), ($P < 0.05$).

Актуальність проблеми гострих нейроінфекцій зумовлена високою частотою тяжкого перебігу захворювання, високою летальністю, труднощами диференційної діагностики. Дослідження в цій галузі в основному присвячені вивченню менінгітів у дітей. Але до 35–40 % менінгітів припадає на дорослих, у яких залишаються недостатньо вивченими питання патогенезу, діагностики та оцінювання ступеня тяжкості уражень тканин ЦНС [1]. Розвиток нейроінфекції супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями: набряком головного мозку, порушеннями функції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та розвитком ішемічного й метаболічного ураження головного мозку [2]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням у тканини ЦНС різноманітних речовин, зокрема гормонів, що змінюють метаболізм і можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [3].

Відомо, що гормони надниркової залози відіграють ключову роль у регуляції метаболізму, електролітного балансу та протизапальних реакцій у клітинах головного мозку [4]. Вісь гіпофізарно-надниркової системи – це комплексна гомеостатична система, що складається з безлічі регуляторних взаємодій, які направляють і зводять зворотний зв'язок із кортиколімбічних ділянок головного мозку до кори надниркових залоз [4,5].

Функція гіпофізарно-надниркової системи може бути класифікована на дві категорії: регулювання внутрішніх гомеостатичних механізмів (багато з яких мають циркадний характер) і координація реакцій на стрес. Незважаючи на наявність глюкокортикоїдних рецепторів майже в кожній тканині, переважна дія цих гормонів пов'язана з метаболічними, імунологічними, когнітивними функціями [4]. Глюкокортикостероїди також перешкоджають молекулярним процесам, що залучаються до модуляції нейрозапальних реакцій, нейродегенерації, нейрональної життєздатності та клітинного метаболічного балансу нейрональних і гліальних популяцій [5,6].

До того ж глюкокортикоїди регулюють стан активності більшості систем нейротрансмісії та синаптичної пластичності, особливо в гострих стресових умовах або під час хронічних корекційних адаптацій після стресу [5]. Мінералокортикоїди регулюють електролітний і рідинний гомеостаз, артеріальний тиск, серцево-судинну та ниркову функцію, регенерацію тканин, активують центральну симпатичну нервову систему [6–8]. У надлишку мінералокортикоїди стимулюють накопичення рідини у клітинах, що призводить до набряку тканин. Набряк клітин ЦНС є одним із провідних патогенетичних процесів та найчастішою причиною летальних випадків під час гострих нейроінфекцій [8,9]. Незважаючи на актуальність, бракує інформації щодо змін рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи у ЦСР дорослих, які хворі на гострі нейроінфекції.

Мета роботи

Визначити діагностичне й прогностичне значення рівнів гормонів гіпофізарно-надниркової системи в цереброспінальній рідині пацієнтів із гострими нейроінфекціями різної етіології.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили комплексне обстеження 164 хворих на гострі нейроінфекції, які перебували на лікуванні у Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні (Україна). Дослідження затверджено комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету (Україна).

Залучення пацієнтів у дослідження здійснювали відповідно до критеріїв: клінічні симптоми, що характерні для гострого менінгіту, підтвердження етіології захворювання, вік пацієнтів від 18 до 70 років, добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні. У хворих, котрі мали порушення свідомості чи когнітивних функцій під

час надходження до стаціонара, добровільну згоду на участь у дослідженні отримували після нормалізації функції вищої нервової системи. Критерії виключення з дослідження: наявність захворювань гіпофізарно-надниркової системи в анамнезі, ВІЛ-інфекція, новоутворення.

Пацієнтів поділили на групи залежно від етіології та тяжкості захворювання. В першу групу увійшли хворі на менингококову інфекцію, другу – хворі на пневмококову інфекцію, третю – пацієнти з вірусом простого герпесу 1, 2 типів (ВПГ 1, 2), четверту – пацієнти з Епштейна–Барр вірусною (ЕБВ) нейроінфекцією, п'яту – вірусу варіцела зостер (ВЗВ) нейроінфекцією, шосту – хворі на вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6), сьому – пацієнти з ентеровірусним менингітом.

Цереброспінальну рідину (ЦСР) отримували за допомогою люмбальної пункції, яку виконали відповідно до звичайних протоколів діагностики та лікування хворих з ознаками нейроінфекції. Пацієнтам, які брали участь у дослідженні, не призначали додаткові інвазивні процедури. Крім аналізу клінічного перебігу хвороби виконали дослідження ЦСР хворих для визначення рівнів адренкортикотропного гормону (АКТГ), альдостерону та кортизолу при надходженні до стаціонара та на 10–12 добу лікування. Аналіз концентрації АКТГ виконали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «Biomegica» (ФРН), рівень альдостерону визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «DRG» (ФРН), рівень кортизолу визначали імуноферментним методом за допомогою наборів фірми «ХЕМА» (РФ).

Дослідження виконали в Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Результати статистично опрацювали за допомогою 6 версії програми BiostatPro, AnalystSoft Inc. Перевірку нормальності розподілу показників у вибірках здійснили за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовували методи непараметричної статистики (U-критерій Манна–Уїтні). Взаємозв'язки параметрів аналізували з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені у вигляді Me (25, 75 %) (Медіана (25;75 перцентиль)) та абсолютне значення (відсоток) (n (%)). Різницю вважали вірогідною при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За час дослідження в обласну клінічну інфекційну лікарню госпіталізовано 386 хворих із гострими інфекційними ураженнями ЦНС. У дослідження залучені 164 хворих із підтвердженою етіологією нейроінфекції, серед них у

36 осіб визначили менингококову інфекцію, у 45 – пневмококову, 20 пацієнтів – із вірусом простого герпесу 1, 2 типів, у 19 пацієнтів виділили Епштейна–Барр вірус, у 15 – вірус варіцела зостер, у 14 хворих – вірус герпесу людини 6 типу, у 15 випадках у ЦСР виявили ентеровіруси. Середній вік пацієнтів із бактеріальними нейроінфекціями був достовірно вищим, ніж у групах із вірусними нейроінфекціями ($p < 0,01$). Найбільший середній вік був у групі пневмококового менингіту – $47,82 \pm 14,15$ року, наймолодшими були пацієнти з ентеровірусними менингітами – $24,05 \pm 5,72$ ($p < 0,001$).

Майже в усіх групах хворих кількість жінок і чоловіків була однаковою, проте серед пацієнтів із ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків із 20. Найбільша кількість хворих з тяжким перебігом – серед осіб із бактеріальною етіологією процесу. У всіх пацієнтів із бактеріальним менингітом тяжкість стану була зумовлена розвитком набряку головного мозку з порушенням свідомості й осередкової неврологічної симптоматики. При важких вірусних менингітах частіше спостерігали симптоми вогнищового ураження головного мозку: парези, паралічі та порушення когнітивних функцій. Найбільшу летальність визначили серед пацієнтів із пневмококовою ($n = 8, 17,78 \%$) і менингококовою ($n = 3, 8,33 \%$) нейроінфекцією (табл. 1). Пацієнти з бактеріальним захворюванням помирали на 1–8 день лікування, при вірусних нейроінфекціях – на 5–14 день лікування.

Відповідно до даних, що наведені в таблиці 2 та 3, рівні АКТГ, альдостерону й кортизолу залежали від тяжкості стану хворого й етіології захворювання. У пацієнтів із тяжким перебігом нейроінфекції на 1 день лікування показники всіх визначених гормонів були вірогідно вищими, ніж у хворих середньої тяжкості як при вірусних, так і при бактеріальних нейроінфекціях ($p < 0,001$). Серед пацієнтів середньої тяжкості найвищий рівень АКТГ спостерігали у хворих із ВГЛ-6 етіологією процесу ($p < 0,001$). Найвищі рівні кортизолу визначили в пацієнтів, які згодом померли ($p < 0,001$). У померлих рівень кортизолу у ЦСР на час надходження у стаціонар був понад 115 нмоль/л, а в усіх хворих, які вижили, рівень кортизолу у ЦСР був меншим ніж 120 нмоль/л ($P < 0,0001$) (табл. 2). Отже, рівень кортизолу у ЦСР хворих є інформативним показником, що дає змогу поліпшити оцінювання тяжкості хворого та прогнозувати перебіг захворювання. Найнижчі рівні кортизолу на 1 день лікування спостерігали у хворих на ентеровірусний менингіт ($p < 0,0001$) (табл. 2). У пацієнтів з ентеровірусним менингітом визначили найбільш сприятливий перебіг захворювання зі швидким регресом симптомів і відсутністю ускладнень.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів залежно від етіології хвороби

Етіологія менингіту	Менингококова (n = 36)	Пневмококова (n = 45)	ВПГ 1, 2 (n = 20)	ЕБВ (n = 19)	ВЗВ (n = 15)	ВГЛ-6 (n = 14)	Ентеровіруси (n = 15)
Вік хворих (Mean \pm SD)	40,28 \pm 14,78	47,82 \pm 14,15	35,47 \pm 14,71	36,43 \pm 16,09	38,27 \pm 18,24	31,69 \pm 13,03	24,05 \pm 5,72
Чоловіки, n/%	19/52,78	21/46,67	4/20,00	7/36,84	9/60,00	8/57,14	20/51,28
Жінки, n/%	17/47,22	24/53,23	16/80,00	12/63,16	6/40,00	6/42,86	19/48,72
Хвороба середньої тяжкості, n/%	11/30,56	10/22,22	15/75,00	10/52,63	11/73,33	9/64,29	39/100
Тяжкий перебіг, n/%	25/69,44	35/77,78	5/25,00	9/47,37	4/26,67	5/35,71	0/
Летальні випадки, n/%	3/8,33	8/17,78	1/5,00	2/10,53	1/6,67	1/7,14	0/

Таблица 2. Рівень АКТГ, кортизолу та альдостерону у ЦСР хворих на 1 день лікування, Ме (Q25:Q75)

Етіологія та ступінь тяжкості нейроінфекції	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл
Менингококовий менингіт середньої тяжкості (n = 11)	16,24 (12,45:18,25) ¹	84,32 (67,72:93,62) ¹	10,83 (10,38:11,32) ¹
тяжкий перебіг (n = 25)	43,96 (35,02:51,95)	96,28 (78,99:114,74)	26,42 (12,22:39,20)
Пневмококовий менингіт середньої тяжкості (n = 10)	18,41 (16,62:19,00) ¹	56,89 (46,45:79,09) ¹	10,82 (10,02:11,84) ¹
тяжкий перебіг (n = 35)	29,65 (20,72:35,84) ³	105,28 (89,34:115,09)	35,78 (27,00:45,92) ³
ВПГ 1, 2 менингіт середньої тяжкості (n = 15)	12,57 (10,81:14,25) ¹	81,57 (76,32:83,98) ¹	3,87 (3,21:5,42) ¹
тяжкий перебіг (n = 5)	45,12 (41,98:49,67)	96,43 (92,86:100,11)	18,12 (16,21:20,09)
ЕБВ менингіт середньої тяжкості (n = 10)	11,23 (8,02:12,34) ¹	68,21 (63,57:75,19) ¹	4,03 (3,21:5,15) ¹
тяжкий перебіг (n = 9)	52,17 (48,56:64,02)	91,82 (85,23:99,76)	10,65 (7,12:13,09)
ВГЛ-6 середньої тяжкості (n = 9)	29,24 (27,98:33,65) ^{1,2}	81,09 (76,15:83,21) ¹	3,91 (3,56:5,02) ¹
тяжкий перебіг (n = 5)	47,80 (45,21:50,37)	112,67 (102,91:117,90)	12,87 (11,25:14,48)
ВЗВ менингіт середньої тяжкості (n = 11)	15,01 (14,06:17,23)	69,91(63,02:74,97)	5,28 (4,89:6,04)
Ентеровірусний менингіт середньої тяжкості (n = 14)	12,45 (11,54:14,90)	46,12 (43,67:50,09) ²	2,15 (1,87:2,96) ²
Летальні випадки (n = 15)	49,03 (47,49:53,66)	147,01 (117,14:168,57) ¹	33,23 (25,23:44,41)

¹: статистично значуща різниця між хворими середньої тяжкості та тяжкого перебігу відповідної етіології хвороби (p < 0,05); ²: статистично значуща різниця між хворими середньої тяжкості відповідної етіології порівняно з показниками у хворих середньої тяжкості іншої етіології (p < 0,05); ³: статистично значуща різниця між хворими з тяжким перебігом відповідної етіології порівняно з показниками в тяжких хворих іншої етіології (p < 0,05);

Таблица 3. Рівень АКТГ, кортизолу та альдостерону у ЦСР хворих на 10–12 день лікування, Ме (Q25:Q75)

Етіологія та ступінь тяжкості нейроінфекції	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл
Менингококовий менингіт середньої тяжкості (n = 11)	23,62 (12,54:31,22) ^{1,2}	53,12 (34,72:78,56) ¹	6,90 (6,73:7,58) ¹
тяжкий перебіг (n = 25)	17,51 (12,32:21,45)	41,82 (32,76:75,33)	9,42 (7,64:10,90) ³
Пневмококовий менингіт середньої тяжкості (n = 10)	14,78 (13,40:15,63)	68,23 (67,29:70,94) ¹	7,24 (6,66:7,54) ¹
тяжкий перебіг (n = 35)	15,24 (14,12:17,09) ³	54,06 (49,21:61,52)	11,24 (8,21:13,56)
ВПГ 1, 2 менингіт середньої тяжкості (n = 15)	6,03 (5,14:6,79) ¹	71,60 (65,15:74,21) ^{1,2}	4,03 (3,71:5,02) ¹
тяжкий перебіг (n = 5)	20,93 (18,07:23,87)	51,28 (47,34:54,12)	8,87 (7,56:10,11)
ЕБВ менингіт середньої тяжкості (n = 10)	7,84 (7,08:9,15) ¹	23,68 (19,07:26,34) ¹	4,97 (4,15:6,24)
тяжкий перебіг (n = 9)	25,03 (23,45:30,01)	48,78 (44,15:53,61)	4,15 (3,78:5,21)
ВГЛ-6 середньої тяжкості (n = 9)	8,02 (6,78:9,84) ¹	29,26 (25,15:32,78) ¹	4,86 (4,34:6,03) ¹
тяжкий перебіг (n = 5)	28,73 (26,13:32,58) ³	71,12 (66,34:74,87) ³	3,78 (3,21:4,56) ³
ВЗВ менингіт середньої тяжкості (n = 11)	10,11 (9,78:12,08)	38,25 (35,86:41,12)	5,03 (4,43:5,98)
Ентеровірусний менингіт середньої тяжкості (n = 14)	6,45 (5,32:8,08)	23,12 (21,34:25,27)	2,63 (1,98:2,83) ²

¹: статистично значуща різниця між хворими середньої тяжкості та тяжкого перебігу відповідної етіології хвороби (p < 0,05); ²: статистично значуща різниця між хворими середньої тяжкості відповідної етіології порівняно з показниками у хворих середньої тяжкості іншої етіології (p < 0,05); ³: статистично значуща різниця між хворими з тяжким перебігом відповідної етіології порівняно з показниками в тяжких хворих іншої етіології (p < 0,05).

Рівень альдостерону у ЦСР пацієнтів середньої тяжкості також залежав від етіології процесу, найвищі рівні спостерігали в пацієнтів з бактеріальними менингітами, найнижчі – при ентеровірусній нейроінфекції (p < 0,001) (табл. 2). При тяжкому перебігу рівень альдостерону був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів середньої тяжкості всіх груп (p < 0,001). Найвищий рівень альдостерону зареєстрували в тяжких хворих на бактеріальні нейроінфекції та в пацієнтів із несприятливим перебігом (p < 0,001). Виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем альдостерону та ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО (r = -0,71), (p < 0,05). Відомо, що порушення свідомості у хворих на гострі нейроінфекції пов'язане передусім із розвитком набряку головного мозку [10]. Альдостерон стимулює накопичення рідини у клітинах головного мозку [7–9], що може пояснювати залежність глибини порушення свідомості від підвищення рівня альдостерону у хворих на нейроінфекції.

На 10–12 день лікування рівні гормонів знижувалися в пацієнтів усіх груп (p < 0,05). Однак у хворих із тяжким перебігом зберігався високий рівень кортизолу порівняно з хворими середньої тяжкості (p < 0,001), рівень альдостерону у хворих на бактеріальний менингіт був вірогідно вищим, ніж при вірусній етіології процесу (p < 0,05).

Привертає увагу рівень АКТГ, який у пацієнтів середньої тяжкості на 10–12 день лікування був вірогідно вищим при бактеріальних менингітах, а у важких хворих рівень АКТГ вищий при вірусних менингітах (p < 0,05) (табл. 3).

Висновки

1. Рівень гіпофізарно-надниркових гормонів у цереброспинальній рідині пацієнтів із гострими нейроінфекціями залежить від тяжкості й етіології захворювання.
2. Найвищі рівні АКТГ, альдостерону та кортизолу спостерігають у тяжких хворих на першу добу госпіталізації.
3. Рівень кортизолу у ЦСР понад 120 нмоль/л є прогностичним критерієм несприятливого перебігу.
4. Рівень альдостерону у ЦСР хворих має зворотну кореляцію зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО (r = -0,71).
5. На першу добу госпіталізації найменші (p < 0,05) рівні АКТГ, кортизолу та альдостерону визначили у ЦСР хворих на ентеровірусні менингіти.
6. На 10–12 день лікування рівні гіпофізарно-надниркових гормонів знижувались, однак у тяжких хворих були вірогідно вищими, ніж у хворих середньої тяжкості

($p < 0,05$). У хворих із тяжким перебігом зберігався вищий рівень кортизолу порівняно з хворими середньої тяжкості ($p < 0,001$), рівень альдостерону у хворих із бактеріальним менінгітом був вірогідно вищим, ніж при вірусній етіології процесу ($p < 0,05$).

7. Рівні АКТГ, кортизолу та альдостерону у ЦСР можуть бути використані як маркери тяжкості захворювання, прогнозу результату хвороби й під час диференційної діагностики бактеріальних і вірусних нейроінфекцій.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні впливу порушень проникності гематоенцефалічного бар'єра на рівень альдостерону та кортизолу у ЦСР хворих і пошуку терапевтичних засобів для корекції небажаних ефектів кортизолу й альдостерону на патогенез розвитку нейроінфекційного процесу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Сохань А. В., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Сохань А. В., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Sokhan A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 17.11.2017

Список літератури

- [1] Mount H.R. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention / H.R. Mount, S.D. Boyle // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 96. – Issue 5. – С. 314–322.
- [2] Hladky S.B. Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles / S.B. Hladky, M.A. Barrand // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2016. – Vol. 13. – Issue 1. – С. 19.
- [3] Markers for blood–brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty–first century and what are the alternatives? / N.R. Saunders, K.M. Dziegielewska, K. Møllgård, M.D. Habgood // *Frontiers in Neuroscience*. – 2015. – №9. – С. 385.
- [4] Russell G.M. The importance of biological oscillators for hypothalamic–pituitary–adrenal activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation / G.M. Russell, K. Kalafatakis, S.L. Lightman // *J Neuroendocrinol*. – 2015. – Vol. 27. – Issue 6. – С. 378–388.
- [5] 60 years of neuroendocrinology. Glucocorticoid dynamics: insights from mathematical, experimental and clinical studies / F. Spiga, J.J. Walker, R. Gupta, et al. // *J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 226. – Issue 2. – С. T55–66.
- [6] Aldosterone–Sensing Neurons in the NTS Exhibit State–Dependent Pacemaker Activity and Drive Sodium Appetite via Synergy with Angiotensin II Signaling / J.M. Resch, H. Fenselau, J.C. Madara, et al. // *Neuron*. – 2017. – Vol. 96. – Issue 1. – С. 190–206.
- [7] Obesity–induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva, et al. // *Circulation research*. – 2015. – Vol. 116. – Issue 6. – С. 991–1006.
- [8] Aldosterone synthesis in the brain contributes to Dahl salt–sensitive rat hypertension / E.P. Gomez–Sanchez, C.M. Gomez–Sanchez, M. Plonczynski, C.E. Gomez–Sanchez // *Experimental physiology*. – 2010. – Vol. 95. – Issue 1. – С. 120–130.
- [9] Adrogué H.J. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension: focus on the brain / H.J. Adrogué, N.E. Madias // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2017. – Vol. 26. – Issue 2. – С. 106–113.
- [10] Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis / B.B. Mook–Kanamori, M. Geldhoff, T. van der Poll, D. van de Beek // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2011. – Vol. 24. – Issue 3. – С. 557–591.

Neuron specific enolase as a possible indicator of neuron damage in children with acute meningitis

L. V. Pyra, R. V. Svistilnik, G. S. Moskovko, Yu. M. Lysytsia, M. M. Murhina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Key words:

acute meningitis, neuron-specific enolase, children.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 354–358

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130466

E-mail:
pypa_l_v@ukr.net,
rus80ua@gmail.com

Acute meningitis in children is a common cause of complications and leads to developmental disabilities. That is the reason why it is important to look for possible markers that indicate nerve tissue damage for early diagnosis, their prevention and prognosis of CNS complications.

Objective. To examine neuron specific enolase (NSE) and its diagnostic significance as an indicator of neuronal damage in children with acute meningitis.

Materials and methods. Blood samples of 40 children with acute meningitis and 30 of healthy children between the ages of 1 month to 18 years old were studied. The measurement of NSE was made from a blood serum during the first 24 hours after hospitalization by the enzyme-linked immunosorbent assay test performing. The degree of impaired consciousness was determined by the Glasgow Coma Scale. The results were processed with the Student's t-test, correlation and regression analysis methods with constructing confidence intervals.

Results. NSE levels in children with acute meningitis was 7.6 times higher than the results of healthy children, which was 22.56 ± 1.14 and 2.95 ± 0.16 ng/ml, respectively, ($P < 0.0001$) (95 % CI; 19.19 to 20.03). CNS complications of the disease in patients were detected in 22 (55 %). Patients with complications had significantly higher level of NSE than patients without complications and it was 25.35 ± 1.61 and 18.60 ± 1.49 ng/ml, respectively, ($P < 0.01$) (95 % CI; 5.74 to 7.75). Impaired consciousness was observed in 21 (52.5 %) patients. The content of NSE in patients with impaired consciousness was within 20.72 ± 7.33 ng/ml and it was higher than NSE content in patients with normal consciousness that was within 16.56 ± 4.69 ng/ml ($P < 0.05$) (95 % CI; 0.17 to 8.14). Reliable inverse and strong correlation was detected between the NSE level and the level of consciousness by the Glasgow Coma Scale, where the coefficient of determination $R^2 = 0.624$ and coefficient of correlation $r = -0.785$ ($P < 0.001$) (95 % CI; -1.08 to -0.48).

Conclusions. Thus, the data indicates that acute meningitis occurs with the brain matter damage. The blood NSE content in acute meningitis can be used as a biochemical marker for the neuronal damage severity and as a prognostic marker for the CNS complications development.

Ключові слова:

гострий менінгіт, нейрон-специфічна енoлаза, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 354–358

Нейрон-специфічна енoлаза як можливий показник нейронального пошкодження при гострих менінгітах у дітей

Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Г. С. Московко, Ю. М. Лисиця, М. М. Мургіна

Гострий менінгіт у дітей – часта причина виникнення ускладнень і розвитку інвалідизації. Тому важливим є пошук можливих маркерів пошкодження нервової тканини для ранньої діагностики та прогнозу ускладнень із боку ЦНС і їх запобігання.

Мета роботи – вивчити вміст нейрон-специфічної енoлази у крові та її діагностичне значення як показника нейронального пошкодження в дітей із гострими менінгітами.

Матеріали та методи. Виконали дослідження зразків крові 40 дітей із гострими менінгітами, 30 здорових дітей віком від 1 місяця до 18 років. Нейрон-специфічну енoлазу (НСЕ) визначали в сироватці крові в першу добу після госпіталізації методом імуноферментного аналізу. Ступінь порушення свідомості визначали за допомогою шкали ком Глазго. Результати опрацювали за допомогою критерію Стьюдента та методами кореляційного, регресійного аналізу з побудовою довірчих інтервалів.

Результати. Рівень НСЕ у хворих дітей був у 7,6 раза вищим, ніж у здорових і становив $22,56 \pm 1,14$ і $2,95 \pm 0,16$ нг/мл відповідно ($p < 0,0001$) (95 % ДІ; 19,19 до 20,03). У 22 (55 %) пацієнтів виявили ускладнення перебігу захворювання з боку ЦНС. Рівень НСЕ у пацієнтів з ускладненнями був значно вищим, ніж у пацієнтів без ускладнень і становив $25,35 \pm 1,61$ і $18,60 \pm 1,49$ нг/мл відповідно ($p < 0,01$) (95 % ДІ; 5,74 до 7,75). Порушення свідомості спостерігали у 21 (52,5 %) пацієнта. Вміст НСЕ у пацієнтів із порушенням свідомості був у межах $20,72 \pm 7,33$ нг/мл і перевищував відповідний показник хворих без порушення ($16,56 \pm 4,69$ нг/мл) ($p < 0,05$) (95 % ДІ; 0,17 до 8,14). Виявили вірогідний зворотний і сильний кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ і рівнем свідомості за шкалою ком Глазго, де коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,624$, а коефіцієнт кореляції r становив $-0,785$ ($p < 0,001$) (95 % ДІ; $-1,08$ до $-0,48$).

Висновки. Результати свідчать, що гострий менінгіт має перебіг із пошкодженням речовини головного мозку. Вміст НСЕ у крові при гострих менінгітах можна використовувати як біохімічний маркер вираженості нейронального пошкодження, а також як прогностичний маркер розвитку ускладнень із боку ЦНС.

Ключевые слова:

острый менингит, нейрон-специфическая енoлаза, дети.

Нейрон-специфическая енoлаза как возможный показатель нейронального повреждения при острых менингитах у детей

Л. В. Пыпа, Р. В. Свистильник, Г. С. Московко, Ю. Н. Лисица, М. Н. Мургина

Острый менингит у детей – частая причина возникновения осложнений и развития инвалидизации. Поэтому важным является поиск возможных маркеров повреждения нервной ткани для ранней диагностики и прогноза осложнений со стороны ЦНС и их предупреждения.

Цель работы – изучить содержание нейрон-специфической энolahзы в крови и ее диагностическую значимость как показателя нейронального повреждения у детей с острыми менингитами.

Материалы и методы. Проведено исследование образцов крови 40 детей с острыми менингитами и 30 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Нейрон-специфическую энolahзу (НСЭ) определяли в сыворотке крови в первые сутки после госпитализации методом иммуноферментного анализа. Степень нарушения сознания определяли с помощью шкалы ком Глазго. Обработку результатов проводили с помощью критерия Стьюдента и методами корреляционного и регрессионного анализа с построением доверительных интервалов.

Результаты. Уровень НСЭ у больных детей в 7,6 раз был выше, чем у здоровых и составил $22,56 \pm 1,14$ и $2,95 \pm 0,16$ нг/мл соответственно $p < 0,0001$ (95 % ДИ; 19,19 до 20,03). У 22 (55%) пациентов определено наличие осложнений течения заболевания со стороны ЦНС. Уровень НСЭ у пациентов с осложнениями был значительно выше, чем у пациентов без осложнений и составлял $25,35 \pm 1,61$ и $18,60 \pm 1,49$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$) (95 % ДИ; 5,74 до 7,75). Нарушение сознания отмечено у 21 (52,5%) пациента. Содержание НСЭ у пациентов с нарушением сознания было в пределах $20,72 \pm 7,33$ нг/мл и превышало такое у пациентов без нарушения ($16,56 \pm 4,69$ нг/мл) ($p < 0,05$) (95 % ДИ; 0,17 до 8,14). Установлена достоверная обратная и сильная корреляционная связь между уровнем НСЭ и уровнем сознания по шкале ком Глазго, где коэффициент детерминации $R^2 = 0,624$, а коэффициент корреляции r составляет $-0,785$ ($p < 0,001$) (95 % ДИ; $-1,08$ до $-0,48$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что острый менингит протекает с повреждением вещества головного мозга. Содержание НСЭ в крови при острых менингитах можно использовать как биохимический маркер выраженности нейронального повреждения, а также в качестве прогностического маркера развития осложнений со стороны ЦНС.

Bacterial meningitis remains the leading cause of disability worldwide and has a high mortality rate despite the use of antibacterial therapy [1].

Delayed neurological complications may occur in 20–40 % cases. Cognitive dysfunction, behavioral disorders, seizures and motor disorders are common complications of meningitis in children and adults [2].

Therefore, it is essential to find the possible markers of the nervous tissue damage in early diagnostics and prognosis of CNS complications and their prevention. Recently, the study of neuron specific enolase (NSE) as a marker of neuronal damage in various pathologies has been started.

Enolase is the key enzyme involved in glycolysis which has five isoenzymes $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, where $\gamma\gamma$ is specifically located in neurons as well as in neuroendocrine cells, called NSE. Most of it is distributed in the CNS and makes up 1.5 % of soluble protein in the brain [3]. NSE concentrates exclusively in the cytoplasm of neurons and may serve as a marker of neuronal damage [4]. In a traumatic brain injury study, NSE has proved to be a specific marker of neural tissue damage [5] and outcome prediction [6].

It has also been shown that NSE levels in the blood serum during the first days of ischemic stroke can be a useful marker for severity and early functional outcome prediction [7].

In a study of children with meningitis and encephalitis, NSE has been proven to be a specific biochemical marker of the nervous tissue pathological damage where its levels were significantly higher in more severe diseases and symptoms of CNS damage [8] as well as its levels correlated with a coma prognosis [9].

Objective

To examine the neuron specific enolase contents in blood and its diagnostic value as an indicator of neuronal damage in children with acute meningitis.

Materials and methods

The study was conducted with blood samples of 40 children with acute purulent meningitis (APM) who were treated in

Khmelnytskyi City Infectious Diseases Hospital and 30 blood samples of healthy children between the ages of 1 month to 18 years. Detection of NSE in the blood serum within the first twenty four hours after hospitalization was performed by an enzyme immunoassay using the «NSE ELISA» test systems of the DAI brand (USA). The degree of impaired consciousness was assessed by the Glasgow Coma Scale (GCS). The results were processed with the Student's t-test and constructing 95 % of the confidence interval for the mean of difference, as well as the methods of correlation and regression analysis with constructing confidence intervals for correlation coefficient.

Results and discussion

NSE levels in children with the disease was 7.6 times higher than the results of healthy children, which was 22.56 ± 1.14 and 2.95 ± 0.16 ng/ml, respectively, ($P < 0.001$) (95 % CI; 19.19 to 20.03). Some children had NSE concentration 12.5 times higher (Fig. 1).

Such significant increases of NSE concentrations can be indicative of considerable neuronal damage under various mechanisms influence, ranging from vasculitis to the cerebral edema development or other intracranial complications that can lead to nervous tissue hypoxic damage.

Significant role in neuronal damage in bacterial meningitis can play metabolic disorders of the brain. It was shown that patients with high pyruvate levels in liquor had higher levels of NSE, indicating the effect of cerebral metabolism on neuronal damage in meningitis [8].

The pathogenetic significance of neuronal damage in bacterial meningitis in adults, which correlated with a significant increase in the NSE liquor level, was also shown in the A. V. Sokhan study (2016).

While monitoring and examining of children during treatment, complications were found in 22 patients (55 %). The main CNS complications were the followings: subdural hygroma in 3 patients (13.6 %), subdural empyema in 1 patient (4.5 %), subcortical leukomalacia in 1 patient (4.5 %), hydrocephalus in 2 patients (9.1 %), cerebral edema in 3 patients (13.6 %), mental disorders (emotional disorders, asthenia, etc.) in 6 patients (27.3 %), hemiparesis in 1

Table 1. NSE indicators in patients with and without CNS complications of meningitis (M ± σ)

Observing groups	Number of patients, n	NSE (ng/ml)	P	95 % CI
With complications	22	25.35 ± 1.61	<0.01	5.74 to 7.75
Without complications	18	18.60 ± 1.49		

Table 2. NSE indicators in children with purulent meningitis with impaired consciousness and with normal consciousness (M ± σ)

Observing groups	Number of patients, n	NSE (ng/ml)	P	95 % CI
With impaired consciousness	21	20.72 ± 7.33	<0.05	0.17 to 8.14
With normal consciousness	19	16.56 ± 4.69		

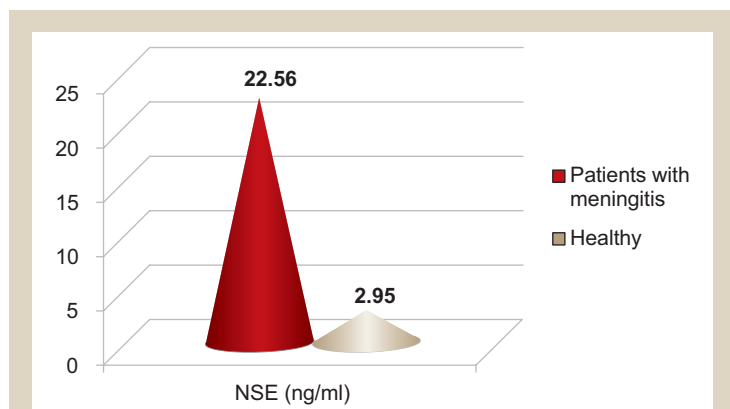


Fig. 1. The average NSE level in healthy children and children with APM.

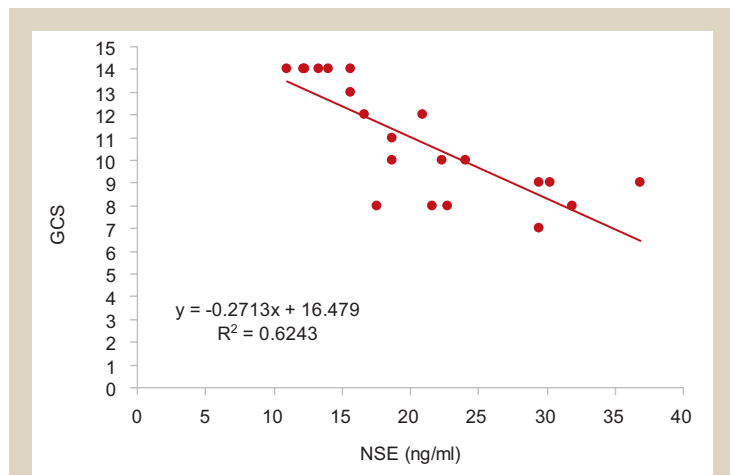


Fig. 2. Correlation between the NSE blood serum concentration and a degree of impaired consciousness by the Glasgow Coma Scale (GCS).

patient (4.5 %), deafness in 1 patient (4.5 %) and epileptic seizures in 5 patients (22.7 %).

We compared NSE levels in patients who had CNS complications whether during hospitalization or in the process of treatment with children who had no complications.

Table 1 shows NSE content among the children with meningitis who had complications comparing to the children who did not have complications. The blood serum NSE levels were significantly higher at the onset of the disease than in those children who had uncomplicated meningitis.

Higher concentrations of NSE in patients with CNS complications can also be indicative of neuronal damage important role in bacterial meningitis. In such situations, certain values of NSE can play the role of a specific marker for timely diagnosis of these complications and their targeted correction, which can reduce the effects of neuroinfection.

Other studies also determined that levels of NSE in liver and blood were in direct dependence on the meningitis course severity, and their concentrations were the greatest in patients with severe course of the disease and brain damage, which confirms the diagnostic and prognostic value of the NSE determination in bacterial meningitis [10,11].

Also, in the patients' observation and examination, a focal neurological symptomatology was revealed in 13 patients, which complicated the course of the disease. Focal neurological signs manifested by the following symptoms: cranial nerves disorders in 5 patients (38.5 %), reflex changes and muscle tone disruption in 13 patients (100 %), limb paresis in 2 patients (15.4 %) and decorticate rigidity was observed in 1 patient (7.7 %).

The level of NSE in patients with neurological symptoms was observed in the range of 27.20 ± 8.42 ng/ml and it was significantly higher than in patients without neurological symptoms that correlated to 19.72 ± 6.85 ng/ml (P < 0.01) (95 % CI, 2.43 to 12.52 ng/ml).

Focal neurological symptomatology can indicate the degree of nervous tissue damage in bacterial meningitis. Therefore, one can observe an appropriate correlation between its presence in children with bacterial meningitis and higher NSE blood concentrations compared with patients without focal neurological symptoms.

Impairment of consciousness was observed in 21 (52.5 %) patients, among them 7 (33.3 %) were stunned, 10 (47.6 %) were in soporous state and 4 (19.1 %) were in comatose condition. By GCS patients with impaired consciousness were as follows: 14 points – in 6 patients, 13 points – in 1 patient, 12 points – in 2 patients, 11 points – in 1 patient, 10 points – in 3 patients, 9 points – in 3 patients, 8 points – in 3 patients and 7 points – in 1 patient.

NSE levels in patients with impaired consciousness were higher compared to conscious patients and are given in Table 2.

We used correlation and regression analysis to determine the correlation between the NSE concentration and the degree of impaired consciousness which was determined by the GCS.

In Figure 2 you can see a linear regression diagram that shows a direct correlation between the NSE blood serum concentration and a degree of impaired consciousness by the GCS.

Diagram analysis has shown certain features of the correlation between NSE and impaired consciousness. Coefficient of determination R² = 0.624 shows that changes in NSE concentration in 62.4 % cases lead to changes of impaired consciousness by the GCS. The calculated correlation coefficient r is -0.785 (P < 0.001) (95 % CI for r, -1.08 to -0.48). Thus, reliable inverse and strong correlation was detected between NSE levels and the level of impaired consciousness by the GCS. It means that by increasing NSE concentration the level of consciousness decreases, which may indicate a significant role of neuronal damage

in the consciousness impairment development in children with APM. Also, this may indicate a possible correlation between the degree of consciousness impairment and severity of nervous tissue damage and NSE may serve as a marker of it.

In this study it has been shown that in children with bacterial meningitis who had a disturbance of consciousness with a subsequent death, the serum and liquor NSE levels were significantly higher than in children with a favorable prognosis ($P < 0.05$) [9].

Therefore, the determination of blood serum or liquor NSE in bacterial meningitis can play a significant role in assessing the prognosis of consciousness disturbance development and even the lethal outcome of the disease.

Conclusions

Thus, the obtained data of NSE study as a possible indicator of neuronal damage shows that the majority of APM occurs with the brain matter damage.

A significant increase in blood serum NSE at the onset of the disease indicates the need for neuroprotective drugs search and use starting from the first days of the disease.

Degree of consciousness decreases by increasing NSE concentration, which indicates a significant role of neuronal damage in the consciousness impairment development in children with APM.

Taking into account the significant differences of NSE concentrations in patients with meningitis complicated by CNS disorders and patients without complications, NSE can be used not only as a marker of neuronal damage, but also as a prognostic marker of CNS complications.

Prospects for further research. Study of neuronal damage markers for disease complications and consequences prediction, as well as the search for neuroprotective drugs, that can potentially reduce the central nervous system destructive changes in children with APM, is promising and requires further research.

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

Information about authors:

Pyra L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Svistilnik R. V., MD, PhD, Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Moskovko G.S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lysytsia Yu. M., MD, Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Murhina M. M., MD, Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Відомості про авторів:

Піпа Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Свістільник Р. В., канд. мед. наук, асистент каф. неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Московко Г. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Лисиця Ю. М., асистент каф. педіатрії факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Мургина М. М., асистент каф. педіатрії факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Пыпа Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии факультета последиplomного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Свистильник Р. В., канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии и нейрохирургии факультета последиplomного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Московко Г. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. неврологии и нейрохирургии факультета последиplomного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лисица Ю. Н., ассистент каф. педиатрии факультета последиplomного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Мургина М. Н., ассистент каф. педиатрии факультета последиplomного образования, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 16.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2017

References

- [1] Wang, S., Peng, L., Gai, Z., Zhang, L., Jong, A., Cao, H., & Huang S-H. (2016) Pathogenic Triad in Bacterial Meningitis: Pathogen Invasion, NF- κ B Activation, and Leukocyte Transmigration that Occur at the Blood-Brain Barrier. *Front. Microbiol.*, 7, 148. doi: 10.3389/fmicb.2016.00148.
- [2] Chaudhuri A., Martinez-Martin, P., Kennedy, P. G., Andrew Seaton, R., Portegies, P., Bojar, M., & Steiner, I. (2008) EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol.*, 15(7), 649–59. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.
- [3] Streibbürger, D. P., Arelin, K., Kratzsch, J., Thiery, J., Steiner, J., Villringer, A., Mueller, K., & Schroeter, M. L. (2012) Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain–A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. *PLoS ONE*, 7(8), 43284. doi: 10.1371/journal.pone.0043284.
- [4] Rohlwick, U. K. & Figaji, A. A. (2014) Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections. *Clinical Chemistry*, 60(6), 823–834. doi: 10.1373/clinchem.2013.212472.
- [5] El-Maraghi, S., Yehia, H., Hossam, H., Yehia, A., & Mowafy, H. (2013) The prognostic value of neuron specific enolase in head injury. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 1, 25–32. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.11.032.
- [6] Cheng, F., Yuan, Q., Yang, J., Wang, W., & Liu, H. (2014) The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(9), 106680. doi: 10.1371/journal.pone.0106680.
- [7] Zaheer, S., Beg, M., Rizvi, I., Islam, N., Ullah, E., & Akhtar, N. (2013) Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.*, 16(4), 504–8. doi: 10.4103/0972-2327.120442.
- [8] Bartek, J. J., Thelin, E. P., Chatan, P. H., Glimaker, M., & Bellander, B-M. (2016) Neuron-Specific Enolase Is Correlated to Compromised Cerebral Metabolism in Patients Suffering from Acute Bacterial Meningitis; An Observational Cohort Study. *PLoS One*, 11(3), 0152268. doi: 10.1371/journal.pone.0152268.

- [9] Peng, Y. & Jiang, L. (2015) Analysis of Prognostic Factors of Children with Intracranial Infection Coma. *World Journal of Neuroscience*, 5, 131–136.
- [10] Sokhan, A. V. (2016) Riven neuron-spetsyifichnoi enolazy ta bilka S-100 u tserebrospinalnii ridyni khvorykh na hostri bakterialni meninhity [The level of neuron-specific enolase and S-100 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute bacterial meningitis]. *Zaporozhye medical journal*, 4(97), 73–76. doi: 10.14739/2310-1210.2016.4.79780. [in Ukrainian].
- [11] Molochnyi, V. P., Makarova, T. E., Golovkova, N. F., & Obukhova, G. G. (2012) Nejrospecificheskaya enolaza i gliofibrilnyy kislyj protein krovi i cerebrospinal'noj zhidkosti kak marker povrezhdeniya tkani mozga pri bakterial'nykh gnojnykh meningitakh u detej [Neurospecific enolase and gliofibrillar acid protein of blood and cerebrospinal fluid as a marker of cerebral tissue damage in bacterial purulent meningitis in children]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*, 2, 48–51. [in Russian].

The approaches to prevention and therapy of cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary pathology

G. O. Lezhenko, O. Ye. Pashkova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The purpose of this study was to develop and evaluate the algorithm for cardiovascular disorders prevention and therapy effectiveness in children with chronic bronchopulmonary pathology.

Materials and methods. There was catamnestic examination of 57 patients with chronic bronchopulmonary pathology (29 children with severe, controlled or partially controlled persistent bronchial asthma and 28 children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency) who were analyzed the dynamics of left ventricular myocardial remodeling, depending on the administered treatment. Catamnesis duration was 1 year. The average age of children in the observation group was 9.2 ± 0.6 years. The ultrasound examination of the heart was performed using the Medison SonoAce 8000 ultrasound machine (USA) according to the standard procedure. The mathematical analysis and statistical processing of data were performed on a PC using the licensed software package of Statistic for Windows 10.RU using variation, correlation, regression and nonparametric methods of statistical analysis. Variables were expressed as $M \pm m$ and P value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results. It has been established that there is a structural and functional left ventricular myocardium rearrangement on the background of left ventricular diastolic dysfunction development, sympathetic branch of the autonomic nervous system functional impairment, myocardium electrical instability and endothelium-dependent vasodilation disturbance in children with chronic bronchopulmonary diseases. The algorithm has been worked out for choosing tactics of cardiovascular disorders therapy based on the study results, which is a complex of non-medicamentous and medicamentous methods with drug modulators of "L-arginine – nitric oxide" system – ACE and L-arginine inhibitors inclusion in the therapy. The effectiveness of proposed algorithm was estimated in 27 children with chronic bronchopulmonary diseases. The other 30 patients, who were treated with traditional therapy, made up a comparison group. It has been found that proposed therapeutic method application in the complex treatment of children with chronic bronchopulmonary pathology contributed to left ventricular myocardium morphofunctional state improvement by slowing processes of left ventricular remodeling and increasing the number of patients who had normal left ventricular myocardium geometry. There was a progression of the left ventricle morphofunctional state changes in the comparison group, which was manifested by an increase in the left ventricular myocardium mass and structural-geometric myocardial restructuring by concentric type of cardiac remodeling.

Conclusions. The use of proposed algorithm can prevent cardiovascular disorders progression and provide more effective rehabilitation of children with chronic bronchopulmonary diseases.

Key words:

pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, child, ACE inhibitors, arginine, cardiovascular system.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 359–365

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.3.130512

E-mail:

Genalezkh@gmail.com,
elenapashkova0901@gmail.com

Підходи до профілактики та терапії серцево-судинних порушень у дітей із хронічною патологією бронхолегеневої системи

Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова

Мета роботи – розробити та оцінити ефективність алгоритму профілактики та терапії серцево-судинних порушень у дітей із хронічною патологією бронхолегеневої системи.

Матеріали та методи. Здійснили катамнестичне спостереження за 57 хворими на хронічну бронхолегеневу патологію (29 дітей, які хворі на важку контрольовану або частково контрольовану персистуючу бронхіальну астму, та 28 дітей, які хворі на муковісцидоз із панкреатичною недостатністю), у яких проаналізували динаміку ремоделювання міокарда лівого шлуночка залежно від схеми терапії. Тривалість катамнезу – 1 рік. Середній вік дітей у групі катамнестичного спостереження становив $9,2 \pm 0,6$ року. Ультразвукове дослідження серця виконали з використанням еходоплерокардіографа «Medisop 8000» із фазованим датчиком 2–5 ф АС (США) за стандартною методикою з визначенням геометрії міокарда лівого шлуночка. Математичний аналіз і статистичне опрацювання даних виконали на ПЕВМ із використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 10.RU із застосуванням варіаційного, кореляційного, регресійного та непараметричних методів статистичного аналізу. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Встановили, що в дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями відбувається структурно-функціональна перебудова міокарда лівого шлуночка на тлі розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка, напруження функціонування симпатичного відділу вегетативної нервової системи, електричної нестабільності міокарда та порушення вазодилатуючої функції ендотелію. За результатами дослідження сформували алгоритм вибору тактики терапії кардіо-судинних порушень, який являє собою комплекс немедикаментозних і медикаментозних заходів із включенням у терапію препаратів-модуляторів системи «L-аргінін – оксид азоту» – інгібіторів АПФ і L-аргініну. Ефективність запропонованого алгоритму оцінили у 27 дітей із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи. Інші 30 хворих, які отримували традиційну терапію, увійшли у групу порівняння. Встановили, що застосування запропонованого терапевтичного алгоритму в комплексі лікування дітей із хронічною бронхолегеневою патологією сприяло поліпшенню морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка внаслідок уповільнення процесів ремоделювання міокарда лівого шлуночка та збільшення кількості пацієнтів, у яких визначили нормальну геометрію міокарда лівого шлуночка. У групі порівняння відбувалося прогресування змін морфофункціонального стану лівого шлуночка серця, що проявлялося збільшенням маси міокарда лівого шлуночка та структурно-геометричною перебудовою міокарда за типом концентричного ремоделювання.

Висновки. Використання запропонованого алгоритму в дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями дає змогу запобігти прогресуванню кардіо-судинних розладів і забезпечити ефективнішу реабілітацію дітей із цієї патологією.

Ключові слова:

легеневі захворювання, муковісцидоз, астма, діти, інгібітори АПФ, аргінін, серцево-судинна система.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 359–365

Ключевые слова:

легочные заболевания, муковисцидоз, астма, дети, ингибиторы АПФ, аргинин, сердечно-сосудистая система.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 359–365

Подходы к профилактике и терапии сердечно-сосудистых нарушений у детей с хронической патологией бронхолегочной системы

Г. А. Леженко, Е. Е. Пашкова

Цель работы – разработать и оценить эффективность алгоритма профилактики и терапии сердечно-сосудистых нарушений у детей с хронической патологией бронхолегочной системы.

Материалы и методы. Проведено катamnестическое наблюдение за 57 больными с хронической бронхолегочной патологией (29 детей, больных тяжелой контролируемой или частично контролируемой персистирующей бронхиальной астмой, и 28 детей, больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью), у которых проанализировали динамику ремоделирования миокарда левого желудочка в зависимости от схемы терапии. Длительность катamnеза – 1 год. Средний возраст детей в группе катamnестического наблюдения составил $9,2 \pm 0,6$ года. Ультразвуковое исследование сердца проводили с использованием эходоплерокардиографа «Medisson 8000» с фазированным датчиком 2-5 ф АС (США) по стандартной методике с определением геометрии миокарда левого желудочка. Математический анализ и статистическая обработка данных проведены на ПЭВМ с использованием лицензионного пакета программ Statistic for Windows 10.RU с применением вариационного, корреляционного, регрессионного и непараметрических методов статистического анализа. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями происходит структурно-функциональная перестройка миокарда левого желудочка на фоне развития диастолической дисфункции левого желудочка, напряжения функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы, электрической нестабильности миокарда и нарушения вазодилатирующей функции эндотелия. По результатам исследования сформирован алгоритм выбора тактики терапии кардиоваскулярных нарушений, который представляет собой комплекс немедикаментозных и медикаментозных мероприятий с включением в терапию препаратов-модуляторов системы «L-аргинин – оксид азота» – ингибиторов АПФ и L-аргинина. Эффективность предложенного алгоритма оценили у 27 детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Остальные 30 больных, которые получали традиционную терапию, составили группу сравнения. Установлено, что применение предложенного терапевтического метода в комплексе лечения детей с хронической бронхолегочной патологией способствовало улучшению морфофункционального состояния миокарда левого желудочка за счет замедления процессов ремоделирования миокарда левого желудочка и увеличения количества пациентов, у которых определена нормальная геометрия миокарда левого желудочка. В группе сравнения происходило прогрессирование изменений морфофункционального состояния левого желудочка сердца, что проявлялось увеличением массы миокарда левого желудочка и структурно-геометрической перестройкой миокарда по типу концентрического ремоделирования.

Выводы. Использование предложенного алгоритма у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями позволяет предупредить прогрессирование кардиоваскулярных расстройств и обеспечить более эффективную реабилитацию детей с данной патологией.

Cardiovascular system changes that occur in patients with chronic respiratory diseases lead to early violations of pulmonary-cardiac relations, which result in hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary hypertension and chronic heart failure development [1,2]. The mechanisms of cardiovascular disorders are associated with the pathogenesis of chronic inflammation, metabolic disturbances of homeostasis, drug-induced cardiotoxicity (β 2-agonists, glucocorticoids), chronic hypoxia in chronic bronchopulmonary pathology [3–6]. It is known that hypoxia is one of the main causes of free radical and peroxide oxidation processes activation and oxidative stress development. First of all, it is connecting link in endothelial dysfunction induction and leads to endothelial cells damage and nitric oxide system dysfunction [7].

The search for reliable markers of cardiohemodynamic disorders at a stage when the cardiovascular changes seriousness is still not high enough allows, in case of timely preventive correction, to prevent the occurrence of severe, life-threatening complications of disease in the future. There are no recommendations on the rational choice of medications for cardiovascular disorders correction in children with chronic bronchopulmonary diseases. In most works the medicamentous correction is aimed at pulmonary hypertension treatment only, that is devoted to cardiovascular complications therapy in children with chronic bronchopulmonary pathology [8,9]. There is no doubt, it is justified to prescribe drugs that could not only

reduce pulmonary hypertension, but also have an antioxidant effect, reduce endothelial dysfunction manifestations and improve the cardiovascular system morphofunctional state in the treatment of cardiovascular disorders in children with chronic bronchopulmonary pathology.

The purpose of this study

To develop and evaluate the algorithm for cardiovascular disorders prevention and therapy effectiveness in children with chronic bronchopulmonary pathology.

Materials and methods

There was catamnestic examination of 57 patients with chronic bronchopulmonary pathology, including 29 patients (10 girls and 19 boys) with severe, controlled or partially controlled persistent bronchial asthma and 28 children (16 girls and 12 boys) with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. All children had blood pressure values that were normal for their age, height and sex. The catamnestic duration was 1 year. The average age of children in the observation groups was 9.2 ± 0.6 years.

The ultrasound examination of the heart was performed using the Medison SonoAce 8000 ultrasound machine (USA) according to the standard procedure. Morphometric indicators were normalized to the surface area of the body. The left ventricular mass (LVM) was determined in grams (g)

according to R. B. Devereux et al. formula [10,11]:

$$0.8 \times [1.04 \times (IST + TLVPW + LVEDD)^3 - LVEDD^3] + 0.6 \quad (1)$$

IST: the intraventricular septal thickness;

TLVPW: the thickness of the left ventricular posterior wall;

LVEDD: the left ventricular end-diastolic dimension.

Left ventricular mass index (LVMI) was calculated as a ratio of LVM (left ventricular mass) to the height in meters^{2.7} and the remodeling parameter was the left ventricle relative wall thickness to study the processes of left ventricular remodeling [12]. Left ventricular geometry is classified as normal, concentric remodeling, concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy [13].

The measurement of nitric oxide metabolites concentration in blood serum was performed by spectrophotometric method with preliminary serum deproteinization and NO₃ to NO₂ reduction [14].

The mathematical analysis and statistical processing of data were performed on a PC using the licensed software package of Statistic for Windows 10.RU. The parametric variables were compared using the Student's *t* test for normally distributed data and the Mann Whitney test for non-normally distributed data. Bivariate associations of the variables were assessed using Pearson's correlation coefficients. Variables were expressed as $M \pm m$ and *P* value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results and discussion

We have found in our previous studies that left ventricular remodeling occurred in 49% of patients with bronchial asthma and 58% of children with cystic fibrosis [15]. Change in the left ventricle geometry occurred against the background of left ventricular diastolic dysfunction development, the sympathetic branch of autonomic nervous system functional overload and electrical myocardial instability [16,17]. There was a violation of endothelium-dependent vasodilatation, which showed a decrease in the nitric oxide blood serum content by 1.4 times in the group of patients with bronchial asthma and by 6.9 times in patients with cystic fibrosis in comparison with the control group ($7.39 \pm 0.29 \mu\text{mol/l}$ and $5.79 \pm 0.32 \mu\text{mol/l}$ against $8.88 \pm 0.53 \mu\text{mol/l}$, respectively, $P < 0.05$) [18]. The nitric oxide synthesis was inhibited due to a decrease in the endothelial shear stress, which acts as the main stimulator of nitric oxide activity in patients with chronic bronchopulmonary diseases [19,20]. This was confirmed by the obtained direct correlation dependence ($r = +0.42$, $P < 0.05$) between the index of endothelial shear stress and the level of nitric oxide metabolites. The presence of vascular tone modifying mediators imbalance in children with bronchial asthma and cystic fibrosis led to excessive vasoconstriction development, which manifested as signs of pulmonary hypertension [21]. This position was confirmed by the inverse correlation between the level of pulmonary artery pressure and the content of nitric oxide metabolites in blood of children with chronic bronchopulmonary diseases ($r = -0.35$, $P < 0.05$ in the group of patients with bronchial asthma and $r = -0.55$, $P < 0.05$ – in the group of patients with cystic fibrosis) [21].

Table 1. The variants of left ventricular geometry depending on the number of risk factors for cardiovascular disorders development in children with chronic bronchopulmonary diseases

The variant of left ventricular geometry	The number of risk factors		
	no risk, n = 6	1–2, n = 27	3 and more, n = 24
Normal	5 (83.3 %)	12 ¹ (44.4 %)	5 ^{2,3} (20.8 %)
Left ventricle remodeling, including:	1 (16.7 %)	15 ¹ (55.6 %)	19 ^{2,3} (79.2 %)
Concentric remodeling	0	2 (7.4 %)	4 (16.7 %)
Concentric hypertrophy	0	6 (22.2 %)	10 (37.5 %)
Eccentric hypertrophy	1 (16.7 %)	7 (25.9 %)	5 (20.8 %)

¹: $p\phi < 0.05$ – in comparison with the group of children without risk factors;

²: $p\phi < 0.01$ – in comparison with the group of children without risk factors;

³: $p\phi < 0.05$ – in comparison with the group of children who had 1–2 risk factors.

Taking into account the obtained study results, risk factors for the morphofunctional restructuring of left ventricular myocardium in children with chronic bronchopulmonary diseases were determined. It was found that the main risk factors for cardiovascular disorders occurrence were the presence of chronic infection, the child age 3–6 years, the disease duration from 3 to 5 years, the circadian index less than 1,2 cu in children with bronchial asthma. The most informative factors were: the child age of 3–6 years old, the respiratory tract colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, severe clinical course of the disease, the presence of chronic infection in the group of children with cystic fibrosis.

In the following we conducted a determination of the left ventricular geometry type depending on the risk factors number for the cardiovascular disorders occurrence in children with chronic bronchopulmonary diseases. The 6 (10.5 %) patients had no risk factors for cardiovascular disorders, 1–2 risk factors were identified in 27 (47.4 %) children and 24 (42.1 %) had 3 and more risk factors for cardiovascular disorders development among observed children.

According to the results of echo-Doppler cardiographic study, the majority of patients, who did not have risk factors for cardiovascular disorders, were diagnosed with a normal version of the left ventricular myocardium in the first study (Table 1).

Among children, who had up to 2 risk factors at the beginning of the observation, the majority of patients (15–55.6 %) had signs of left ventricular remodeling ($p\phi < 0.05$). In the group of patients, who had 3 or more risk factors for cardiovascular disorders development, only 5 (20.8 %) patients had normal left ventricular geometry. In the other 19 (79.2 %) children the signs of left ventricle remodeling were determined among the variants of which concentric hypertrophy prevailed ($p\phi < 0.01$).

Thus, the risk of cardiovascular complications in the group of patients with chronic diseases increased with a rise in the number of risk factors.

We have formed an algorithm for choosing tactics of cardiovascular disorders therapy in children with chronic bronchopulmonary diseases based on the data obtained (Fig. 1).

At the first stage, cardiovascular risk factors are taken into account and they are come in modified (chronic infection, frequency of exacerbations, airway contamination with *Pseudomonas aeruginosa*) and unmodified (the age of the child, duration of the disease and severity of the disease course).

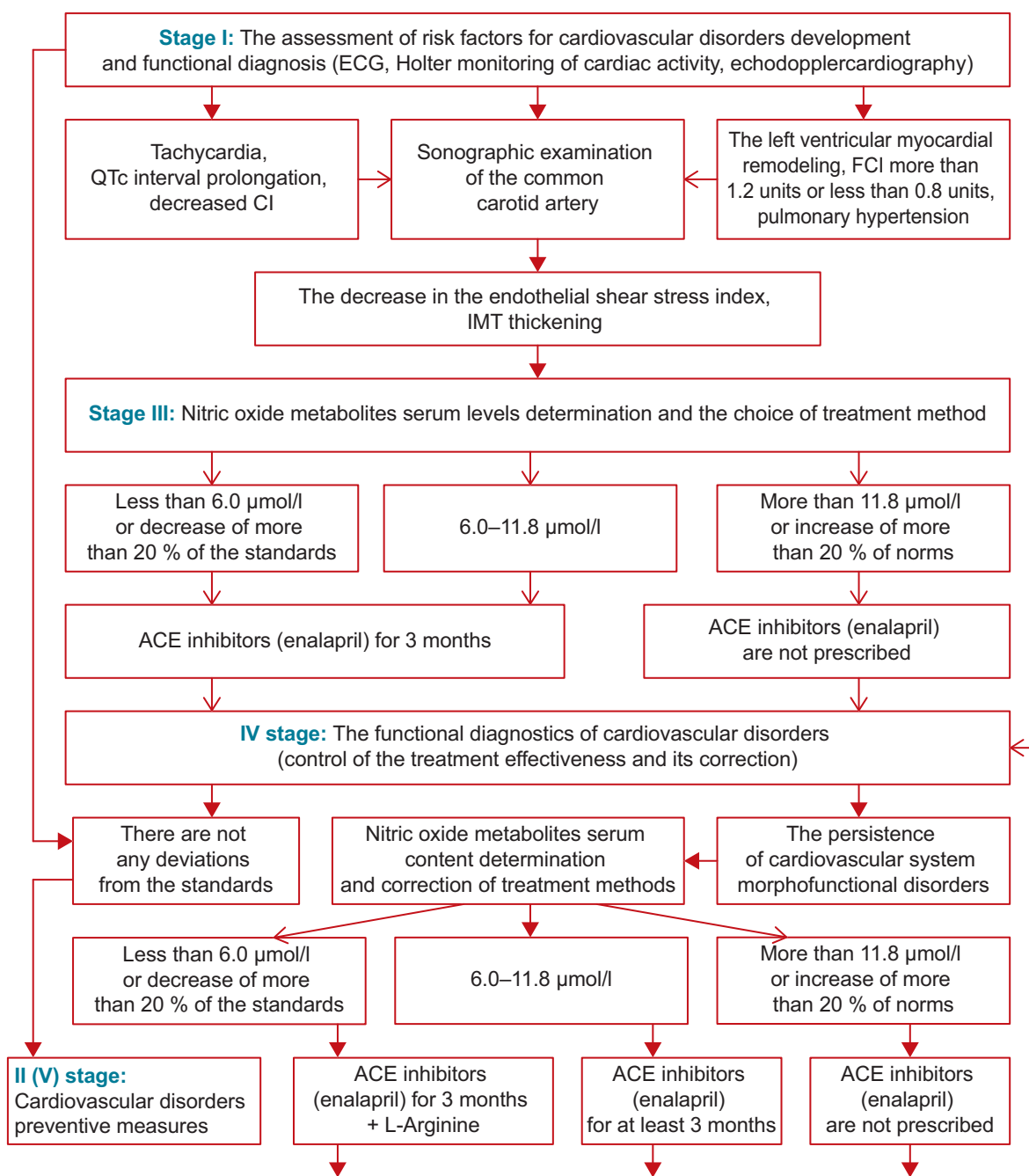


Fig. 1. The algorithm for doctor's action aimed at unifying and increasing the medical care effectiveness for children with chronic bronchopulmonary diseases.

If cardiovascular disorders development was highly probable Dopplerographic examination of the heart was performed with the left ventricular mass index (LVMI), the left ventricular relative wall thickness, the functional compliance index (FCI) definition and sonographic examination of the common carotid artery with the endothelial shear stress index and the intima-media thickness (IMT) determination [19].

At the second stage preventive measures for cardiovascular disorders development are conducted in the absence of cardiovascular disorders. Prevention of cardiovascular

disorders is a complex of medicamentous and non-medicamentous measures and should already be conducted at the initial stages of the disease development in children with chronic bronchopulmonary pathology.

The main links in the prevention of cardiovascular disorders:

1. The main disease basic therapy (according to treatment protocols).
2. Therapeutic effect on modified (managed) risk factors for cardiovascular disorders:
 - a) the sanitation of chronic infection;

b) the specific allergic vaccination of patients achieving bronchial asthma control;

c) the elimination of *Ps. Aureginosa* in patients with cystic fibrosis.

3. Activities aimed at improving mucociliary transport (exercise therapy, respiratory gymnastics, physiotherapy, therapeutic massage).

4. Dietotherapy. It is recommended to include arginine enriched foods (meat and dairy products, fish and seafood, cereals, legumes) in the food ration of patients with bronchial asthma and cystic fibrosis in the absence of food allergies.

At the third stage, the level of nitric oxide metabolites is examined in the presence of cardiovascular disorders. A decision is made to select a method of cardiovascular disorders correction with drug modulators of "L-arginine – nitric oxide" system – ACE and L-arginine inhibitors inclusion in the therapy depending on the results obtained [22].

The main factor in choice of these drugs using for cardiovascular disorders treatment in the group of patients with chronic bronchopulmonary diseases was the fact that the preparations of this group cause a decrease in vascular tone, mainly arterioles, resulting a decrease in the overall peripheral vascular tone [22]. Also the ACE inhibitors dilate the venous vessels, which return blood to the heart (preload) and pressure to the small blood circulation. The use of ACE inhibitors can reduce post-loading of the left ventricle, peripheral vascular resistance, systolic and diastolic volumes of the left ventricle, increase cardiac output, slow the left ventricular dysfunction progression. Another effect of drugs in this group is the prevention of bradykinin degradation, which leads to smooth muscle relaxation and nitric oxide release [23]. Also, the use of these drugs this group leads to decrease in the sympathetic nervous system effects on vascular tone, resists the left ventricular dilation progression (its remodeling), and causes the reverse development of myocardial hypertrophy [22].

The indications for drugs from the group of ACE inhibitors (enalapril) administration:

The mandatory characteristics:

1. Reducing of nitric oxide metabolites level lower than 20 % of the standards.

2. The presence of left ventricle myocardial hypertrophy.

Main characteristics:

1. Pulmonary hypertension.

2. FCI <0.8 cu.

3. Tachycardia, decrease in circadian index.

4. Decrease in endothelium shear stress index, IMT thickening.

The enalapril is administrated when obligatory characteristics are combined with one of the main characteristics or if there are 2 or more main characteristics.

The fourth stage: monitoring the therapy effectiveness and treatment correction. The decision is made to apply the standard treatment of children with chronic bronchopulmonary pathology, lengthening the drugs from ACE inhibitors group intake or concerning the additional inclusion into the therapy protocol of drugs from the nitric oxide donors group – L-arginine, which is the main substrate for nitric oxide synthesis in the human body depending on functional methods of investigation results and nitric oxide metabolites blood serum levels determination [24].

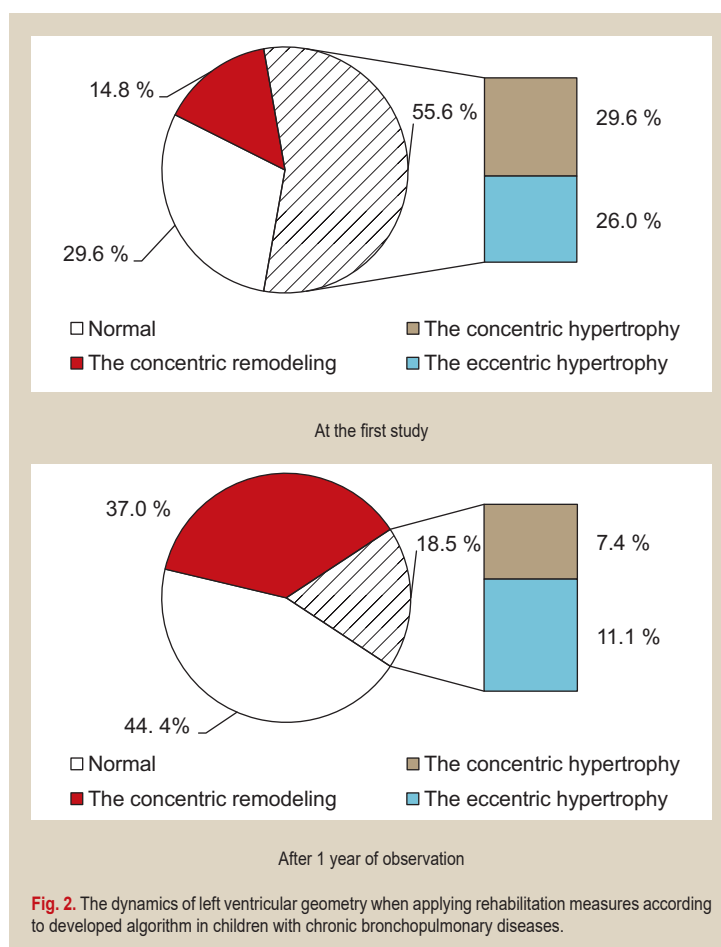


Fig. 2. The dynamics of left ventricular geometry when applying rehabilitation measures according to developed algorithm in children with chronic bronchopulmonary diseases.

Fifth stage: the measures of cardiovascular disorders secondary prevention (see the second stage).

Cardiovascular disorders correction can be stopped at any stage if the obtained data as a result of control treatment effectiveness indicate the absence of cardiovascular disorders and endothelial dysfunction functional signs.

The effectiveness of proposed algorithm for cardiovascular disorders therapy was evaluated in the course of 57 patients with chronic bronchopulmonary pathology catamnestic observation, who were analyzed based on dynamics of left ventricular remodeling. The children were divided into 2 groups depending on used therapy. The main group included 27 children, during the period of observation they received periodic courses of therapy, according to our algorithm. The comparison group consisted of 30 patients and for them traditional therapy was used.

The positive effect was observed when used rehabilitation measures in the main group in 10 (37 %) patients. If in the first study left ventricular hypertrophy was determined in 15 (55.6 %) patients, then in the year of catamnestic observation, the number of children with concentric and eccentric hypertrophy decreased to 5 (18.5 %). At the same time, the number of patients with concentric remodeling increased from 4 (14.8 %) in the first study to 10 (37.0 %) patients after the observation year ($P < 0.05$) and normal left ventricular geometry – from 8 (29.6 %) to 12 (44.4 %) patients, respectively (Fig. 2).

In the comparison group only 1 (3.3 %) patient showed significant positive dynamics of the cardiovascular system

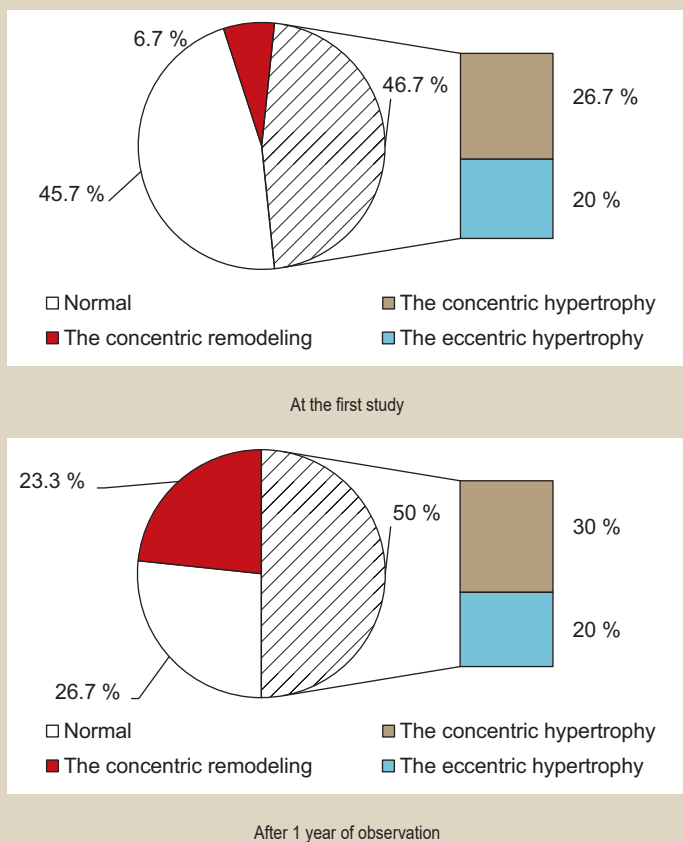


Fig. 3. The dynamics of left ventricular geometry with applied standard therapy in children with chronic bronchopulmonary diseases.

in the first year of study, in whom the concentric left ventricular remodeling was determined in the first study, and in a year of observation – the normal geometry of the left ventricle. The normal version of left ventricular geometry was also determined in both the first and second studies in 7 (23.3 %) patients (Fig. 3).

The number of patients with left ventricular hypertrophy did not change much – 15 (50.0 %), but there was a tendency to increase in the left ventricular mass index from $36.5 \pm 1.3 \text{ g/m}^{2.7}$ in the first study up to $39.2 \pm 1.8 \text{ g/m}^{2.7}$ after a year of catamnestic observation ($P < 0.05$). At the same time, there was a statistically significant increase in the number of patients who had a concentric remodeling of the left ventricle in a year. If at the first study of these patients there were only 2 (6.7 %), in a year their number increased to 7 (23.8 %) children ($P < 0.05$).

Thus, heart restructuring and changes in intracardiac hemodynamics are complex and associated with many factors, including the development of chronic inflammation, endothelial dysfunction, imbalance of heart rhythm nervous regulation in children with chronic bronchopulmonary diseases. At the same time, myocardial hypertrophy is one of adaptive mechanisms, which allows myocardium to cope with increased stress in conditions of pulmonary hypertension. However, the prolonged pathological effect of various factors on the myocardium limits the important urgent compensatory mechanisms and contributes to the long-term compensatory mechanisms induction, including an increase in the left ventricle volume and mass.

The application of proposed therapeutic method in the complex treatment is pathogenetically substantiated and contributes to the left ventricular myocardium morphofunctional state improvement in children with chronic bronchopulmonary pathology. This was manifested by a slowing down of left ventricular remodeling and an increase in the number of patients who had normal left ventricular geometry.

Conclusions

1. This scientific work presents clinical-anamnestic rationale for the algorithm of therapeutic measures aimed at cardiovascular system functional state optimizing in children with chronic bronchopulmonary diseases.

2. The proposed algorithm using can prevent cardiovascular disorders progression in children with chronic bronchopulmonary diseases and provide more effective rehabilitation of children with severe pathology.

The prospects. On the basis of the data collected, improvement of cardiovascular disorders therapeutic and prophylactic tactics in children with chronic bronchopulmonary diseases will be continued.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Активність ендогенних антимікробних пептидів у дітей з гострими та рецидивуючими захворюваннями органів дихання» № держреєстрації 0116U005346 (2016–2020).

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

Information about authors:

Lezhenko G. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Pashkova O. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

Сведения об авторах:

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

Надійшла до редакції / Received: 27.12.2017
Після доопрацювання / Revised: 19.01.2018
Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

References

- [1] Cazzola, M., Calzetta, L., Bettoncelli, G., Novelli, L., Cricelli, C., & Rogliani, P. (2011). Asthma and comorbid medical illness. *Europ. Resp. J.*, 38(1), 42–49. doi: 10.1183/09031936.00140310.
- [2] Roy, R., & Couriel J. M. (2006). Secondary pulmonary hypertension. *Paediatric Respiratory Reviews.*, 7(1), 36–44.

- [3] Nedel'skaya, S. N., Srebrodol'skaya E. V., & Bessikalo, T. G. (2010). Izmenenie gemodinamicheskikh pokazatelej u detej s bronkhial'noj astmoy [The change in hemodynamic parameters in children with bronchial asthma]. *Zaporozhye medical journal*, 12(2), 43–47. [in Russian].
- [4] Venkatesan, A., Spalding, C., Speedie, A., Sinha, G., & Rumbaugh, J. A. (2005). *Pseudomonas aeruginosa* infective endocarditis presenting as bacterial meningitis. *J. Infect.*, 51(4), 199–202. doi: 10.1016/j.jinf.2005.02.019.
- [5] Nagra, A., Maddock, H., & Hussain, A. (2011). The bronchodilator salbutamol is associated with increased myocardial injury in a pre-clinical heart attack model. *Heart*, 97, e1–e2.
- [6] Manara, A., Hantson, Ph., Vanpee, D., & Thys, F. (2012). Lactic acidosis following intentional overdose by inhalation of salmeterol and fluticasone. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 14(6), 378–81.
- [7] Abaturov, A. E. (2009). Rol' monoksida azota v sisteme nespecificheskoj zaschity respiratornogo trakta [The role of nitrogen monoxide in the system of nonspecific protection of the respiratory tract]. *Zdorov'e rebenka*, 1, 130–137. [in Russian].
- [8] Papi, A., Nicolini, G., Baraldi, E., Boner, A. L., Cutrera, R., Rossi, G. A., & Fabbri, L. M. (2009). Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *BEclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group. Allergy*, 64(10), 1463–71. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02134.x.
- [9] Chaumais, M. -C., Macari, E. A., & Sitbon, O. (2013). Calcium-Channel Blockers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension*, 218, 161–175. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_7.
- [10] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 114(2), 555–576.
- [11] Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57, 450–458.
- [12] De Simone, G., Devereux, R. B., Daniels, S. R., Koren, M. J., Meyer, R. A., & Laragh, J. H. (1995). Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 25, 1056–1062. doi: 10.1016/0735-1097(94)00540-7.
- [13] Daniels, S. R., Kimball, T. R., Morrison, J. A., Khoury, P., & Meyer, R. A. (1995). Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol*, 76, 699–701. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80200-8.
- [14] Golikov, P. P. & Nikolayeva, N. Yu. (2004). Metod opredeleniya nitrita/nitrata (NOx) v syvorotke krovi [Method of the measurement of nitrite/nitrate (NOx) in serum]. *Biomedicinskaya khimiya*, 50(1), 79–85. [in Russian].
- [15] Pashkova, O. E. (2011). Osoblyvosti morfofunktsionalnogo stanu miokarda livoho shlunochka u ditej z khronichnoiu bronkholehenevoiu patolohieiu [The features of the morphofunctional state of the left ventricular myocardium in children with chronic bronchopulmonary pathology]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 293–298. [in Ukrainian].
- [16] Lezhenko, G. A. & Pashkova, E. E. (2012). Stan neuroendokrynnoi rehuliasii sertsevoho rytmu u ditej, khvorykh na bronkhialnu astmu ta retsydyvuiuchy bronkhit [The state of the neuroendocrine regulation of heart rate in children with bronchial asthma and recurrent bronchitis]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, 4, 79–84. [in Ukrainian].
- [17] Pashkova, O. E., & Lezhenko, G. O. (2012). Obgruntuvannia patohenetychnoi terapii sertsevo-sudynnykh porushen u ditej, khvorykh na mukovistsydoz [The substantiation of pathogenetic therapy of cardiovascular disorders in children suffering from cystic fibrosis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*, 3, 64–67. [in Ukrainian].
- [18] Lezhenko, G., & Pashkova, E. (2014). Markery razvitiya serdechno-sosudistykh narushenij u detej s bronkholegochnoj patolohiej [The markers of cardiovascular disorders formation in children with bronchopulmonary diseases]. *Pediatrya. Vostochnaya Evropa*, 1(5), 49–57. [in Russian].
- [19] Pashkova, O. E., & Lezhenko, G. O. (2017). Morfofunktsionalni osoblyvosti miokarda livoho shlunochka ta zahalnykh sonnykh arterii u ditej, khvorykh na mukovistsydoz [The morphofunctional features of the left ventricular myocardium and common carotid arteries in children with cystic fibrosis]. *Zdorov'e rebenka*, 5, 7–12. [in Ukrainian].
- [20] Melnikova, L. V. (2011). Znachenie gemodinamicheskikh faktorov v razvitii remodelirovaniya sosudov myshechno-e'lasticheskogo tipa pri arterial'noj gipertenzii [Importance of hemodynamic factors in vascular remodeling of muscular elastic type in arterial hypertension]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 7(1), 76–79. [in Russian].
- [21] Lezhenko, H. O., & Pashkova, O. Ye. (2013). Stan funktsii endoteliiu u ditej z khronichnymi ta retsydyvnymi zakhvoriuvanniami bronkholehenevoi systemy [The state of the endothelial function in children with chronic and recurrent bronchopulmonary diseases of the bronchopulmonary system]. *Bukovynskiy medychnyj visnyk*, 17, 3(67), 2, 48–52. [in Ukrainian].
- [22] Nagornaya, N. V., & Parshin, S. A. (2010). Ingibitory APF. Vozmozhnost primeneniya v pediatricheskoj praktike [The ACE inhibitors. Possibility of application in pediatric practice]. *Zdorov'e rebenka*, 3, 113–115. [in Russian].
- [23] Agapitov, L. I. (2012). Diagnostika i lechenie legochnogo serdca u detej [The diagnosis and treatment of pulmonary heart in children]. *Lechaschij vrach*, 8, 47–54. [in Russian].
- [24] Böger, R. H. (2007). The pharmacodynamics of L-arginine. *The Journal of nutrition*, 137(6), 1650S–1655S. doi: 10.1093/jn/137.6.1650S.

Community-acquired pneumonia associated with cytomegalovirus persistence: prevalence and peculiarities of clinical course

K. D. Chichirelo-Konstantynovych

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Key words:

cytomegalovirus, pneumonia, PORT, antibodies.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 366–370

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132125

E-mail: konstantinovichk@yahoo.com

The article discusses the problem of cytomegalovirus persistence asymptomatic course among young patients with community-acquired pneumonia and in healthy population group based on specific immunoglobulins M and G appearance in blood and antibody avidity value (the duration of persistent). The connection between viral persistence and prognosis of community-acquired pneumonia course (by pneumonia severity index in PORT) is also recognized.

Aim of the scientific work is to study the prevalence of cytomegalovirus persistence among young patients with community-acquired pneumonia for optimization the plan of clinical examination and prognosis for this patient category.

Materials and methods. One hundred and five patients with community-acquired pneumonia and 61 healthy individuals (aged from 18 to 44 years) were examined for cytomegalovirus biomarkers (CMV IgG, CMV IgG avidity) and by PORT-scale. Positive result for viral persistence was compared with gender, age subtypes and pneumonia severity index in both groups.

Results. Cytomegalovirus persistence prevalence rate among patients with community-acquired pneumonia was 48.2 % versus 20.5 % among healthy individuals ($P = 0.003$). The patients with community-acquired pneumonia had higher CMV IgG avidity value ($P = 0.007$), it was more common for female patients ($P = 0.043$; $\chi^2 = 8.164$). The cytomegalovirus persistence prevalence increased with age ($P = 0.045$) and correlated with pneumonia severity index according to PORT-scale ($P < 0.0001$).

Conclusions. The patients with community-acquired pneumonia differ in significantly higher cytomegalovirus prevalence rate ($P = 0.003$) from the healthy respondents. This rate increases with age, negatively impacts the pneumonia prognosis (by PORT-score). The duration of cytomegalovirus persistence (based on the CMV IgG avidity value recognition) does not depend on age in both comparison groups ($P > 0.05$).

Ключові слова:

цитомегаловірус, пневмонія, PORT, антитіла.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 366–370

Негоспітальна пневмонія при цитомегаловірусній персистенції: поширеність та особливості перебігу

К. Д. Чічирельо-Константинович

Порушена проблема безсимптомної цитомегаловірусної персистенції серед контингенту хворих на негоспітальну пневмонію, а також на популяційному рівні на підставі виявлення специфічних антитіл класу імуноглобулінів М і G, тривалості персистенції (відповідно до авідності анамнестичних антитіл). Розкрито зв'язок між наявною вірусною персистенцією та прогнозом важкості перебігу негоспітальної пневмонії згідно зі шкалою ризику летальних наслідків PORT.

Мета роботи – дослідити поширеність цитомегаловірусної персистенції в молодого контингенту хворих на негоспітальну пневмонію для оптимізації плану обстеження та прогнозування таких пацієнтів.

Матеріали та методи. У пацієнтів молодого віку (18–44 роки) зі встановленим діагнозом негоспітальної пневмонії та контрольній групі практично здорових осіб вивчали поширеність цитомегаловірусної персистенції завдяки визначенню маркерів CMV IgG, CMV IgG (авідність), встановлювали зв'язок виявленої персистенції з особливостями за статтю та віком у групі порівняння та ризиком летальних наслідків за шкалою PORT в основній групі.

Результати. Показник поширеності цитомегаловірусної персистенції був вірогідно вищим у хворих на негоспітальну пневмонію та дорівнював 48,2 %, у контрольній групі – 20,5 % ($p = 0,003$). Хворі основної групи мали вищі значення CMV IgG авідності ($p = 0,007$), що більше виражена в жінок, які хворі на негоспітальну пневмонію, ніж у чоловіків ($p = 0,043$; $\chi^2 = 8,164$). Показник цитомегаловірусної поширеності зростає з віком ($p = 0,045$) та корелює відповідно до класу ризику летальних наслідків за шкалою PORT ($p < 0,0001$).

Висновки. Пацієнти з негоспітальною пневмонією статистично значущо відрізняються від практично здорових респондентів популяції вищим показником поширеності цитомегаловірусної інфекції, що зростає відповідно до віку, негативно впливає на прогноз для таких хворих у вигляді асоціації з класом ризику летальних наслідків (за шкалою PORT). Тривалість цитомегаловірусної персистенції (відповідно до авідності антитіл) не залежить від віку в обох групах ($p > 0,05$).

Ключевые слова:

цитомегаловірус, пневмонія, PORT, антитіла.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 366–370

Негоспитальная пневмония при цитомегаловирусной персистенции: распространенность и особенности течения

К. Д. Чичирельо-Константинович

Поднята проблема бессимптомной цитомегаловирусной персистенции у контингента больных негоспитальной пневмонией и на популяционном уровне на основании определения специфических антител класса иммуноглобулинов М и G, а также длительности персистенции (по авидности анамнестических антител). Раскрыта связь между наличием вирусной персистенции и прогнозом тяжести течения негоспитальной пневмонии в соответствии со шкалой риска летальных событий PORT.

Цель работы – исследовать распространенность цитомегаловирусной персистенции у молодого контингента пациентов с негоспитальной пневмонией для последующей оптимизации схемы обследования и прогноза таких больных.

Материалы и методы. У пациентов молодого возраста (18–44 лет) с установленным диагнозом негоспитальной пневмонии и практически здоровых респондентов изучали показатель распространенности цитомегаловирусной персистенции путем установления маркеров CMV IgG, CMV IgG (авидность) в крови, исследовали связь персистенции с половыми и возрастными особенностями, а также риском летальных происшествий по шкале PORT в основной группе.

Результаты. Показатель распространенности цитомегаловирусной персистенции оказался статистически более высоким в группе больных негоспитальной пневмонией и составил 48,2 %, в группе здоровых – 20,5 % ($p = 0,003$). Пациенты основной группы характеризовались более высокими значениями CMV IgG авидности ($p = 0,007$), что наиболее выражено у женщин с негоспитальной пневмонией, чем у мужчин ($p = 0,043$; $\chi^2 = 8,164$). Показатель цитомегаловирусной распространенности растет соответственно возрасту респондентов ($p = 0,045$) и коррелирует с классом риска летальных происшествий по шкале PORT ($p < 0,0001$).

Выводы. Пациенты с негоспитальной пневмонией отличаются от здоровых респондентов популяции более высоким показателем распространенности цитомегаловирусной персистенции, который увеличивается с возрастом, негативно влияет на прогноз для данной когорты пациентов в виде ассоциации с классом риска летальных последствий (по шкале PORT). Продолжительность цитомегаловирусной персистенции (по уровню авидности антител) не зависит от возраста в обеих группах ($p > 0,05$).

Background

The role of cytomegaloviral infection (CMVI) in immunosuppressive conditions complications remains great clinical problem in modern infectology, gynecology, pediatrics and immunology. However, every branch of medicine develops own unique guidelines to solve severe pathological effects of CMVI. After a primary infection, human CMVI remains latent in certain human cells. Different stimuli, including immune deficiency and severe infection, can trigger the reactivation of latent CMVI. In the last decade, the role of the reactivation in immunocompetent patients with serious illness has been intensively studied; however, the knowledge of the potential role of moderately severe infections on CMVI dynamics is limited [11]. For a long time CMVI has been recognized as one of the most important pathogens in immunocompromised patients, such as solid organ transplant recipients [1,13], patients with haematological malignancies [2], and HIV patients [6]. In the last decade the role of serious infections in activation of latent CMV infection in immunocompetent patients has also been scrutinized [10].

At the same time, scientific progress in the diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) and the development of highly effective antibacterial drugs for its treatment do not provide a full positive effect, which can be explained by the conditions of CAP occurrence transformation, changes in the virulence of pathogens and the immune reactivity of the patient's body [9,12]. The 35–60 % of etiologically determined CAP is *S. Pneumoniae*. Viral etiology of CAP is extremely controversial. 10–30 % of patients do not expectorate sputum, 15–30 % take antibiotics until a specific laboratory examination. In 30–65 % the data of microbiological / virological examination is questionable [7].

These facts suggest the probable possibility of avoiding the protective immune attack by some kind of latent persistent pathogen, which effects immunity, without specific clinical features, that results in superinfection and makes hidden conditions for bacterial comorbidities like CAP. The CMVI prevalence among young CAP patients has not been studied yet, though its knowledge can optimize specific etiological and immunological diagnostics and correct treatment.

Aim

Study of CMVI persistence among young CAP patients has the aim to correct the examination plan for making early CAP course prognosis.

Materials and methods

We examined 105 CAP patients (51 men (48.6 %), 54 women (51.4%)), average age of (34.1 ± 0.8) years old and 61 healthy individuals (26 men (42.6 %), 35 women (57.4 %)), average age of (31.4 ± 0.9) years old. CAP was diagnosed clinically according Order № 128 of the Ministry of Health of Ukraine (2007) and the Clinical Instruction (2013) [5]. The Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) scale was used to assess the mortality risk factors according to existing requirements and for more objective stratification of patients. The pneumonia severity index (PSI) or PORT Score is a clinical prediction rule that medical practitioners can use to calculate the probability of morbidity and mortality among patients with community-acquired pneumonia. The PSI/PORT score is often used to predict the need for hospitalization in people with pneumonia. This is consistent with the conclusions stated in the original report that published the PSI/PORT score. We describe the prognostic approach which accurately identifies the patients with community-acquired pneumonia who are at low risk for death and other adverse outcomes. This prediction rule may help physicians make more rational decisions about hospitalization for patients with pneumonia. A Risk Class I or Risk Class II pneumonia patient can be sent home with oral antibiotics treatment. A Risk Class III patient after evaluation of other factors including home environment and follow-up care can be either sent home with oral antibiotics treatment or admitted for a short hospital stay with antibiotics and monitoring. Pneumonia Risk Class IV–V patients should be hospitalized for treatment [3].

CMVI persistence was identified by immune sorbent assay (specific CMV IgG, CMV IgG avidity) [4,8,14]. CMVI persistence was confirmed by positive for CMV IgG result. The CMV IgG avidity, as an indicator of CMVI persistence limitation, was analyzed by the following characteristics: 1–39 % – low avidity, primary CMVI; 40–60 % – interme-

diate avidity, CMVI reconvalescent; >60 % – high avidity, anamnestic CMV-antibodies.

Statistic processing of results was performed by SPSS 12.0 for Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869). Previously, the verification of variables values on the normality of distribution by the Kolmogorov-Smirnov method was carried out. For the normality of variables determination for Poisson distribution with insignificant probability of error ($P > 0.05$), parametric tests were used for further statistical analysis (Student's t-test for two dependent or independent variables (sampling), a simple analysis of variance (ANOVA) was used for more than 2 independent variables and a simple dispersion analysis with repeated measurements was used for more than 2 dependent variables (samples). Non-parametric tests (U-Mann-Whitney test for 2 independent variables (samples), Wilcoxon test for two dependent variables (samples) comparison, Kruskal-Wallis H test for more than 2 independent variables (samples) comparison and the Friedman test to compare more than two dependent variables (selections) that allow one to examine the effect of one or more independent variables on dependent variable were used in case of non-normal distribution of variables.

Descriptive methods were compiled by constructing cross-tables, statistics for χ^2 for the nominal scale, comparing two independent samples (Student's T-criterion), one-way ANOVA one-dimensional analysis (Fisher's F-criterion), Scheffe's and Duncan's posteriori test for comparison of average values. Spearman rank correlation was used for associative connections revealing between score characteristics and clinical features of CAP, which belonged to the interval scale, in connection with the non-compliance of the mentioned indices with normal distribution. The investigated values are represented as "average \pm standard error of average value" ($M \pm m$) or "average \pm standard deviation" ($M \pm \sigma$). The results of comparisons were considered to be significant when the probability of error (p) was not more than 0.05.

Results and discussion

The CMVI prevalence (according to CMV IgG appearance) among CAP patients was revealed significantly higher than in the control group ($P = 0,003$). The results are shown in *Table 1*.

The average titer of CMV IgG among CAP patients was (6.86 ± 0.70) and ranged from 0.0 to 39.1, while in the group of healthy individuals the average titer of CMV IgG was ($5.26 \pm 0,70$) and ranged from 0.0 to 18.3 (the difference was insignificant, $t = 1.581$, $P = 0.701$). The average titer of CMV IgG was (6.29 ± 0.70) and ranged from 0 to 39 among all respondents (166 observations). Thus, there was a tendency toward an increasing in the absolute value of the average titer of CMV IgG in the group of CAP patients in comparison with the control group.

Classification of all respondents according CMV IgG avidity showed in both groups of comparison that CMV-positive respondents in the majority of cases had high CMV IgG avidity, indicating rather a long CMV persistence in these respondents. It is also noteworthy that the percentage of different values avidity among patients with CAP was higher than among practically healthy persons ($P = 0.007$): 48.6 %

vs 45.9 % (high avidity), 21.9 % vs 8.2 % (intermediate avidity) and 6.7 % vs 1.6 % (low avidity) (*Table 2*).

Gender characteristics of the classified respondents in both comparison groups revealed that among CAP patients male significantly differed from women ($P = 0.043$; $\chi^2 = 8.164$): intermediate CMV IgG avidity value was 15.2 % among males (16 persons) versus 6.7 % (7 persons) among females, high CMV IgG avidity was detected in 18 men (17.1 %) and 33 women (31.4 %). A similar analysis in the control group did not reveal significant difference according to gender ($\chi^2 = 2.244$; $P = 0.523$).

Analysis of CMVI prevalence (by CMV IgG appearance) according to age found significantly increased number of CMV-positive individuals among elderly CAP patients ($P = 0.045$): 1.0 % – in category of 20–29 years old, 3.8 % – in category of 30–39 years old, 16.2 % – in category of 40–44 years old. Analysis of CMVI prevalence (by CMV IgG avidity) according to age did not find significant differences neither among CAP patients ($\chi^2 = 11.402$; $P = 0.249$) nor among healthy persons ($\chi^2 = 4.793$; $P = 0.852$).

We also tried to reveal the dependence of CAP prognosis on CMV IgG avidity.

Results are given in *Table 3*.

The proportion calculation among patients with CAP according to its severity and the value of CMV IgG avidity was performed in CMV-positive respondents of the main group (80 persons). CMV-positive CAP patients with high CMV IgG avidity differed in CAP severity ($P < 0.0001$): PORT I was defined in 5 (6.3 %) persons, PORT II – in 22 (27.5 %) patients, PORT III – in 17 (21.3 %) persons. A similar feature was found among CMV-positive patients with low CMV IgG avidity: patients with PORT I were not found, PORT II and III were diagnosed in 3 patients (3.7 %) in each group, PORT IV was detected in 7 % (1 patient). Thus, we have found a direct relationship between CAP progressive severity and CMVI duration.

Our clinical research shows significantly high level of undiagnosed persistent CMVI incidence among young individuals. Official data of CMVI prevalence speaks about 30 % of world population under 30 years of age with positive CMV IgG [11]. We enrolled the individuals 18–44 years old (young category) in the study. The different CMV-indexes in our work (48.2 % among CAP patients and 20.5 % among healthy individuals) may be associated with immune response peculiarities, therefore only respondents without comorbidities were included in the study. That is why CMVI persistence can lead to some immune system dysfunction, which influences the severity of pneumonia course.

The fact of significantly higher CMV IgG content in CAP patients than among healthy ones may explain the susceptibility of CMV-positive individuals to different bacterial associations (including CAP).

The persistence avidity index among all respondents is responsible for CMVI duration: the high avidity value is a result of long-term viral persistence [2,8,10]. The higher CMV IgG avidity among CAP patients confirms already known data and shows that CMV persistence increases the risk of additional bacterial comorbidities.

The gender difference according to CMVI presence needs additional study. The longer CMVI duration among females versus males can be the result of transmission features and may deal with hormonal differences, which have not been investigated yet.

Table 1. The cytomegaloviral prevalence among patients with community-acquired pneumonia and healthy individuals

CMVI persistence	CAP patients (n = 105)		Healthy individuals (n = 61)		χ^2	r (Spearman's)	p
	n	%	n	%			
IgG CMV							
– positive	80	48.2	34	20.5	8.685	-0.228	0.003
– doubtful	1	0.6	–	–			
– negative	24	14.5	27	16.3			

Table 2. Classification of patients with community-acquired pneumonia and healthy individuals according to CMV IgG avidity

Value of CMV IgG avidity	CAP patients (n = 105)		Healthy individuals (n = 61)		χ^2	r (Spearman's)	P
	n	%	n	%			
Low – primary infection (1–39 %)	7	6.7	1	1.6	12.134	-0.116	0.007
Intermediate –reconvalescence (40–60 %)	23	21.9	5	8.2			
High – anamnestic antibodies (>60 %)	51	48.6	28	45.9			

Table 3. Dependence of community-acquired pneumonia prognosis (according to PORT-scale) on CMV IgG avidity

Value of CMV IgG avidity	PSI								Total (n = 80)		χ^2	r (Spearman's)	P
	PORT I (n = 5)		PORT II (n = 38)		PORT III (n = 28)		PORT IV (n = 9)						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Low (1–39 %)	–	–	3	3.7	3	3.7	1	7	15	8.8	31.446	0.305	<0.0001
Intermediate (40–60 %)	–	–	13	16.2	8	10.0	2	2.5	23	28.7			
High (>60 %)	5	6.3	22	27.5	17	21.3	6	7.5	50	62.5			

There is an increasing tendency of CMVI persistence with age [8], which is confirmed by our results. So the risk of latent CMVI appearance increases with age and all supposed immunological dysfunctions depend on contributing individual and environmental factors for its clinical manifestation (CAP is among them).

The clinical relevance of our study was based on comparison of CAP severity and CMVI duration. The obtained results give a clear picture of direct dependence: the growth of PSI is accompanied by CMV IgG avidity increase. Such dependence goes to prove that long-term CMVI persistence complicates the course of CAP through certain pathogenetic mechanisms.

Conclusions

1. CAP patients differ from healthy individuals by higher incidence of CMVI persistence, which leads to CMV IgG level elevation in blood samples. The value of CMVI persistence among young patients with CAP ranges 48.2 % versus 20.5 % of control healthy ones ($P = 0.003$).

2. CAP respondents have a tendency toward an increase in the average titer of CMV IgG absolute value. According to all values of CMV IgG avidity CAP patients are characterized by longer viral persistence period than control group respondents ($P = 0.007$), which is particularly in evidence ($P = 0.043$; $\chi^2 = 8.164$) among CAP females.

3. CMVI prevalence among CAP patients has an increasingly positive association with the age ($P = 0.045$) and depends on PSI ($P < 0.0001$).

Prospects for further research. The obtained results will have a continuation on the look-out for pathological mechanisms of CMVI influence on immunological, genetic,

hormonal links among young individuals in order to prevent bacterial comorbidities (CAP as well). New discoveries in this area will allow optimizing the clinical, diagnostic and therapeutic approach, predicting the course of CAP and preventive measures developing.

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

Information about author:

Chichirelo-Konstantynovych K. D., MD, Postgraduate student, Department of Infectious Diseases with the course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Відомості про автора:

Чичирельо-Константинович К. Д., аспірант каф. інфекційних хвороб із курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Чичирельо-Константинович К. Д., аспирант каф. инфекционных заболеваний с курсом эпидемиологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 09.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 17.11.2017

References

- [1] Bao, L., Cowan, M., Dunham, K., Horn, B., McGuirk, J., Gilman, A., & Lucas, K. (2012). Adoptive Immunotherapy With CMV-specific Cytotoxic T Lymphocytes for Stem Cell Transplant Patients With Refractory CMV Infections. *Journal Of Immunotherapy*, 35(3), 293–298. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2.

- [2] Cook, C., Trgovcich, J., Zimmerman, P., Zhang, Y., & Sedmak, D. (2006). Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor Alpha, or Interleukin-1 Triggers Reactivation of Latent Cytomegalovirus in Immunocompetent Mice. *Journal Of Virology*, 80(18), 9151–9158. doi: 10.1128/JVI.00216-06.
- [3] Chalmers, J., Singanayagam, A., Akram, A., Mandal, P., Short, P., Choudhury, G., et al. (2010). Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 65(10), 878–883. doi: 10.1136/thx.2009.133280.
- [4] Eguchi, H., Horita, N., Ushio, R., Kato, I., Nakajima, Y., Ota, E., & Kaneko, T. (2017). Diagnostic test accuracy of antigenaemia assay for PCR-proven cytomegalovirus infection-systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology And Infection*, 23(12), 907–915. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.009.
- [5] Feshchenko, Yu. I., Holubovska, O. A., & Honcharov, K. A. (2014). *Nehospitalna ta hospitalna (nozokomialna) pnevmonia u doroslykh osib: etiologia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnozyka, antybakterialna terapiia [Community-acquired and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, antibiotic therapy]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Goussard, P., Kling, S., Gie, R., Nel, E., Heyns, L., Rossouw, G., & Janson, J. (2010). CMV pneumonia in HIV-infected ventilated infants. *Pediatric Pulmonology*, 45(7), 650–655. doi: 10.1002/ppul.21228.
- [7] Lim, W. S., Baudouin, S. V., George, R. C., Hill, A. T., Jamieson, C., Le Jeune, I., et al. (2009). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 35(3), 293–298. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
- [8] Palasantiran, P., Starr, M., & Jones, C. (2014). Management of Perinatal Infections Australian Society for Infectious Diseases, 6–10.
- [9] Quan, T., Fawcett, N., Wrightson, J., Finney, J., Wyllie, D., Jeffery, K., et al. (2016). Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998–2014. *Thorax*, 71(6), 535–542. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207688.
- [10] Reeves, M., & Sinclair, J. (2008). Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 325, 297–313. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_17.
- [11] Saletinger, R., Poljak, P., & Strle, F. (2015). Presence of human cytomegalovirus DNA in blood of patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(1), 97–102. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.001.
- [12] Tang, L., Li, Q., Bai, J., Zhang, H., Lu, Y., & Ma, S. (2014). Severe Pneumonia Mortality in Elderly Patients Is Associated With Downregulation of Toll-like Receptors 2 and 4 on Monocytes. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 347(1), 34–41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182798583.
- [13] Toussaint, N., Tan, M., Nicholls, K., Walker, R., & Cohny, S. (2011). Low-dose valganciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. *Nephrology*, 16(1), 113–117. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01379.x.
- [14] Welten, S. P. M., Redeker, A., Toes, R. E. M., & Arens, R. (2016) Viral Persistence Induces Antibody Inflation without Altering Antibody Avidity. *Journal of Virology*, 90(9), 4402–4411. doi: 10.1128/JVI.03177-15.

Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection

O. I. Smiyan¹, K. O. Smiyan-Horbunova¹, A. M. Loboda¹, S. V. Popov¹, T. P. Bynda¹, I. Yu. Vysotsky¹, P. I. Sichnenko¹, V. O. Petrashenko¹, Yu. A. Man'ko¹, V. V. Kosarchuk², O. V. Gordienko¹

¹Summy State University, Ukraine, ²Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv

The purpose of this study was to determine serum zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium, and sodium levels in acute rotavirus infection and convalescence period in children.

Materials and methods. We examined 86 patients aged from 4 months to 5 years with clinical and laboratory signs of rotavirus infection. The I group – 43 children with RVI in acute period. The II group – 43 children with RVI in convalescence period. The control group included 14 healthy children at the same age. The content of macro- and microelements (zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium and sodium) in blood serum was determined by atomic absorption spectrophotometry. Feces samples were used for Cito Test Rota (Pharmasco). Cito test was used for rotavirus antigen detection in feces. Statistical analysis was performed by Excel. Student's t-test was used to evaluate differences between study groups.

Results. The acute period of the disease in children with rotavirus infection was characterized by a significant increase of copper in blood serum compared with the control group. At the same time, a significant decrease of iron, magnesium, zinc, potassium, calcium, sodium were determined in patients with rotavirus infection, compared with apparently healthy children. After standard treatment only the indicators of magnesium, potassium and sodium reached the same indices of control group children.

Conclusions. The detected changes in the mineral status of patients with rotavirus infection suggest the need for treatment correction. Correction of micro- and macroelements imbalances in patients with rotavirus infection possibly should be aimed at the metallo-drugs inclusion in complex treatment as well as medicines which improve absorption of the latter in the intestine.

Key words:

rotavirus, children, zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium, sodium.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 371–374

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130456

E-mail:
smiyana@ukr.net

Визначення макро- і мікроелементів у дітей із ротавірусною інфекцією

O. I. Сміян, К. О. Сміян-Горбунова, А. М. Лобода, С. В. Попов, Т. П. Бинда, І. Ю. Висоцький, П. І. Січненко, В. О. Петрашенко, Ю. А. Манько, В. В. Косарчук, О. В. Гордієнко

Мета роботи – визначення рівня сироваткового цинку, заліза, магнію, міді, калію, кальцію та натрію в гострому періоді та в періоді реконвалесценції в дітей із ротавірусною інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежили 86 пацієнтів віком від 4 місяців до 5 років із клінічними та лабораторними ознаками ротавірусної інфекції. I група – 43 дитини з ротавірусною інфекцією в гострому періоді. II група – 43 дитини з ротавірусною інфекцією в період одужання. Контрольна група включала 14 здорових дітей такого самого віку. Вміст мікроелементів – цинку, заліза, магнію, міді, калію, кальцію та натрію – в сироватці крові визначали методом атомної абсорбційної спектроскопометрії. Зразки калу використані для Cito Test Rota (Pharmasco). Cito Test використовували для виявлення ротавірусного антигена у фекаліях. Статистичний аналіз виконали за допомогою Excel. Для оцінювання відмінностей між групами використовували t-критерій Стюдента.

Результати. Гострий період захворювання в дітей із ротавірусною інфекцією характеризувався вірогідним збільшенням вмісту міді в сироватці крові порівняно з контрольною групою. Вірогідне зниження вмісту заліза, магнію, цинку, калію, кальцію, натрію визначили в пацієнтів із ротавірусною інфекцією порівняно з практично здоровими дітьми. Після стандартного лікування тільки показники магнію, калію та натрію досягали відповідних даних у дітей контрольної групи.

Висновки. Виявлені зміни мінерального статусу пацієнтів із ротавірусною інфекцією свідчать про необхідність корекції лікування. Корекція вмісту мікро- та макроелементів у пацієнтів із ротавірусною інфекцією, можливо, повинна бути спрямована на призначення комплексного лікування металовмісними препаратами та засобу для поліпшення його всмоктування в кишечнику.

Ключові слова:

ротавірус, діти, цинк, залізо, магній, мідь, калій, кальцій, натрій.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 371–374

Определение макро- и микроэлементов у детей с ротавирусной инфекцией

А. И. Смиян, Е. А. Смиян-Горбунова, А. Н. Лобода, С. В. Попов, Т. П. Бинда, И. Ю. Высоцкий, П. И. Сичненко, В. А. Петрашенко, Ю. А. Манько, В. В. Косарчук, Е. В. Гордиенко

Цель работы – определение уровня сывороточного цинка, железа, магния, меди, калия, кальция и натрия в остром периоде и периоде реконвалесценции у детей с ротавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовали 86 пациентов в возрасте от 4 месяцев до 5 лет с клиническими и лабораторными признаками ротавирусной инфекции. I группа – 43 ребенка с ротавирусной инфекцией в остром периоде. II группа – 43 ребенка с ротавирусной инфекцией в период выздоровления. Контрольная группа включала 14 здоровых детей в том же возрасте. Содержание микроэлементов – цинка, железа, магния, меди, калия, кальция и натрия – в сыворотке крови определяли методом атомной абсорбционной спектроскопии. Образцы кала использованы для Cito Test Rota (Pharmasco).

Ключевые слова:

ротавирус, дети, цинк, железо, магний, медь, калий, кальций, натрий.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 371–374

Cito Test использовали для обнаружения ротавирусного антигена в фекалиях. Статистический анализ выполнен с помощью Excel. Для оценки различий между группами использован t-критерий Стьюдента.

Результаты. Острый период заболевания у детей с ротавирусной инфекцией характеризовался значительным увеличением содержания меди в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Значительное снижение содержания железа, магния, цинка, калия, кальция, натрия определили у пациентов с ротавирусной инфекцией по сравнению с практически здоровыми детьми. После стандартного лечения только показатели магния, калия и натрия достигали соответствующих данных у детей контрольной группы.

Вывод. Обнаруженные изменения минерального статуса пациентов с ротавирусной инфекцией свидетельствуют о необходимости коррекции лечения. Коррекция содержания микро- и макроэлементов у пациентов с ротавирусной инфекцией, возможно, должна быть направлена на назначение комплексного лечения металлосодержащими препаратами и средствами, способствующими улучшению их абсорбции в кишечнике.

Rotavirus is a member of the family Reoviridae. In all regions of the world rotavirus is the leading cause of hospitalization for gastroenteritis [2]. Rotavirus infection (RVI) is worldwide disseminated disease. Global Enteric Multicenter Study has found that rotavirus is the overall leading cause of moderate to severe diarrhea in children between the ages of 6 month and 2 years old [3,4]. Every year, rotavirus causes approximately 114 million episodes of gastroenteritis requiring only home care, 24 million of clinical visits, and 2.4 million of children aged less than 5 years hospitalizations [2]. Rotavirus is responsible for 5 % of all deaths among children worldwide [5]. Also, RVI is the cause of 453 000 deaths of young children each year, and more than 85 % of these deaths are accounted in low-income countries [6]. Severe rotavirus gastroenteritis occurs at younger age in developing countries and coinfections with other enteric pathogens [3].

Rotavirus can get into the human body mainly with a fecal-oral mechanism of the transmission by means of contaminated hands, environmental surfaces and objects, and occasionally by food and water [7,8]. The clinical manifestation of RVI includes a wide range of symptoms from asymptomatic infection to severe diarrhea with dehydration. Children with RVI have clinical symptoms that vary from mild illness with mild diarrhea of short duration to recurrent profuse diarrhea with high fever and vomiting that can lead to dehydration with electrolyte imbalance and even death. RVI usually starts with severe attack of fever and vomiting that lasts one or two days, followed by watery diarrhea which generally continues for three to seven days [1].

The micro- and macroelements are important because of their essential functions despite the small amount required. Bioelements deficiencies in children of most developing countries are related to their deficit in the common food items. Zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium, sodium are essential micro- and macronutrients for growth and morbidity development. These elements are regularly needed for protein synthesis, bone mineralization, physical growth, and biological functions such as immunity [9].

Carlson et al. used animal model for study which showed that zinc helps to maintain the integrity of the intestinal mucosa [10]. Yakoob et al. reported that reduction of diarrhea mortality in children was due to zinc supplements [11]. Serum zinc levels of the patients admitted to hospital for acute gastroenteritis without any other disease and without moderate or severe malnutrition were not affected by the disease state. Gastroenteritis did not further decrease serum zinc levels in patients with asymptomatic or subclinical zinc deficiency [12]. Zn concentrations in serum significantly increased in remission as compared with admission to hospital in children with viral infections [13].

Aim

We conducted a study to determine serum zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium, and sodium levels in acute rotavirus infection and convalescence period in children.

Materials and methods

Our investigation comprised 43 patients aged from 4 months to 5 years with clinical and laboratory signs of rotavirus infection. The I group – 43 children with RVI in acute period, which were patients of St. Zinaida city children clinical hospital, Sumy, Ukraine. The II group – 43 children with RVI in convalescence period. The control group included 14 healthy children at the same age. All children were enrolled in the study after informed consent of their parents or guardians. Ethical approval was obtained from Institutional research ethics committees.

Criteria for inclusion:

- age from 4 months to 5 years;
- rotavirus infection;
- hospitalization in acute phase of the disease;
- informed consent of children's parents or guardians;
- absence of comorbidities in patients;
- children didn't take drugs, which contributed to the change in the amount of trace elements.

Criteria for exclusion:

- age less than 4 months or more than 5 years;
- hospitalization in mild phase of the disease;
- children's parents or guardians didn't give informed consent;
- presence of comorbidities in children.

Feces samples were collected in a sterile container at admission to the hospital. These samples were used for Cito Test Rota (Pharmasco). Cito test was used for rotavirus antigen detection in feces.

In the morning fasting venous blood samples were obtained from children with rotavirus into sterile tubes for trace elements analysis. After two hours keeping and centrifugation at 3500 rpm for 10 minutes, blood serum was separated. The serum samples were put in closed plastic laboratory tubes and stored at -18 °C until trace elements were analyzed.

The content of trace elements of zinc, iron, magnesium, copper, potassium, calcium, and sodium in blood serum was determined by atomic absorption spectrophotometry (AAS) on a spectrophotometer C-115MI (JSC "Selmi", Ukraine) [14,15]. All results of trace elements analysis in patients were compared with healthy controls. The content

of trace elements in blood serum in comparison group was determined by AAS.

Statistical analysis was performed by Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Student's t-test was used to evaluate differences between study groups. Statistically significant differences were indicated by p values <0.05.

Results and discussion

For determination of trace element provision in children with rotavirus infection, we have determined the content of copper, iron, zinc, magnesium, potassium, calcium, and sodium in the acute phase of the disease (1–3 days) and convalescence period (7–10 days) (Table 1).

The acute period of the disease in children with rotavirus infection was characterized by a significant increase of copper in blood serum to 20.15 ± 0.34 mcmol/l compared to the same period of the control group (12.36 ± 0.33 mcmol/l) ($P < 0.001$). At the same time, a significant reduction of iron was determined in patients of group I, it was 6.45 ± 0.21 mcmol/l compared with apparently healthy children who had 11.42 ± 0.48 mcmol/l ($P < 0.001$). Similar changes were related to the content of zinc which was 6.15 ± 0.31 mcmol/l, lower than that of children in the control group (13.56 ± 0.37 mcmol/l) ($P < 0.001$). Patients with RVI were characterized by a significant decrease of magnesium in blood plasma to 0.66 ± 0.03 mcmol/l, compared to the same index in the control group children (0.97 ± 0.05 mcmol/l) ($P < 0.001$).

In acute phase of the disease patients of the group I had potassium and calcium content of 4.07 ± 0.15 mcmol/l and 1.67 ± 0.05 mcmol/l, respectively, which was lower than the level of the same elements in healthy children (5.12 ± 0.13 mcmol/l and 2.76 ± 0.05 mcmol/l, respectively, ($P < 0.001$)). In addition, the reduction of sodium in blood plasma to 147.32 ± 1.62 mcmol/l was determined in the given group of patients compared to the same index in children of the control group (152.43 ± 1.87 mcmol/l) ($P < 0.001$).

After standard treatment there was no complete normalization of micro- and macroelements content of the studied parameters in children of the group I. In the period of convalescence magnesium level increased significantly to 1.02 ± 0.05 mcmol/l ($P < 0.001$) in patients with RVI. In addition, potassium and calcium concentration in blood serum increased in children of the group I, it was 4.78 ± 0.16 mcmol/l and 2.15 ± 0.06 mcmol/l, respectively, ($P < 0.01$). At the same time, in children of this group copper index tended to decrease, and iron, zinc and sodium – to increase ($P > 0.05$).

It is known that zinc is the main component that regulates the activity of immune system; it is the factor of nonspecific immune protection that is required for the maturation of specific immune cells and cytokine production. Reducing its number in children with RVI may indirectly constitute the immune system dysfunction and organism resistance impairment. Since copper is a part of oxidative enzymes, and the processes of free radical oxidation increase in acute phase of the disease, the need for these enzymes also increases. All these facts may contribute to copper release from the depot and its active participation in metabolic processes. According to scientific references, iron exchange in the body has a close relationship with

Table 1. Dynamics of micro- and macroelements concentrations in blood serum of children with mono and mixed RVI, M \pm m

ME	Control group (n = 14)	I group (n = 43)	II group (n = 43)
	1	2	3
Copper, mcmol/l	12.36 ± 0.33	20.15 ± 0.34 $P_{1-2} < 0.001$	19.63 ± 0.36 $P_{1-3} < 0.001$ $P_{2-3} > 0.05$
Iron, mcmol/l	11.42 ± 0.48	6.45 ± 0.21 $P_{1-2} < 0.001$	7.13 ± 0.32 $P_{1-3} < 0.001$ $P_{2-3} > 0.05$
Zinc, mcmol/l	13.56 ± 0.37	6.15 ± 0.31 $P_{1-2} < 0.001$	6.56 ± 0.36 $P_{1-3} < 0.001$ $P_{2-3} > 0.05$
Magnesium, mcmol/l	0.97 ± 0.05	0.66 ± 0.03 $P_{1-2} < 0.001$	1.02 ± 0.05 $P_{1-3} < 0.001$ $P_{2-3} < 0.001$
Potassium, mcmol/l	5.12 ± 0.13	4.07 ± 0.15 $P_{1-2} < 0.001$	4.78 ± 0.16 $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} < 0.01$
Calcium, mcmol/l	2.76 ± 0.05	1.67 ± 0.05 $P_{1-2} < 0.001$	2.15 ± 0.06 $P_{1-3} < 0.001$ $P_{2-3} < 0.001$
Sodium, mcmol/l	152.43 ± 1.87	147.32 ± 1.62 $P_{1-2} < 0.05$	150.21 ± 1.85 $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$

P_{1-2} : difference between indexes of control group children and group I in acute phase;
 P_{1-3} : difference between indexes of control group children and group I in convalescence phase;
 P_{2-3} : difference between indexes of group I children in acute and convalescence phases.

the immunologic reactivity. Therefore, the reduction of iron in blood serum may possibly be due to its significant demand in the body for normalization of immunoreactivity impaired function in patients under investigation.

Thus, this study has shown a significant decrease in iron, magnesium, zinc, potassium, calcium, sodium, and copper increase in blood serum in early phase of the disease in children with rotavirus infection. After standard treatment only the indicators of magnesium, potassium and sodium reached the same indices of the control children group. The detected changes in the mineral status of patients with rotavirus infection suggest the need for treatment correction.

Conclusions

1. The acute phase of the disease in patients with rotavirus infection is characterized by micro- and macroelements imbalances in blood serum when compared with those of healthy children, which are determined by a significant decrease in iron, magnesium, zinc, potassium, calcium, sodium, and increase in copper.

2. After standard treatment only the indicators of magnesium, potassium and sodium reached the same indices of control children group.

Prospects of further scientific research. A promising study will be the correction of micro- and macroelements imbalances in patients with rotavirus infection. Correction possibly should be aimed at the metallo-drugs inclusion in complex treatment as well as medicines which improve absorption of the latter in the intestine.

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

Information about authors:

Smiyan O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Smiyan-Horbunova K. O., MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Loboda A. M., MD, PhD, DSc, Director of Medical Institute, Sumy State University, Ukraine.
 Popov S. V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Bynda T. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Vysotsky I. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and Biomolecular Engineering, Sumy State University, Ukraine.
 Sichnenko P. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Petrashenko V. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Man'ko Yu. A., MD, PhD, Assistant, Department of Pediatrics, Sumy State University, Ukraine.
 Kosarchuk V.V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Medical Support of Armed Forces, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
 Gordienko O. V., Assistant, Department of Morphology, Sumy State University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Сміян О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Сміян-Горбунова К. О., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Лобода А. М., д-р мед. наук, директор медичного інституту, Сумський державний університет, Україна.
 Попов С. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Бинда Т. П., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Висоцький І. Ю., д-р мед. наук, професор каф. біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії, Сумський державний університет, Україна.
 Січненко П. І., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Петрашенко В. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Манько Ю. А., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Сумський державний університет, Україна.
 Косарчук В. В., д-р мед. наук, професор каф. організації медичного забезпечення військ Збройних Сил, Українська військово-медична академія, м. Київ.
 Гордієнко О. В., асистент каф. морфології, Сумський державний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Смиян А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Смиян-Горбунова Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Лобода А. М., д-р мед. наук, директор мединститута, Сумский государственный университет, Украина.
 Попов С. В., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Бинда Т. П., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Высоцкий И. Ю., д-р мед. наук, проф. каф. биофизики, биохимии, фармакологии и биомолекулярной инженерии, Сумский государственный университет, Украина.
 Сичненко П. И., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Петрашенко В. А., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Манько Ю. А., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, Сумский государственный университет, Украина.
 Косарчук В. В., д-р мед. наук, профессор каф. организации медицинского обеспечения войск Вооруженных Сил, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев.

Гордієнко А. В., асистент каф. морфології, Сумський державний університет, Україна.

Надійшла до редакції / Received: 28.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 17.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.11.2017

References

- [1] Krawczyk, A., Lewis, M. G., Venkatesh, B. V., & Nair, S. N. (2016). Effect of Exclusive Breastfeeding on Rotavirus Infection among Children. *Indian J Pediatr*, 83(3), 220–225. doi: 10.1007/s12098-015-1854-8.
- [2] Dennehy, P. H. (2015). Rotavirus Infection A Disease of the Past? *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(4), 617–635. doi: 10.1016/j.idc.2015.07.002.
- [3] Parashar, U. D., Nelson, A., & Kang, G. (2013). Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ*, 347, f7204. doi: 10.1136/bmj.f7204.
- [4] Kotloff, K. L., Nataro, J. P., Blackwelder, W. C., Nasrin, D., Farag, T. H., Panchalingam, S., et al. (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*, 382(9888), 209–222. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
- [5] Ribas, M. de L., Tejero, Y., Cordero, Y., de Los Angeles León, M., Rodríguez, M., Perez-Lastre, J., et al. (2015). Detection of rotavirus and other enteropathogens in children hospitalized with acute gastroenteritis in Havana, Cuba. *Arch Virol*, 160(8), 1923–1930. doi: 10.1007/s00705-015-2458-3.
- [6] Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Steele, A. D., Duque, J., & Parashar, U. D. (2012). 2008 estimate of worldwide rotavirus associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 12(2), 136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5.
- [7] Yen, C., Tate, J., Patel, M., Cortese, M., Lopman, B., Fleming, J., et al. (2011). Rotavirus vaccine. Update of global impact and future priorities. *Human vaccines*, 7(12), 1282–1290. doi: 10.4161/hv.7.12.18321.
- [8] Dennehy, P. H., Cortese, M. M., Bégué, R. E., Jaeger, J. L., Roberts, N. E., Zhang, R., et al. (2006). A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. *Pediatr Infect Dis J*, 25, 1123–1131. doi: 10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b.
- [9] Lamberti, L. M., Walker, C. L. F., Chan, K. Y., Jian, W. Y., & Black, R. E. (2013). Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 5(11), 4715–4740. doi: 10.3390/nu5114715.
- [10] Carlson, D., Sehested, J., & Poulsen, H. D. (2006). Zinc reduces the electrophysiological responses in vitro to basolateral receptor mediated secretagogues in piglet small intestinal epithelium. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 144, 514–519. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.04.019.
- [11] Yakoob, M. Y., Theodoratou, E., Jabeen, A., Imdad, A., Eisele, T. P., Ferguson, J., et al. (2011). Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*, 11(3), 3–23. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S23.
- [12] Akgün, Ö., Songül, S. Y., Kadriye, Y., & Turgay, C. (2007). Serum zinc levels in children with acute gastroenteritis. *Pediatrics International*, 49(3), 314–317. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02371.x.
- [13] Karakonstantakis, T., Pappasotiropoulou, I., Sergounioti, A., Moraitis, P., Theodoridou, K., Afordakou, D., et al. (2012). Evaluation of zinc and selenium alterations in children with acute infections: Correlation with markers of inflammation. *Interventional Medicine and Applied Science*, 4(1), 15–20. doi: 10.1556/IMAS.4.2012.1.4.
- [14] Sunderman, F. W. Jr., Marzouk, A., Crisostomo, M. C., & Weatherby, D. R. (1985). Electrothermal atomic absorption spectrophotometry of nickel in tissue homogenates. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 15(4), 299–307.
- [15] Brzozowska, B., & Zawadzka, T. (1981). Atomic absorption spectrophotometry method for determination of Lead, Cadmium, Zinc and Copper in various vegetable products. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 32(1), 9–15.

Analysis of changes in biochemical parameters of oral liquid under the influence of lecithin-calcium complex in young patients with multiple caries

O. S. Volkova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Given the high prevalence of dental caries, it is important to find new means and methods of prevention. At present preparations of natural origin, such as lecithin and calcium citrate, are widely used.

The aim was to study the lecithin-calcium complex effect on the oral fluid biochemical parameters of individuals with multiple dental caries.

Materials and methods. 85 KhNMU Dental Faculty students-volunteers were examined. Groups of participants were formed depending on the dental caries intensity level index value for the oral fluid biochemical parameters determination (degree of oral dysbiosis, antioxidant-prooxidant index) in patients before and after the start of the lecithin-calcium complex treatment course.

Results. In persons with multiple dental caries the degree of dysbiosis is 3 times higher than normal, the concentration of calcium decreases by 1.5 times and the antioxidant-prooxidant index reduces by 2 times. After lecithin-calcium complex treatment course the dysbiosis degree decreases almost by 8 times, the concentration of calcium and API return to normal. This indicates the ability of the lecithin-calcium complex to regulate the oral cavity microbiocenosis and restore antioxidant-prooxidant indices.

Conclusions. In patients with multiple dental caries the phenomena of the oral cavity dysbiosis, a decrease in the protective antioxidant system level and a decrease in the oral fluid calcium concentration are observed. The lecithin-calcium complex intake during the month completely eliminated the phenomenon of dysbiosis in the oral cavity, increased the antioxidant-prooxidant system level and the oral fluid calcium concentration to normal.

Key words:

caries, lecithin, calcium citrate, dysbiosis, antioxidant-prooxidant index.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 375–378

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130474

E-mail:
dr.volkova.olha@gmail.com

Аналіз змін біохімічних параметрів ротової рідини під впливом лецитин-кальцієвого комплексу в молоді з множинним карієсом

O. С. Волкова

З огляду на високу поширеність карієсу зубів, актуальним є пошук нових засобів і методів профілактики. Нині поширені препарати природного походження, як-от лецитин і цитрат кальцію.

Мета роботи – вивчення впливу лецитин-кальцієвого комплексу на біохімічні показники ротової рідини осіб із множинним карієсом зубів.

Матеріали та методи. Обстежили 85 студентів-добровольців, які навчаються на стоматологічному факультеті ХНМУ. Групи учасників сформовані залежно від величини індексу рівня інтенсивності карієсу зубів для визначення біохімічних показників ротової рідини (ступеня дисбіозу порожнини рота, антиоксидантно-прооксидантного індексу) у пацієнтів до та після курсу лецитин-кальцієвого комплексу.

Результати. В осіб із множинним карієсом зубів ступінь дисбіозу втричі перевищує норму, концентрація кальцію знижується в 1,5 раза, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) – удвічі. Після приймання курсу лецитин-кальцієвого комплексу ступінь дисбіозу знижується майже у 8 разів, концентрація кальцію та АПІ поверталися до норми. Це свідчить про здатність лецитин-кальцієвого комплексу регулювати мікробіоценоз порожнини рота й відновлювати антиоксидантно-прооксидантні показники.

Висновки. У пацієнтів із множинним карієсом зубів спостерігають явища дисбіозу порожнини рота, зниження рівня захисної антиоксидантної системи та зниження концентрації кальцію в ротовій рідині. Приймання протягом місяця лецитин-кальцієвого комплексу усунуло явище дисбіозу в ротовій порожнині, підвищило до норми рівень антиоксидантно-прооксидантної системи та концентрацію кальцію в ротовій рідині.

Ключові слова:

карієс, лецитин, цитрат кальцію, дисбіоз, антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 375–378

Анализ изменений биохимических параметров ротовой жидкости под влиянием лецитин-кальциевого комплекса у молодежи с множественным кариесом

O. С. Волкова

Учитывая высокую распространенность кариеса зубов, актуальным является поиск новых средств и методов профилактики. Широкое распространение в настоящее время нашли препараты природного происхождения, такие как лецитин и цитрат кальция.

Цель работы – изучение влияния лецитин-кальциевого комплекса на биохимические показатели ротовой жидкости лиц с множественным кариесом зубов.

Материалы и методы. Обследованы 85 студентов-добровольцев, обучающихся на стоматологическом факультете ХНМУ. Группы участников были сформированы в зависимости от величины индекса уровня интенсивности кариеса зубов для

Ключевые слова:

кариес, лецитин, цитрат кальция, дисбиоз, антиоксидантно-прооксидантний индекс.

Запорозький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 375–378

определения биохимических показателей ротовой жидкости (степени дисбиоза полости рта, антиоксидантно-прооксидантного индекса) у пациентов до и после приема курса лецитин-кальциевого комплекса.

Результаты. У лиц с множественным кариесом зубов степень дисбиоза в 3 раза превышает норму, снижаются концентрация кальция в 1,5 раза, антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) – в 2 раза. После приема курса лецитин-кальциевого комплекса степень дисбиоза снижается почти в 8 раз, концентрации кальция и АПИ возвращались к норме. Это свидетельствует о способности лецитин-кальциевого комплекса регулировать микробиоценоз полости рта и восстанавливать антиоксидантно-прооксидантные показатели.

Выводы. У больных с множественным кариесом зубов отмечают явления дисбиоза полости рта, снижение уровня защитной антиоксидантной системы и снижение концентрации кальция в ротовой жидкости. Прием в течение месяца лецитин-кальциевого комплекса полностью устранил явления дисбиоза в ротовой полости, повысил до нормы уровень антиоксидантно-прооксидантной системы и концентрацию кальция в ротовой жидкости.

The purpose of this work was to study the effect of calcium citrate containing complex and as a source of phosphorus – lecithin on the oral fluid biochemical indicators in persons with multiple dental caries.

The choice of biochemical parameters of the oral fluid was due to the fact that the condition of latter largely determines the carious lesion pathogenesis [1–5]. Among the selected biochemical parameters were inflammation markers (MDA, TPA), a member of the remineralization system – calcium, one of the antioxidant system factors – enzyme catalase, and finally, enzymatic indicators of oral microbiocenosis state – urease and lysozyme.

Materials and methods

85 Kharkiv National Medical University 2, 3 and 5 courses Dental Faculty students-volunteers were examined. A survey of volunteer students in the clinic was conducted

under standard conditions of the dental office by questioning and objective clinical oral cavity assessment with the use of diagnostic dental instruments. The condition of the oral cavity was examined according to the method proposed by WHO. When collecting anamnesis, attention was focused on harmful habits related to dental health, including the frequency of carbohydrate-containing foods consumption, irregular oral hygiene and low level of motivation for dental pathology. Patients underwent initial clinical examination and oral cavity sanitation with subsequent dynamic observation (after 6 and 12 months).

The analysis of the clinical examination results made it possible to form three groups of participants depending on the level of dental caries intensity (LCI) index value, which was performed using the index of carious tooth decay intensity – CFE index (C means the number of carious teeth, F – the number of sealed teeth, E -the number of removed or to be removed teeth), with division by patient’s age and interpretation according to Leus P. A. recommendations. For the adult population LCI <0.15 – low and LCI from 0.15 to 0.30 – average; LCI from 0.31 to 0.60 – high and LCI >0.60 indicates a very high level of caries intensity.

The control group consisted of 12 apparently healthy patients, without severe dental and somatic pathology, with LCI from 0 to 0.30. Criteria for patients with caries selection, based on objective clinical examination data, were the presence of a high and very high level of tooth decay (0.31 to 0.60 and above 0.60). Basic group included 52 patients in initial state and 21 patients in one month of lecithin-calcium complex treatment.

Patients of the study groups received a scheme of complex hygienic and preventive measures, which included the observance of rational and balanced diet, the rules of oral hygiene and hygiene control every two months during the year of observation. For individual oral hygiene throughout the year, Colgate toothpaste, “Triple Action with Fluoride” with an active fluoride concentration of 1450 ppm F (1.1 %) twice a day, a toothbrush with a high cleaning index, dental floss, “Colgate Plax” softener complex action “Tender mint” containing sodium fluoride (0.025 %), which was applied twice a day after tooth brushing within a month twice a year.

Additionally, from the first day of the examination patients of the basic group received a tableted lecithin-calcium complex “Lecithin-2”, manufactured by the NPA “Odesa Biotechnology” (TU U 15.8-13903778-82-2000) [3]. The composition of the drug includes: sunflower lecithin and calcium citrate in a ratio of 1:1. Patients took daily dose of 600 mg of lecithin-calcium complex three times a day for half an hour before eating 1 tablet until complete resorption

Table 1. Biochemical indicators of oral fluid in patients with tooth decay before and after the lecithin-calcium complex treatment

Indicators, units	Control group (n = 12)	Basic group:	
		Initial state (n = 52)	In 1 month (n = 21)
MDA, mk-mole/l	0.25 ± 0.01	0.23 ± 0.01 P > 0.05	0.20 ± 0.02 P > 0.05 P ₁ > 0.1
TPA, nkat/l	3.00 ± 0.21	4.05 ± 0.39 P < 0.05	2.91 ± 0.29 P > 0.8 P ₁ < 0.05
Catalase, mkat/l	0.305 ± 0.033	0.140 ± 0.01 P < 0.001	0.270 ± 0.053 P > 0.3 P ₁ < 0.05
Calcium, mmole/l	0.92 ± 0.04	0.68 ± 0.04 P < 0.001	0.88 ± 0.03 P > 0.7 P ₁ < 0.01

P: indicator of significant differences with the control group; P₁: indicator of significant differences with the basic group.

Table 2. Activity of urease and lysozyme in oral fluid of patients with tooth decay before and after the lecithin-calcium complex treatment

Enzyme activity	Control group (n = 12)	Basic group:	
		Initial state (n = 52)	In 1 month (n = 21)
Urease (U), mkat/l	0.104 ± 0.01	0.150 ± 0.03 P > 0.05	0.030±0.009 P < 0.05 P ₁ < 0.001
U _{relative}	1.0	1.44 ± 0.19	0.29 ± 0.08
Lysozyme (L), units/l	62 ± 3	30 ± 2 P < 0.001	50 ± 3 P < 0.05 P ₁ < 0.001
L _{relative}	1.0	0.48 ± 0.03	0.81 ± 0.06

P: indicator of significant differences with the control group; P₁: indicator of significant differences with the basic group.

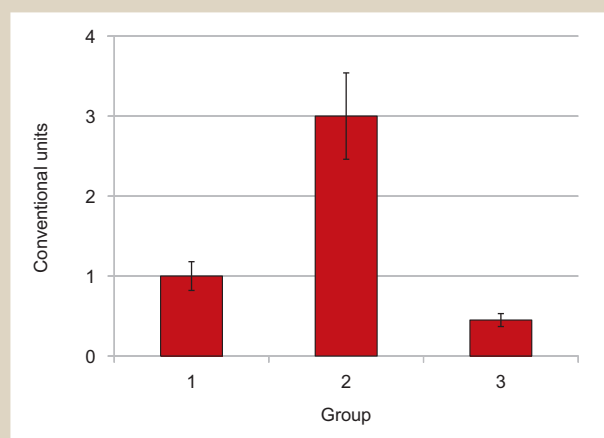


Fig. 1. Degree of the oral cavity dysbiosis.

Control group (1), patients with multiple caries (2), and patients after the lecithin-calcium complex treatment (3).

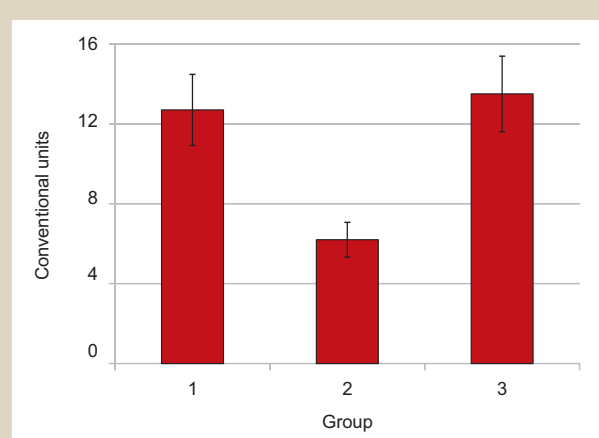


Fig. 2. Antioxidant-prooxidant index.

Control group (1), patients with multiple caries (2), and in patients after the lecithin-calcium complex treatment (3).

in the oral cavity. The course of prevention was carried out within one month twice a year.

In patients on the first day of the examination, and then a month later, unstimulated saliva (morning on an empty stomach) was collected in accordance with the recommendations [6].

After the oral liquid centrifugation (3000 rpm, 15 minutes, 0 ... +5 °C) the volume of saliva was measured, the supernatant was taken, the concentration of malonic dialdehyde (MDA) [7,8], total proteolytic activity (TPA) [9], catalase activity [10], urease [11,12] and lysozyme [13], as well as the concentration of calcium [14], were determined.

To compare the indices, the oral liquid was as practically healthy, without pronounced dental and somatic pathology.

The relative activities of urease and lysozyme ratio was used to calculate the degree of the oral cavity dysbiosis according to the enzymatic method of A. Levitsky [15], and the antioxidant-prooxidant index (API) was calculated as the ratio of catalase activity and MDA concentration [7].

Statistical processing of data was carried out using the licensed package of programs Biostatistics v.4.03 and Statistica v.5.0, the obtained results reliability was assessed by the Student's t-test, with a critical significance level $P \leq 0.05$.

Results and discussion

Table 1 presents the results of oral fluid biochemical parameters determination in patients before and after 1 month of the lecithin-calcium complex intake, as well as in healthy people. As it can be seen from these data, only two markers of inflammation (MDA and TPA) increase significantly in persons with caries and also reliably return to normal after the lecithin-calcium complex treatment.

In patients with caries, the oral fluid calcium concentration is significantly 1.5 times reduced, but returns to normal after the course of treatment, which indicates the restoration of saliva remineralizing function.

In patients with tooth decay the catalase activity as one of antioxidant enzymes decreases by more than 2 times, and in a month of the lecithin-calcium complex intake this

figure almost returns to normal.

Table 2 presents the results of urease (reflecting the degree of microbial contamination) and lysozyme (the most important factor of nonspecific immunity) activity determination, and also their relative activities are calculated, which are necessary for the oral cavity dysbiosis degree determination.

As it can be seen from these data, the activity of urease in the oral fluid of patients is slightly higher than normal (however, $P > 0.05$), and after the lecithin-calcium complex treatment the activity of urease decreases by 5 times, which indicates a decrease in the oral cavity microbial contamination. On the contrary, the activity of lysozyme in the oral fluid of patients with caries is more than 2 times lower than in the norm, and after the lecithin-calcium complex intake significantly increases, although it does not return to normal.

The results of oral dysbiosis degree calculations regarding the relative activities of urease and lysozyme are shown in the *Fig. 1*, from which it can be seen that in persons with dental caries the degree of dysbiosis is 3 times higher than normal, and after a course of lecithin-calcium treatment it decreases almost by 8 times. This indicates the ability of the lecithin-calcium complex to regulate oral microbiocenosis, which certainly has a beneficial effect not only on the teeth condition, but also on other tissues of the oral cavity, and possibly on the whole organism state.

The change in the API index in patients with caries before and after the lecithin-calcium complex treatment is shown in the *Fig. 2*.

From these data it is clear that the index of API falls in patients by 2 times, and after treatment returns to normal. Since this index reflects the state of one of the body's defense systems, then, the lecithin-calcium complex in the form of the drug lecithin-calcium complex ensures the body's defense systems restoration.

Conclusions

1. In patients with multiple dental caries, the oral cavity dysbiosis, decrease in the protective antioxidant system level and decrease in the oral fluid calcium concentration are observed.

2. The lecithin-calcium complex intake during the month completely eliminated the oral cavity dysbiosis phenomenon, raised the level of the antioxidant-prooxidant system and the oral fluid calcium concentration to normal.

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

Information about author:

Volkova O. S., MD, PhD, Associate Professor, Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Волкова О. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Волкова О. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 06.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2017

References

- [1] Marchenko, N. S. (2013). Sostoyanie stomatologicheskogo zdorov'ya studentov medikov [The state of dental health of medical students]. *Endofile*, 3–4, 32. [in Russian].
- [2] Tarasova, N. V., Bril, E. A., Fedorova, T. V., Fedorov, V. A., & Galonskij, V. G. (2012). Rol' gigenicheskogo vospitaniya v sisteme pervichnoj profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanij [The role of hygienic education in the system of primary prevention of dental diseases]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*, 4(76), 6–11. [in Russian].
- [3] Volkova, O. S., & Volkov, S. N. (2009). Biokhimicheskie izmeneniya v syvorotke krovi krysa, sodержashchikh na kariesogennoj diete s dobavleniem fosfatidilkholina (lecitina), rastitel'nogo masla i preparata kal'ciya [The biochemical changes in blood serum of rats, kept to cariesgenic diet with phosphatidylcholine (lecithin), vegetable oil and calcium preparation]. *Visnyk stomatologii*, 1(66), 6–10. [in Russian].
- [4] Denisov, A. B. (2009). *Slyuna i slyunnye zhelezy [Saliva and salivary glands]*. Moscow: Izdatelstvo RAMN. [in Russian].
- [5] Novitskaya, I. K., & Tereshina, T. P. (2013). Rol' slyuny v obespechenii processov mineralizatsii zubov (obzor) [Saliva role in ensuring processes of the mineralization of teeth (review)]. *Innovatsii v stomatologii*, 2, 37–41. [in Russian].
- [6] Noskov, V. B. (2008). Slyuna v klinicheskoy laboratornoj diagnostike (obzor literatury) [Saliva in clinical laboratory diagnosis (a review of literature)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 6, 14–16. [in Russian].
- [7] Levitskij, A. P., Demjanenko, S. A., Pustovojt, P. I., Tokar, E. A., Anshukova, O. I., Goncharuk, S. V., & Skiba, V. Ja. (2011). Biokhimicheskiye markery vospaleniya i disbioza v slyune bol'nykh holecistitom [The biochemical markers of inflammation and disbiosis in saliva of patients with cholecystitis]. *Visnyk stomatologii*, 1(74), 21–23. [in Russian].
- [8] Stal'naya, I. D., & Garishvili, T. G. (1977). Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoj kisloty [Method of determination of malondialdehyde with tiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimii*. (P. 66–68). Moscow: Medicina. [in Russian].
- [9] Levickij, A. P., Konovec, V. M., L'vov, I. F., Barabash, R. D., & Volodkina, V. V. (1973). Kallikreiny i nespecificheskie proteazy v slyune bol'nykh yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Kallikreins and nonspecific proteases in the saliva of patients with ulcerous stomach and duodenal ulcers]. *Voprosy medicinskoj khimii*, 19(6), 633–638. [in Russian].
- [10] Girin, S. V. (1999). Modifikatsiya metoda opredeleniya aktivnosti katalazy v biologicheskikh substratakh [Modification of the method for determining the activity of catalase in biological substrates]. *Laboratornaya diagnostika*, 4, 45–46. [in Russian].
- [11] Kaskova, L. F., & Marchenko, K. V. (2012). Zmina rivniya aktyvnosti lizotsymu ta ureazy rotovoi ridyny v ditei u protsesi profilaktychnykh zakhodiv [Changing the level of activity of lysozyme and urease of oral

- liquid in children in the process of preventive measures]. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*, 2, 97–99. [in Ukrainian].
- [12] Gavrikova, L. M., & Segen', I. T. (1996). Ureaznaya aktivnost' rotovoj zhidkosti u bol'nykh s ostroj odontogennoj infekciej chelyustno-litsevoj oblasti [Urease activity of the oral liquid in patients with acute odontogenic infection of the maxillofacial area]. *Stomatologiya*, 75, 49–50. [in Russian].
- [13] Kaskova, L. F., Pavlenkova, O. S. (2015). Pokazateli lizocima i ureazy rotovoj zhidkosti detej, chasto boleyushchikh ORVI [Indicators of lysozyme and urease of oral fluid in children who are often ill with ARVI]. *Molodoj uchenyj*, 16 (96), 71–73. [in Russian].
- [14] Levickij, A. P., Den'ga, O. V., Makarenko, O. A., et al. (2010). *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity]*. Odessa. [in Russian].
- [15] Levickij, A. P., Makarenko, O. A., Selivanskaya, I. A., Rossakhanova, L. N., Den'ga, O. V., Pochtar, V. N., et al. (2007). *Fermentativnyj metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics]*. Kyiv: GFC. [in Russian].

Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей

Т. В. Стоєва¹, О. В. Джагіашвілі¹, С. В. Прохорова¹, В. А. Гудзь², О. Ю. Ємельянова³

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Одеса, Україна, ³Міська дитяча лікарня імені академіка Б. Я. Резніка, м. Одеса, Україна

Мета роботи – визначити особливості перебігу колаген-асоційованої синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей.

Матеріали та методи. Обстежили 63 дитини з функціональними розладами органів травлення віком від 2,5 до 16,0 років. Залежно від провідних клінічних проявів виділили дві клінічні групи хворих: діти з синдромом подразненого кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пацієнтів; діти з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) – 24 (38,1 %) особи. У всіх дітей крім загальноклінічного обстеження оцінили окремі фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини (ДСТ) за допомогою діагностичних критеріїв Л. М. Аббакумової, а також визначили поліморфізм гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1) rs1800255 2092G>A методом ПЛР-ПДРФ (поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

Результати. У 84,13 % (95 % ДІ 74,93–93,33) обстежених встановили синтропну патологію органів травлення. Виявили статистично вірогідний зв'язок між частотою аномалій розвитку жовчного міхура ($\chi^2 = 8,75$; $p = 0,003$), порушенням екзокринної функції підшлункової залози ($\chi^2 = 8,97$; $p = 0,003$), наявністю метаболічних порушень у вигляді вторинного ацетонемічного синдрому ($\chi^2 = 8,5$; $p = 0,001$) та ФРБТ. За ступенем тяжкості ДСТ у дітей дошкільного віку переважали легкі та помірні прояви (ВШ = 4,27 (95 % ДІ 1,32–13,82; $p = 0,025$)), в дітей старшої вікової групи – виразні прояви дисплазії (ВШ = 0,23 (95 % ДІ 0,07–0,76; $p = 0,025$)). За результатами молекулярно-генетичного обстеження гетерозиготний варіант (G/A) поліморфізму COL3A1 rs1800255 встановили у більшості дітей (47,62 % (95 % ДІ 35,04–60,20)) з вірогідним переважанням пацієнтів групи ФРБТ ($p = 0,008$), що асоціювалося з широким діапазоном супутньої патології ($p = 0,002$) та виразними диспластичними проявами ($p = 0,034$).

Висновки. У результаті дослідження встановили значну поширеність синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей, яку вірогідно частіше реєстрували в пацієнтів старшого віку з ФРБТ, а також вона асоціювалась із виразними фенотиповими проявами дисплазії та генетичним поліморфізмом COL3A1 rs1800255 з генотипом GA в обстежених.

Ключові слова:

діти, функціональні розлади органів травлення, сполучної тканини хвороби, колаген III типу (COL3A1), синтропна патологія.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 379–383

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.3.130520

E-mail:

olga.vd0388@gmail.com

Колаген-ассоциированная синтропия при функциональных расстройствах пищеварительной системы у детей

Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, С. В. Прохорова, В. А. Гудзь, А. Ю. Емельянова

Цель работы – определить особенности течения коллаген-ассоциированной синтропной патологии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей.

Материалы и методы. Обследовали 63 ребенка с функциональными расстройствами органов пищеварения в возрасте от 2,5 до 16,0 лет. В зависимости от ведущих клинических проявлений выделили две клинические группы больных: дети с синдромом раздраженного кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пациентов; дети с функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ) – 24 (38,1 %) больных. Всем детям кроме общеклинического обследования проводили оценку отдельных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с помощью диагностических критериев Л. Н. Аббакумовой, а также определение полиморфизма гена коллагена III типа альфа 1 (COL3A1) rs1800255 2092G>A методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Результаты. У 84,13 % (95 % ДИ 74,93–93,33) обследованных установлена синтропная патология органов пищеварения. Отмечена статистически достоверная связь между частотой аномалий развития желчного пузыря ($\chi^2 = 8,75$; $p = 0,003$), нарушением экзокринной функции поджелудочной железы ($\chi^2 = 8,97$; $p = 0,003$), наличием метаболитических нарушений в виде вторичного ацетонемического синдрома ($\chi^2 = 8,5$; $p = 0,001$) и ФРБТ. По степени тяжести ДСТ у детей дошкольного возраста преобладали легкие и умеренные проявления (ОШ = 4,27 (95 % ДИ 1,32–13,82; $p = 0,025$)), у детей старшей возрастной группы – выраженные проявления дисплазии (ОШ = 0,23 (95 % ДИ 0,07–0,76; $p = 0,025$)). По результатам молекулярно-генетического обследования гетерозиготный вариант (G/A) полиморфизма COL3A1 rs1800255 установлен у большинства детей (47,62 % (95% ДИ 35,04–60,20)) с достоверным преобладанием пациентов группы ФРБТ ($p = 0,008$), который ассоциировался с широким диапазоном сопутствующей патологии ($p = 0,002$) и выраженными диспластическими проявлениями ($p = 0,034$).

Выводы. В результате исследования установлена широкая распространенность синтропной патологии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей, которую достоверно чаще регистрировали у пациентов старшего возраста с ФРБТ, а также она ассоциировалась с выраженными фенотипическими проявлениями дисплазии и генетическим полиморфизмом COL3A1 rs1800255 с наличием генотипа GA у обследованных.

Ключевые слова:

дети, функциональные расстройства органов пищеварения, соединительной ткани болезни, колаген III типа (COL3A1), синтропная патология.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 379–383

Collagen-associated syntropy in children with functional disorders of the digestive system

T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, S. V. Prokhorova, V. A. Gudzy, O. Yu. Yemelyanova

Objective. The aim of this study was to determine the features of collagen-associated syntropic pathology in children with functional gastrointestinal disorders.

Key words:

children, gastrointestinal diseases, connective tissue disease, type III collagen (COL3A1), syntropic pathology.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 379–383

Materials and methods. 63 children with functional gastrointestinal disorders aged 2.5 to 16 years were examined. Two clinical groups of patients depending on the leading clinical manifestations were identified: children with irritable bowel syndrome – 39 patients (61.9 %) and children with functional disorders of the biliary tract – 24 (38.1 %) of patients. All children, except for the general clinical examination, were evaluated for individual phenotypic signs of connective tissue dysplasia using diagnostic criteria for the severity of connective tissue dysplasia by L. N. Abbakumova, and collagen type III alpha 1 polymorphism (rs1800255 2092G>A) by PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) method was determined.

Results. Digestive system syntropic pathology was defined in 84.13 % (95 % CI 74.93 – 93.33) of the examined patients. A statistically significant association was found between the frequency of gallbladder anomalies ($\chi^2 = 8.75$; $P = 0.003$), pancreas exocrine function violation ($\chi^2 = 8.97$, $P = 0.003$), metabolic disturbances presence in the form of secondary acetonemic syndrome ($\chi^2 = 8.5$; $P = 0.001$) and functional disorders of the biliary tract. The severity of connective tissue dysplasia in preschool children was characterized by mild and moderate manifestations (OR = 4.27 (95 % CI 1.32 – 13.82; $P = 0.025$)), there were severe manifestations of dysplasia in the older children group (OR = 0.23 (95 % CI 0.07 – 0.76, $P = 0.025$)). By the results of molecular-genetic test the most of children – 47.62 % (95 % CI 35.04 – 60.2) were genotyped for heterozygous rs1800255, COL3A1 G/A polymorphism, with significant prevalence of patients with the biliary tract functional disorders group ($P = 0.008$), which associated with wide range of accompanying pathology ($P = 0.002$) and severe dysplastic signs ($P = 0.034$).

Conclusions. The wide prevalence of the syntropic pathology in children with functional gastrointestinal disorders has been determined. Genetic polymorphism with predominance of the G/A genotype has been revealed. The statistically significant correlation of the G/A genotype with severe phenotypic signs of connective tissue dysplasia has been shown. The association of genetic polymorphism with age and functional disorders of the biliary tract has been established.

Висока поширеність коморбідних станів, що характеризуються залученням у патологічний процес кількох органів і систем, потребує вивчення безлічі поєднаних патогенетичних механізмів, зокрема патоморфологічного зв'язку захворювань зі сполучнотканинною дисплазією та дисфункцією колагену. Поряд із коморбідністю розрізняють також поняття синтропії, коли відбувається розвиток двох чи більше захворювань, що мають спільні етіологічні та/або патогенетичні механізми [2].

Сьогодні активно вивчають роль поліморфізмів генів колагену в розвитку різних патологічних станів. Доведений зв'язок між генетичним поліморфізмом гена колагену типу 4 альфа 3 (COL4A3, rs55703767) і розвитком діабету 2 типу [12]. Показаний суттєвий зв'язок між поліморфізмом COL1A2 rs42524 і ризиком розвитку внутрішньочерепної аневризми [13]. Є також дані про схильність до пролапсу органів малого таза в жінок зі встановленим поліморфізмом COL3A1 rs1800255 генотипу AA [14].

Дослідження останніх років сприяли розширенню наукових уявлень про роль дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у розвитку численних патологій. На думку багатьох дослідників, ДСТ не лише спричинюють структурні anomalies внутрішніх органів, але й викликають порушення їхньої моторики та зміни функціональних можливостей, що разом з особливостями кровопостачання призводить до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [1,6,7].

Особливе місце ДСТ посідає при патології травної системи [3,5,8,10]. Закордонні автори зробили висновок щодо високої кореляції гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з мутаціями гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1). Вважають, що порушення міцності структур стравоходу та уповільнене загоєння ерозій на його поверхні можуть бути спричинені змінами в геномі [11].

ДСТ залишаються недостатньо вивченою проблемою, що зумовлено їхньою клінічною гетерогенністю, відсутністю уніфікованої термінології, загальноприйнятих критеріїв діагностики та оцінювання ступеня тяжкості [6]. Доведено модифікуючий і зазвичай негативний вплив цієї патології на перебіг, прогноз і лікування захворювань травної системи [3,5,8], втім роботи в цьому напрямі поодинокі. Бракує даних щодо перебігу синтропних за-

хворювань органів травлення та механізмів їх розвитку в умовах ДСТ.

Мета роботи

Визначити особливості перебігу колаген-асоційованої синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі Міської дитячої лікарні імені академіка Б. Я. Резніка (м. Одеса).

Під наглядом перебували 63 дитини віком від 2,5 до 16,0 років, серед них – 36 дівчаток, 27 хлопчиків. Середній вік становив $8,9 \pm 4,5$ року. Критерії включення: вік дітей від 1 до 18 років та діагностовані функціональні розлади органів травлення. Критерії виключення: вік дитини менше ніж 1 рік, наявність симптомів органічного ураження травної системи (симптоми «червоних прапорців»), вроджені чи набуті імунодефіцитні стани.

Поряд із загальноклінічним обстеженням в усіх дітей оцінювали окремі фенотипові ознаки ДСТ за допомогою критеріїв діагностики ступеня важкості ДСТ Л. М. Аббакумової та співавт. (2006). Ступінь виразності ДСТ у кожного хворого оцінювали за сумою балів. Згідно з цими критеріями, при першому ступені важкості ДСТ сума балів не перевищує 12, при помірному – не більше ніж 23 бали, при вираженому ступені – 24 бали та більше.

Обстеження включало молекулярно-генетичний аналіз з визначенням поліморфізму гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1) rs1800255 у клітинах букального епітелію. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen). Поліморфізм COL3A1 rs1800255 2092G>A оцінювали методом ПЛР-ПДРФ (вид полімеразної ланцюгової реакції – поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів). Генотипування поліморфізму COL3A1 у нуклеотидній позиції 2092 виконали з використанням праймерів: прямий F GCC CCA GGA CTT AGA GGT G і зворотний R CCT TGC AGA CCA GGA GT (3AT «Синтол», РФ).

Статистично результати опрацювали з використан-

ням ліцензійних програмних засобів Microsoft Excel XP. Розраховували показники: середнє арифметичне значення, стандартна помилка середнього арифметичного, помилка репрезентативності відносної величини, критерій χ^2 Пірсона, поправка Йетса, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ). Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$, високо вірогідними – при $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Результати та їх обговорення

Протягом обстеження встановили певні вікові особливості. Найменшу кількість хворих зареєстровано в молодшій віковій групі – 12,7 % (табл. 1). В усіх наступних вікових періодах відзначено збільшення кількості хворих, максимально – у старшій групі, майже втричі перевищуючи молодшу. Така тенденція, вочевидь, пов'язана з впливом низки чинників у дітей старшого віку: погіршеності харчування, надмірні психофізичні навантаження, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички тощо.

Як видно з таблиці 1, суттєвих відмінностей за статтю серед обстежених дітей не визначили, однак дівчаток було дещо більше 57,14 %, ніж хлопчиків 42,86 %; $p > 0,05$.

Для підтвердження ролі дисплазії сполучної тканини, зокрема поліморфізму гена колагену в розвитку функціональних розладів із боку органів травлення здійснили молекулярно-генетичне обстеження пацієнтів із визначенням носійства COL3A1 rs1800255 2092G>A. У 26 (41,27 %) дітей виявили G/G варіант генотипу, у 30 (47,62 %) – гетерозиготний (G/A), у 7 пацієнтів (11,11 %) – мутантний варіант (A/A – поліморфізм у гомозиготному стані).

Протягом клінічного обстеження дітей із функціональними розладами травної системи у 84,13 % пацієнтів встановили синдронопну патологію органів травлення. Враховуючи провідні клінічні прояви, пацієнтів поділили на 2 клінічні групи: діти з синдромом подразненого кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пацієнтів; діти з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) – 24 (38,1 %) хворих. За Римськими критеріями IV у дітей із групи СПК переважав варіант СПК із закрепом (76,92 %), варіант СПК із діареєю діагностували у 23,08 % пацієнтів.

У дітей із СПК зафіксували таку синдронопну патологію: функціональна диспепсія – 17,95 %, порушення екзокринної функції підшлункової залози – 28,21 %, аномалії розвитку жовчного міхура (перегин, перетяжка) – 41,03 %. Необхідно відзначити наявність у 28,21 % обстежених супутніх алергічних захворювань (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит), а також у 41,27 % алергічних реакцій на харчові продукти та лікарські засоби у вигляді кропив'янки та набряку Квінке. Малі аномалії розвитку серця (аномальна хорда лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана) встановили в 15,38 % хворих, хронічний тонзиліт – у 17,95 %, нейроциркуляторну дистонію – в 5,13 %. В однієї пацієнтки діагностували дисменорею, аномалію розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки.

У дітей клінічної групи з діагностованими ФРБТ за результатами протоколів динамічного ультразвукового

Таблиця 1. Поділ обстежених дітей за статтю та віком

Віковий період	Хлопчики		Дівчата		Кількість пацієнтів	
	n	%	n	%	n	(P ± m _p) %
Переддошкільний період (від 1 до 3 років)	3	4,76	5	7,94	8	12,70 ± 4,20
Дошкільний період (з 3 до 7 років)	6	9,52	7	11,11	13	20,63 ± 5,10
Молодший шкільний період (з 7 до 11 років)	8	12,7	11	17,46	19	30,16 ± 5,78
Старший шкільний період (з 11 до 17 років)	10	15,87	13	20,63	23	36,51 ± 6,07
Загалом	27	42,86	36	57,14	63	100

дослідження біліарної системи (визначення евакуаторної функції жовчного міхура та тону сфінктера Одді) встановили такі варіанти функціональних розладів: гіпокінезія жовчного міхура – у 83,33 % хворих, гіперкінезія – у 16,67 %; варіант гіпотонії сфінктера Одді діагностували у 37,5 %, підвищений тонус сфінктера Одді – у 20,83 %, збережений тонус – у 41,67 % обстежених.

Супутні патології в дітей із ФРБТ: аномалії розвитку жовчного міхура – 87,5 %, функціональні розлади екзокринної функції підшлункової залози – 66,67 %, вторинний ацетонемічний синдром – 45,83 %, нейроциркуляторна дистонія – 25,00 %, алергічні захворювання (алергічний риніт) – 25,00 %, малі аномалії розвитку серця (атипова хорда лівого шлуночка) – 20,83 %, хронічний субкомпенсований тонзиліт – 12,50 %, нестабільність шийного відділу хребта зареєстрували в 1 хворої.

Як видно з таблиці 1, зв'язок між частотою аномалій розвитку жовчного міхура та ФРБТ статистично значущий порівняно з дітьми з СПК ($\chi^2 = 8,75$; $p = 0,003$). Наявність аномалій розвитку біліарного тракту, як відомо, є одним із проявів ДСТ та неминуче призводить до порушення моторики жовчовивідних шляхів. Порушення екзокринної функції підшлункової залози – вторинна недостатність – також превалювала в цій групі дітей ($\chi^2 = 8,97$; $p = 0,003$), що підтверджує тісний функціональний взаємозв'язок біліарного тракту та підшлункової залози й збігається з даними інших авторів, зокрема Н. І. Урсової [4].

Встановили статистично вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 8,5$; $p = 0,001$) ФРБТ із наявністю метаболічних порушень у вигляді вторинного ацетонемічного синдрому, який у пацієнтів цієї групи був переважно виликаний порушеннями дієти (надмірне вживання жирної їжі, переїдання). Відзначимо, що в дітей із групи ФРБТ частіше спостерігали прояви нейроциркуляторної дистонії ($\chi^2 = 3,65$; $p = 0,021$). У групі дітей із СПК у 7 пацієнтів встановили функціональну диспепсію. Дані, що отримали, збігаються з результатами інших дослідників, зокрема О. М. Скворцової [9], яка вважає, що ці захворювання доволі часто поєднуються, оскільки мають спільні патогенетичні механізми, котрі пов'язані з порушенням рухової функції шлунково-кишкового тракту та вісцеральною гіперчутливістю.

Широкий спектр супутньої патології, ймовірно, відбиває ступінь диспластичних зсувів. Під час об'єктивного обстеження клінічно значущі прояви ДСТ (2, 3 ступені важкості) виявили у 84,13 % пацієнтів. Аналіз результатів показав: важкість проявів ДСТ відрізнялася залежно від віку хворих. У дітей дошкільного віку ($n = 21$) переважали легкі та помірні прояви ДСТ ($n = 16$) (ВШ = 4,27 (95 % ДІ 1,32–13,82; $p = 0,025$)). Пацієнтів із виразними проявами дисплазії ($n = 24$) було вірогідно більше (ВШ = 0,23 (95 %

Таблиця 2. Порівняльна характеристика супутньої патології у клінічних групах

Супутня патологія	Діти з СПК (n = 39)		Діти з ФРБТ (n = 24)		p
	n	(P ± m _p) %	n	(P ± m _p) %	
Аномалії розвитку жовчного міхура (перегин, перетяжка)	16	41,03 ± 7,88	21	87,50 ± 6,75	0,001
Наявність порушень ендокринної функції підшлункової залози	11	28,21 ± 7,21	16	66,67 ± 9,62	0,003
Вторинний ацетонемічний синдром	4	10,26 ± 4,86	11	45,83 ± 10,17	0,001
Бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит	11	28,21 ± 7,21	6	25,00 ± 8,84	0,781
Хронічний тонзиліт	7	17,95 ± 6,15	3	12,50 ± 6,75	0,565
Малі аномалії розвитку серця	6	15,38 ± 5,78	5	20,83 ± 8,29	0,580
Нейроциркуляторна дистонія	2	5,13 ± 3,53	6	25,00 ± 8,84	0,021
Функціональна диспепсія	7	17,95 ± 6,15	0	0	>0,05
Дисменорея, аномалія розвитку статевої системи – подвоєння матки	1	2,56	0	0	>0,05
Нестабільність шийного відділу хребта	0		1	4,17	>0,05

Таблиця 3. Частота фенотипових ознак ДСТ в обстежених

Фенотипічні ознаки	СПК		ФРБТ		p
	n	(P ± m _p) %	n	(P ± m _p) %	
Астенічна статура	31	79,49 ± 6,47	16	66,67 ± 9,62	0,256
Зубощелепні аномалії	24	61,54 ± 7,79	13	54,17 ± 10,17	0,564
Прирослі вушні мочки	21	53,85 ± 7,98	8	33,33 ± 9,62	0,113
Блідість шкіри	18	46,15 ± 7,98	16	66,67 ± 9,62	0,113
Підвищена розтяжність шкіри	5	12,82 ± 5,35	11	45,83 ± 10,17	0,003
Виразний венозний малюнок шкіри	16	41,03 ± 7,88	3	12,50 ± 6,75	0,017
Наявність рубчиків на шкірі	3	7,69 ± 4,27	8	33,33 ± 9,62	0,009
Слабкість м'язів живота	4	10,26 ± 4,86	10	41,67 ± 10,06	0,004
Гіпермобільність суглобів	20	51,28 ± 8,00	17	70,83 ± 9,28	0,126
Сколіоз	11	28,21 ± 7,21	13	54,17 ± 10,17	0,039
Плоскостопість	12	30,77 ± 7,39	14	58,33 ± 10,06	0,031

Ді 0,07–0,76; p = 0,025)) у старшій віковій групі (n = 42). Вочевидь, це пояснюється прогресивністю перебігу ДСТ, яка характеризується незначною кількістю та виразністю фенотипових ознак при народженні, але з роками в період зростання організму, збільшення загальної маси сполучної тканини під впливом екзогенних факторів (нерациональне харчування, надмірні фізичні та психічні навантаження, несприятливі екологічні умови, інфекції) за відсутності профілактичних заходів можуть з'являтися нові ознаки та посилюватися вже наявні прояви.

Під час обстеження виявили відмінності за поширеністю окремих фенотипових ознак серед обстежених у клінічних групах (табл. 3).

Під час визначення фенотипових ознак у пацієнтів групи СПК найбільш значущими виявились астенічна статура – 79,49 %, зубощелепні аномалії – 61,54 %, порушення з боку опорно-рухового апарату (гіпермобільність суглобів) – 51,28 %, прирослі вушні мочки – 53,85 %, блідість шкіри – 46,15 %, виразний венозний малюнок шкіри – 41,03 %, що при порівнянні мав статистично вірогідні відмінності між клінічними групами (ВШ = 4,87 (95 % ДІ 1,24–19,12; $\chi^2 = 5,74$; p = 0,017)).

У пацієнтів клінічної групи ФРБТ вірогідно частіше виявляли такі фенотипові прояви ДСТ: підвищена розтяжність шкіри (ВШ = 0,17 (95 % ДІ 0,05–0,60; $\chi^2 = 8,55$; p = 0,003)), наявність рубчиків на шкірі (ВШ = 0,17 (95 % ДІ 0,04–0,71; $\chi^2 = 6,78$; p = 0,009)) і слабкість м'язів живота (ВШ = 0,16 (95 % ДІ 0,04–0,60; $\chi^2 = 8,48$; p = 0,004)). У пацієнтів із ФРБТ частіше спостерігали зміни з боку

кістково-суглобової системи: сколіоз (ВШ = 0,33 (95 % ДІ 0,11–0,96; $\chi^2 = 4,25$; p = 0,039)), плоскостопість (ВШ = 0,32 (95 % ДІ 0,11–0,92; $\chi^2 = 4,66$; p = 0,031)).

Порівняння результатів молекулярно-генетичного обстеження з клінічними показниками показало статистично значущі відмінності: кількість пацієнтів групи СПК із варіантом G/G генотипу (n = 22) була вірогідно більшою (ВШ = 6,47 (95 % ДІ 1,86–22,5; p = 0,004)) порівняно з дітьми групи ФРБТ (n = 4). Гетерозиготний варіант (G/A) переважав у пацієнтів групи ФРБТ – 66,67 % (n = 17), а у групі СПК встановлений у 13 (33,33 %) хворих (ВШ = 0,21 (95 % ДІ 0,07–0,62; p = 0,008)). A/A варіант генотипу дещо частіше визначали у хворих групи ФРБТ (n = 4) (ВШ = 0,42 (95 % ДІ 0,08–2,05; p = 0,491)).

Аналіз результатів показав вірогідний зв'язок між виявленим поліморфізмом (генотипом G/A) та низкою супутніх захворювань у дітей ($\chi^2 = 9,48$; p = 0,002): аномалії розвитку жовчного міхура – у 22 (75,86 %) пацієнтів, вторинна недостатність підшлункової залози – у 12 (41,38 %), вторинний ацетонемічний синдром – у 10 (34,48 %), алергічна патологія – у 9 (31,03 %), малі аномалії розвитку серця – у 6 (20,69 %), нейроциркуляторна дистонія – у 5 (17,24 %), функціональна диспепсія – у 3 (10,34 %). Важливо зазначити: в дітей групи ФРБТ із генотипом G/A виявили статистично значущий зв'язок зі ступенем тяжкості та виразністю фенотипових проявів ДСТ ($\chi^2 = 4,5$; p = 0,034)).

Отже, результати дали змогу визначити поширеність і спектр синдронової патології при функціональних розладах органів травлення в дітей на тлі диспластичних зсувів, якій притаманні певні вікові, фенотипові й генетичні особливості.

Висновки

1. У дітей із функціональними розладами травної системи встановили значну поширеність синдронової патології – 84,13 % (95 % ДІ 74,93–93,33); аномалії розвитку жовчного міхура (p = 0,003), розлади ендокринної функції підшлункової залози (p = 0,003) та метаболічні порушення (p = 0,001).

2. Виявили генетичний поліморфізм COL3A1 rs1800255 з переважанням генотипу G/A – 47,62 % (95 % ДІ 35,04–60,2), який вірогідно частіше (p = 0,008) визначали в дітей групи ФРБТ, він асоціювався з широким спектром супутніх захворювань (p = 0,002) та ступенем диспластичних змін (p = 0,034).

3. Визначили статистично вірогідний зв'язок між генотипом G/A та виразністю фенотипових проявів ДСТ (p = 0,034), серед них найбільш значущими виявились зміни з боку шкіри (p < 0,01), м'язів (p = 0,01), кістково-суглобової системи – сколіоз (p = 0,039), плоскостопість (p = 0,031).

Перспективи подальших досліджень. Результати комплексного обстеження з виявленими клінічними, молекулярно-генетичними особливостями синдронової патології при функціональних розладах органів травлення в дітей дадуть можливість розробити диференційовану лікувальну тактику, а надалі потребують дослідження інших варіантів поліморфізмів генів колагену для визначення їхньої ролі в розвитку цієї патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Стоєва Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.
Джагіашвілі О. В., аспірант каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.
Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.
Гудзь В. А., канд. мед. наук, головний лікар, Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Одеса, Україна.
Смельянова О. Ю., лікар-педіатр, Миська дитяча лікарня імені академіка Б. Я. Резніка, м. Одеса, Україна.

Сведения об авторах:

Стоева Т. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Джагиашвили О. В., аспирант каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Гудзь В. А., канд. мед. наук, главный врач, Областная детская клиническая больница, г. Одесса, Украина.
Смельянова О. Ю., врач-педиатр, Городская детская больница имени академика Б. Я. Резника, г. Одесса, Украина.

Information about authors:

Stoieva T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.
Dzhagiasvili O. V., MD, Postgraduate Student, Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.
Prokhorova S. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.
Gudz V. A., MD, PhD, Head Physician, Regional Children's Clinical Hospital, Odesa, Ukraine.
Yemelyanova O. Yu., MD, Pediatrician, City Children's Hospital No. 1 named after B. Y. Reznik, Odesa Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 24.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2017

Список літератури

- [1] Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков : учебное пособие / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко и др. – Благовещенск, 2010. – 101 с.
- [2] Белоусов Ю. В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей / Ю. В. Белоусов // *Здоровье ребенка*. – 2012. – №1(36). – С. 134–138.
- [3] Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Ю. С. Апенченко и др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №5. – С. 50–55.
- [4] Урсова Н. И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема / Н. И. Урсова // *Альманах клинической медицины*. – 2014. – №33. – С. 47–56.
- [5] Богомолова И. К. Хронические запоры у детей: причины, механизмы развития, клиника / И. К. Богомолова, В. Н. Перегудова, Ю. Г. Соловьева // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2015. – №3. – С. 121–129.
- [6] Лук'яненко Н. С. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку / Н. С. Лук'яненко, Н. А. Петрица, К. А. Кенс // *Здоровье ребенка*. – 2015. – №2. – С. 80–85.
- [7] Ошлянська О. А. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О. А. Ошлянська, В. М. Вовк // *Перинатология и педиатрия*. – 2017. – №1. – С. 115–120.
- [8] Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. С. Апенченко, Н. В. Басалаева, Л. В. Капустина, И. И. Иванова // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2014. – Т. 19. – №3. – С. 17–19.
- [9] Современные проблемы диагностики и лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта / Е. М. Скворцова, В. В. Скворцов, Т. А. Мухтаров и др. // *Медицинский совет*. – 2015. – №13. – С. 112–117.

- [10] Фенотипічний просторовий континуум дисплазії сполучної тканини у дітей з доліхосігмою / В. С. Коноплицький, В. В. Погорілий, О. О. Лук'янець, І. Г. Нестеренко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2016. – Т. 16. – Вип. 1(53). – С. 118–121.
- [11] Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood / H. Till, M. Thomson, J. E. Foker. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2017. – 1526 p.
- [12] Association of COL4A3 (rs55703767), MMP9 (rs17576) and TIMP1 (rs6609533) gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes / S. Saravani, D. Yari, R. Saravani, C. A. Ahmadabad // *Biomedical reports*. – 2017. – №6. – P. 329–334.
- [13] Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis / Qi Gan, Qianqian Liu, Xin Hu, Chao You // *Med Sci Monit*. – 2017. – №23. – P. 3240–3246.
- [14] Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review / R. M. Ward, D. R. Velez Edwards, T. Edwards, et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 211. – №4. – P. 326–335.

References

- [1] Babceva, A. F., Shanova, O. V., Bojchenko, T. E., Arutyunyan, K. A., & Romancova, E. B. (2010). *Displaziya soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov [Connective tissue dysplasia in children and adolescents]*. Blagoveschensk. [in Russian].
- [2] Belousov, Yu. V. (2012). Komorbidnost' pri zabolevaniyakh pishhevaritel'noj sistemy u detej [Comorbidity in diseases of the digestive system in children]. *Zdorov'e rebenka*, 1, 134–138. [in Russian].
- [3] Ivanova, I. I., Gnusaev, S. F., Apenchenko, J. S., Kapustina, L. V., Gerasimov, N. A., & Soldatova, I. A. (2012). Osobennosti proyavlenij zabolevanij pishhevaritel'nogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani [The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 5, 50–55. [in Russian].
- [4] Ursova, N. I. (2014). Funkcional'nye narusheniya biliarnogo trakta u detej kak mul'tidistsiplinarnaya problema [Functional disorders of the biliary tract in children as a multidisciplinary problem]. *Al'manakh klinicheskoy mediciny*, 33, 47–56. [in Russian].
- [5] Bogomolova, I. K., Peregudova, V. N., & Solovieva, Yu. G. (2015). Khronicheskie zapory u detej: prichiny, mekhanizmy razvitiya, klinika [Chronic constipation in children: causes, pathogenesis, clinical]. *Zabkajal'skij medicinskij vestnik*, 3, 121–129. [in Russian].
- [6] Lukianenko, N. S., Petritsa, N. A., & Kenc, K. A. (2015). Mistse nedifferentsiiovanoi displazii spoluchnoi tkanyny v patolohii dityachoho viku [Place of undifferentiated connective tissue dysplasia in childhood pathology]. *Zdorov'e rebenka*, 2, 80–85. [in Ukrainian].
- [7] Oshlyanska, O. A., & Vovk, V. M. (2017). Osoblyvosti zakhvoriuvanosti na hostru respiratornu patolohiiu u ditei z nedifferentsiiovanoi displazieiu spoluchnoi tkanyny [Incidence peculiarities of acute respiratory disease among children with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Perinatologiya i pediatriya*, 1, 115–120. [in Ukrainian].
- [8] Apenchenko, Yu. S., Basalaeva, N. V., Kapustina, L. V., & Ivanova, I. I. (2014). Klinicheskie i biokhimicheskie priznaki displazii soedinitel'noj tkani u detej s gastroe'zofageal'noj refluksnoy boleznyu [Connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease: clinical and biochemical features]. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii*, 3, 17–19. [in Russian].
- [9] Skvortsova, E. M., Skvortsov, V. V., Mukhtarov, T. A., Potapova, M. V., Skvortsov, K. Y., & Fedorova, O. F. (2015). Sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya funktsional'nykh rasstrojstv zheludochno-kishechnogo trakta [Current problems in the diagnosis and treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Medicinskij sovet*, 13, 112–117. [in Russian].
- [10] Konoplytsky, V. S., Pogorilyi, V. V., Lukiyanets, O. A., & Nesterenko, I. G. Fenotypichnyi prostоровий kontynuom displazii spoluchnoi tkanyny u ditei z dolikhosihmou [Phenotypical spatial continuum of connective tissue dysplasia in children with dolichosigmoid]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 16, 1(53), 118–121. [in Ukrainian].
- [11] Till, H., Thomson, M., & Foker, J. E. (2017). *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*. Berlin Heidelberg, MA: Springer-Verlag.
- [12] Saravani, S., Yari, D., Saravani, R., & Azadi Ahmadabadi, C. (2017). Association of COL4A3 (rs55703767), MMP-9 (rs17576) and TIMP-1 (rs6609533) gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes. *Biomedical Reports*, 6(3), 329–334. doi: 10.3892/br.2017.856.
- [13] Gan, Q., Liu, Q., Hu, X., & You, C. (2017). Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 3240–3246. doi: 10.12659/MSM.902327.
- [14] Ward, R. M., Velez Edwards, D. R., Edwards, T., Giri, A., Jerome, R. N., & Wu, J. M. (2014). Genetic Epidemiology of Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(4), 326–335. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.006.

Antibiotic-associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with *B. clausii* in breastfed infants

O. G. Ivanko, O. V. Solianyuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

infant, *Bacillus clausii*, breast feeding, decarboxy-prothrombin, blood coagulation tests, anti-bacterial agents.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 384–387

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130489

E-mail: iog@ukr.net, solianik.alex@gmail.com

The aim of the investigation was to study the prothrombin test and PIVKA-II serum levels changes in infants aged 1–6 month after the broad-spectrum antibiotic treatment and determine the possibility of coagulation disorders correction with the help of probiotic *Bacillus clausii* strains OC, NR, T, SIN spores capable to produce vitamin K₂.

Materials and methods. The study involved 57 convalescents after an acute respiratory infection exclusively breastfed infants aged 1 to 6 months one week after the 7-day parenteral treatment with ceftriaxone. Among them 13 children with laboratory signs of blood hypocoagulation (INR > 1.3) had received probiotic *Bacillus clausii* spores in a daily dose of 2×10^9 CFU for 10 days. Another 13 children who had not received a probiotic made up a comparison group. Laboratory data was compared with the results of 27 healthy children of the control group. Prothrombin test parameters as a prothrombin (PT), prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) were determined using the hematologic analyzer COAGUCHEC XS and ELISA kit.

Results. It was found that after antibacterial treatment in infants PT was decreased and reached only 50 % of the norm. At the same time, PTT and INR were increased up to 2-folds together with a significant PIVKA-II elevation, which is typical for vitamin K deficiency. The use of probiotic treatment within 10 days has contributed to normalization of prothrombin in 11 out of 13 observed infants versus 3 out of 13 in the comparison group ($\chi^2 = 7.58$ corrected by Yates, $P < 0.05$).

Conclusions. Cephalosporin administration for breastfed infants can lead them to latent vitamin K deficiency development, which is manifested by high levels of PIVKA-II and signs of hypocoagulation development revealed by prothrombin test. The *Bacillus clausii* probiotic spores prescription to infants after antibiotic therapy course for 10 days normalizes the plasma prothrombin concentration while in children of the comparison group it remains lower than normal.

Ключові слова:

грудні діти, *B. clausii*, природне вигодовування, PIVKA-II, протромбіновий тест, антибіотики.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 384–387

Антибіотикоасоційовані порушення синтезу протромбіну та їх пробіотична корекція за допомогою *B. clausii* в дітей на природному вигодовуванні

О. Г. Іванько, О. В. Соляник

Мета роботи – вивчити зміни показників протромбінового тесту та вміст у сироватці крові PIVKA-II у грудних дітей перших 6 місяців життя після лікування антибіотиком широкого спектра дії та визначити можливість корекції порушень за допомогою спор пробіотичних штамів OC, NR, T, SIN *Bacillus clausii*, що здатні виробляти вітамін K₂.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь діти віком від 1 до 6 місяців життя, які отримують тільки грудне вигодовування з народження. Через 7 днів після завершення 7-денного курсу лікування цефтриаксоном обстежили 57 дітей-реконвалесцентів після гострого респіраторного захворювання. З них 13 дітей із лабораторними ознаками гіпокоагуляції (МНО > 1,3) протягом 10 днів отримували пробіотичні штами *Bacillus clausii* в добовій дозі 2×10^9 КУО. 13 дітей, які пробіотик не отримували, увійшли у групу порівняння. Лабораторні показники порівнювали з результатами 27 здорових дітей контрольної групи. Показники протромбінового комплексу: протромбін за Квіком (ПТ), протромбіновий час (ПТЧ) і міжнародне нормоване відношення (МНВ) – визначали за допомогою гематологічного аналізатора COAGUCHEC XS, PIVKA-II – методом ІФА.

Результати. Встановлено, що після антибактеріального лікування ПТ становив 50 % від норми, ПТЧ і МНВ збільшувалися вдвічі при чималому підвищенні концентрації PIVKA-II, що характерне для дефіциту вітаміну К. Призначення пробіотика сприяло нормалізації вмісту вітамін-К-залежного протеїну крові протромбіну в 11 із 13 немовлят, а у групі порівняння таких дітей було 3 із 13 ($\chi^2 = 7,58$ за Йейтсом, $p < 0,05$).

Висновки. Застосування цефалоспоринолу в дітей перших 6 місяців життя, які отримують грудне вигодовування, може призводити до розвитку прихованого вітамін-К-дефіциту, що проявляється підвищенням сироваткових концентрацій недостатньо карбоксильованого протромбіну (PIVKA-II), зниженням вмісту ПТ, подовженням ПТЧ і збільшенням МНВ. Застосування пробіотичного препарату на основі спор *Bacillus clausii* в добовій дозі 2×10^9 КУО протягом 10 днів у дітей, які отримували лікування цефтриаксоном, нормалізує вміст ПТ у плазмі, а в дітей групи порівняння він залишається зниженим.

Ключевые слова:

грудные дети, *B. clausii*, естественное вскармливание, PIVKA-II, протромбиновый тест, антибиотики.

Антибиотикоассоциированные нарушения синтеза протромбина и их пробиотическая коррекция с помощью *B. clausii* у грудных детей

О. Г. Иванько, А. В. Соляник

Цель работы – изучить изменения показателей протромбинового теста и содержание в сыворотке крови PIVKA-II у грудных детей первых 6 месяцев жизни после лечения антибиотиком широкого спектра действия и определить возможность коррекции нарушений с помощью спор пробиотических штаммов OC, NR, T, SIN *Bacillus clausii*, способных вырабатывать витамин K₂.

Материалы и методы. В исследовании участвовали дети в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни, находящиеся на исключительно грудном вскармливании с момента рождения. Через 7 дней после окончания 7-дневного курса лечения цефтриаксоном

обследовали 57 детей-реконвалесцентов после острого респираторного заболевания. Из них 13 детей с лабораторными признаками гипокоагуляции (МНО > 1,3) в течение 10 дней получали пробиотические споры *Bacillus clausii* в суточной дозе 2×10^9 КОЕ. Еще 13 детей, которые пробиотик не получали, составили группу сравнения. Лабораторные показатели сравнивали с результатами 27 здоровых детей контрольной группы. Показатели протромбинового комплекса: протромбин по Квику (ПТ), протромбиновое время (ПТВ) и международное нормированное отклонение (МНО) – определяли с помощью гематологического анализатора COAGUCHEC XS, а PIVKA-II – методом ИФА.

Результаты. Установлено, что после антибактериального лечения ПТ составил 50 % от нормы, ПТВ и МНО увеличились в 2 раза при значительном повышении концентрации PIVKA-II, что характерно для дефицита витамина К. Назначение пробиотика способствовало нормализации содержания витамин-К-зависимого протеина крови протромбина у 11 из 13 младенцев, в то время как в группе сравнения таких детей было 3 из 13 ($\chi^2 = 7,58$ по Йетсу, $p < 0,05$).

Выводы. Применение цефалоспоринов у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание, может вести к развитию скрытого витамин-К-дефицита, который проявляется повышением сыровоточных концентраций недостаточно карбоксилированного протромбина (PIVKA-II), снижением содержания ПТ, удлинением ПТВ и увеличением МНО. Применение пробиотического препарата на основе спор *Bacillus clausii* в суточной дозе 2×10^9 КОЕ в течение 10 дней у детей, получивших лечение цефтриаксоном, нормализует содержания ПТ в плазме, а у детей группы сравнения он остается сниженным.

Introduction

Antibiotics are able to cause a variety of side effects. There are well-known cases of diarrhea (ICD-10 A7) associated with a change in the ratio of microbial organisms inhabiting the intestine with an uncontrolled increase in a number of microbes capable to exhibit aggressive properties. It is quite obvious that some intestinal symbiotics (*Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* and several other), that participate in B group, PP, etc., vitamins synthesis in colon can also be suffered from antibiotic depressive influences. The role of colonic microbiota in providing children and adults with vitamins K_2 (menaquinones) is essential. The fact is that the cycle of vitamin K in newborns and infants of the first 6 months of life is characterized by instability which in its extreme clinical manifestation may be manifested by early or late neonatal hemorrhagic disease associated with vitamin K deficiency (ICD-10 P-53). In common situations the latent vitamin K deficiency is related to some ontogenetic “expediency” that counteracts the risk of pregnancy-associated disseminated intravascular coagulation, low fetal vitamin K supply, the absence of significant depot due to insufficient transport through placenta and extremely small amounts of the vitamin in breast milk unable to provide the child physiological needs. Vitamin K deficient complications treatment after delivery overcomes by vitamin K_1 (phyloquinone) intramuscular bolus administration in an amount of 1 mg which corresponds to 40 daily doses for infant [1]. Children who are fed with modern milk formulas get enough vitamins including vitamin K because of feeding fortification in accordance with age-related needs of children. However infants, who are exclusively breastfed after 8 days of life, fall into the risk of hypovitaminosis K again after fast elimination of the phyloquinone given to a newborn immediately after the birth as a bolus. At the same time, cases of the late hemorrhagic disease in healthy infants are relatively rare. At the age of 1 month the laboratory signs of vitamin K deficiency spontaneously disappear what can be explained by the colonic microbiota activity and its vitamin K-producing component [2]. During the following months despite the vitamin K deficiency in food persistence in the absence of additional vitamin supplementation the metabolic cycle of vitamin K is maintained only by intestinal microorganisms.

Many diseases can disrupt labile balance of vitamin K supplementation in infants. Liver and intestinal diseases including colonic microbiota disturbances can cause

significant impact on vitamin K synthesis, absorption and biotransformation. An unique feature of vitamin K cycle is a very rapid development of hypovitaminosis which commonly clinically manifests as bleeding. For example, the use of vitamin K antagonist warfarin can lead to blood hypocoagulation as early as the 2–3 day after administration [3].

The role of vitamin K in humans is being intensively studied. The concept of “vitamin K” combines a number of biochemical derivatives (vitamers) of 2-methyl-1, 4-naphthoquinone, which have approximately the same function. All of them are co-factors for the γ -glutamyl carboxylase enzyme which is essential for a number of plasma proteins, bone tissue, blood vessels and myocardium carboxylation by the way of replacement the carboxyl radical (Gla residue) instead of the glutamine radical (Glu residue). The classic human vitamin K-dependent protein is a prothrombin. This is one of the most important serum clotting factors (factor II) which in its posttranscriptional modification needs a carboxylation with the participation of vitamin K. The approved biochemical sign used for vitamin K deficiency evaluation is a high plasma concentration of the Glu residues of prothrombin or the PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or undercarboxylated prothrombin) [4]. In lack of the functionally mature Gla residue of prothrombin the signs of vitamin K-deficient hypocoagulation develop: the level of prothrombin decreases and so called prothrombin time and bleeding time get slower. Although there are some information that the commonly used prothrombin test may be dependant on a treatment with antibiotics [5], the mechanisms and clinical importance of this phenomenon have not been enough studied.

The aim

The aim of the investigation was to study the prothrombin test and PIVKA-II serum levels changes in infants aged 1–6 month after the broad-spectrum antibiotic treatment and determine the possibility of coagulation disorders correction with the help of probiotic *Bacillus clausii* strains OC, NR, T, SIN spores capable to produce vitamin K_2 .

Materials and methods

The study involved 84 children aged 1 to 6 month. There were 50 (59.5 %) boys and 34 (40.5 %) girls. All children were born at the 38–40-th week of gestation after vaginal

Table 1. Prothrombin test and PIVKA-II values in infants received antibiotic treatment in comparison with healthy children (M ± m)

Children groups	n	INR (un.)	PTT (sec)	PT (%)	PIVKA-II (Au/ml)
Treated with antibiotic	31	2.60 ± 0.80	53.8 ± 10.1	38.1 ± 5.8	129.6 ± 33.1
Healthy (control)	27	1.14 ± 0.13	24.9 ± 5.1	85.8 ± 9.5	26.9 ± 4.7
P		<0.050	<0.001	<0.001	<0.001

INR: the international normalized ratio; PTT: prothrombin time; PT: prothrombin; PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence; P: the probability of statistical error.

Table 2. Prothrombin complex values in dynamics of a 10-day length observation in infants who have received *Bacillus clausii* probiotic spores and in the control group

Children groups	n	At the start			At the finish		
		INR (un.) M ± m	PTT (sec) M ± m	PT (%) M ± m	INR (un.) M ± m	PTT (sec) M ± m	PT (%) M ± m
Treatment with <i>Bacillus clausii</i>	13	2.69 ± 0.65	32.4 ± 7.7	33.3 ± 4.6	1.05 ± 0.03	12.5 ± 0.4	93.7 ± 4.0
Control	13	3.08 ± 0.71	36.9 ± 8.5	33.9 ± 6.1	1.19 ± 0.04	14.2 ± 0.4	75.0 ± 4.1
P		>0.500	>0.500	>0.900	<0.010	<0.010	<0.005

INR: the international normalized ratio; PTT: prothrombin time; PT: prothrombin; P: the probability of statistical error.

(53 %) children did not receive vitamin K₁ due to various reasons among which most often there were the parents' refusals because of some fears if the child could be traumatized with an "extra" injection. The main part of the study was based on observations of 57 convalescents after an acute respiratory infection (non-severe community-acquired pneumonia) or acute otitis media one week after the 7-day length parenteral treatment with ceftriaxone at a daily dose of 50–80 mg/kg. Clinical observations were carried out in the Department of Neonatal Pathology and Early Childhood Diseases in the Pediatric Hospital № 5, Zaporizhzhia.

The hematology analyzer COAGUCHEC XS (Germany) examined the capillary blood for the traditional parameters of the prothrombin complex. There were the plasma prothrombin (PT) as a percentage of the "ideal" level in the reference plasma (normal values within 80–120 %), prothrombin time (PTT) (usual limits 11–18 sec.) and international normalized ratio (INR) (0.9–1.3). The INR is a derivative parameter of the PTT in form of patient prothrombin time ratio to normal plasma prothrombin time in power of mathematical corrective units by which a laboratory standardization of the prothrombin time can be made.

Concentrations of PIVKA-II were studied in the venous blood serum. The enzyme-linked immunoassay for PIVKA-II determination was carried out with the diagnostic ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISA Kit (USA) and the SirioS SEACa / RADIM analyzer (China) in the Central Research Laboratory of Zaporizhzhia State Medical University.

The obtained clinical and laboratory data allowed to compare the cohort of 31 children grouping in accordance to antibacterial treatment impact and the control cohort of 27 healthy children. The hypothesis whether the probiotic therapy with *Bacillus clausii* be capable to restore low plasma prothrombin in breastfed infants after antibiotic therapy was figured out in controlled study of two reference groups. All of them were children grouped according to elevated INR > 1.3 criterion. However, they were free from any evident signs of bleeding. In addition, children did not demonstrate diarrhea, jaundice, hypoproteinemia, AST/ALT elevation. By fixed randomization 13 patients were assigned for 10-day length probiotic therapy in a daily dose of 2 × 10⁹ colonies formed units (CFU) OC, NR, T, SIN strains spores of *Bacillus clausii* which vegetative microorganisms are capable to produce menaquinones [6,7]. Another 13 infants corresponding to the age, sex, feeding type and laboratory values were not given probiotics. They made up a comparison group. Simultaneously all children received a standard therapy with mucolytic and vitamin D3.

Statistical processing was carried out using certified programs Statistica 6.0 (StatSoft, USA) (license No. 31415426535897).

Results and discussion

As it is shown in Table 1, the parameters of vitamin K-dependent procoagulant plasma proteins in breastfed infants depend significantly on the fact of cephalosporin administration.

As it follows from the data in Table 1, healthy infants aged 1–6 month achieved almost normal levels

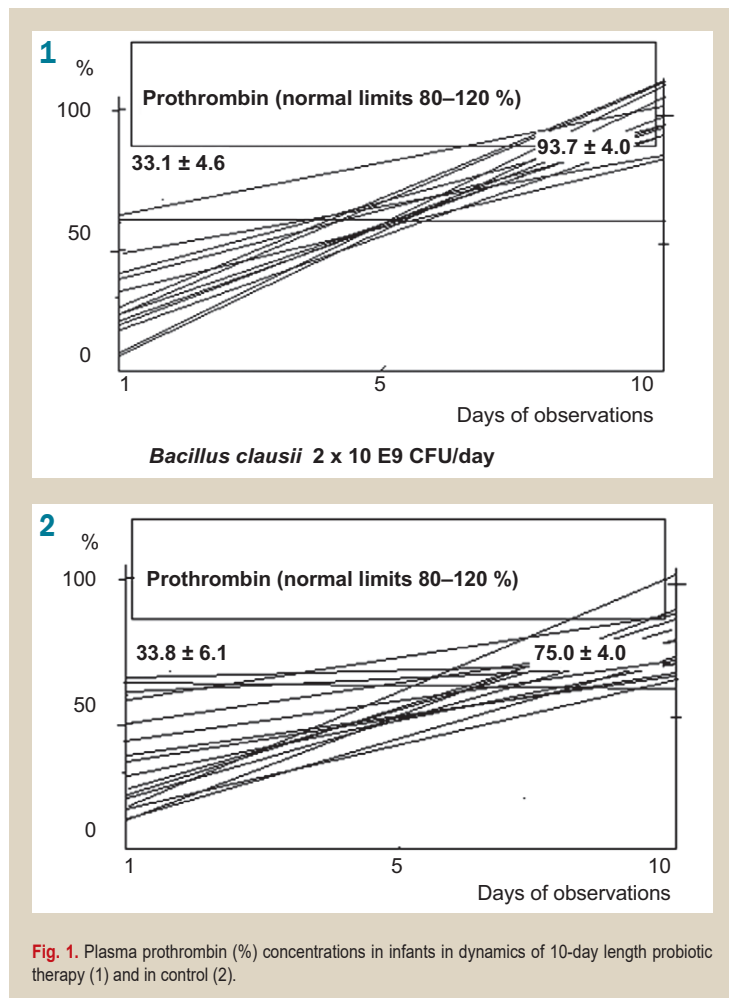


Fig. 1. Plasma prothrombin (%) concentrations in infants in dynamics of 10-day length probiotic therapy (1) and in control (2).

delivery without birth trauma and scored 7–10 points according to Apgar scale. Infants were exclusively breastfed from the moment of the birth. Among them 40 (48 %) children received an intramuscular injection of 1 mg vitamin K₁ for hemorrhagic disease of newborns early prevention in accordance with the current recommendations. Other 43

of prothrombin test comparable to those in adults with the exception of PTT slight prolongation. Although breast milk feeding formally unable to provide sufficient intake of vitamin K with food, healthy children shown an acceptable levels of serum Gla prothrombin (PIVKA-II) which indicates the absence of significant vitamin K-deficiency. It means that in healthy children the intestinal microbiota can provide them with vitamin K. In turn, the microbiota is susceptible to the damage associated with antibacterial therapy exposure. In response to the ceftriaxone administration infants had laboratory signs of hypocoagulation sufficient enough for late hemorrhagic disease of newborns development. Thus the level of PT after the antibacterial course was only 50% of the norm, PTT and INR were increased more than 2 times with substantially increased PIVKA-II serum concentrations typical for vitamin K deficiency.

These changes should be explained by an antibiotic-associated impact on menaquinone synthesizing colonic microflora. In accordance with the background of the study, an attempt of colon microbiota therapeutic correction by the administration of *Bacillus clausii* probiotic strain, which vegetative forms are capable to produce menaquinones in the human large intestine, was studied. The results are shown in *Table 2*.

As it follows from *Table 2*, the prothrombin complex values in both of the clinical and control groups are characterized by a tendency toward their normalization after the antibacterial therapy discontinuing. It is explained by the intestinal microbiome ability to quantitative and qualitative self-repairing and accordingly to improvement in the availability to provide children with menaquinones. Simultaneous administration of the *Bacillus clausii* probiotic has promoted more complete prothrombin normalization. As it is shown in the *Fig. 1*, the full values of this vitamin K-dependent protein restoration in 10 days of probiotic therapy was noted in 11 out of 13 infants, while among the children of the control group there were only 3 such infants out of 13 ($\chi^2 = 7.58$, corrected by Yates, $P < 0.05$).

Conclusions

1. Parenteral cephalosporin administration in breastfed infants aged 1–6 month can lead to a latent vitamin K-deficient state development, which is manifested by a significant PIVKA-II serum concentrations increasing, plasma prothrombin decreasing and prolongation of prothrombin time with elevation of international normalized ratio.

2. The use in infants the probiotic spores of *Bacillus clausii* in a daily dose of 2×10^9 CFU for 10 days after antibiotic treatment restores the plasma prothrombin levels.

The prospects of further research. It would be expedient to recommend the probiotic spores of *Bacillus clausii* administration to infants especially who is breastfed immediately during the antibiotic therapy. A probiotic preparation, which can positively influence on the intestinal microbiota state increasing the vitamin K₂ supplementation, should be investigated in comparison with vitamin K₁ enteral administration in their ability to improve the plasma coagulation capacity in infants receiving exclusively breast milk.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Умови, що впливають на забезпеченість дітей перших місяців життя вітаміном К та шляхи їх корекції» № держреєстрації 0115U003872 (2015–2019).

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

Information about authors:

Ivanko O. G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Solianyuk O. V., MD, Assistant, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Соляник О. В., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Иванько О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Соляник А. В., ассистент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2018

References

- [1] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia Protokolu medychnoho dohliadu za zdorovoiu novonarodzhenoiu dytynoiu» vid 04.04.2005 riku №152 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Protocol for the care of a healthy newborn» from April, 4, 2005, №152]. [in Ukrainian].
- [2] Ivan'ko O. G., & Solianyuk, A. V. (2016). PIVKA-II kak pokazatel' deficyta vitamina K u detej pervykh mesyacev zhizni, poluchayushhikh islyuchitel'no grudnoe vskarmivanie. Ukrainskoe issledovanie [PIVKA-II as an indicator of vitamin K deficiency in children of the first months of life who are exclusively breastfed. The Ukrainian study]. *Zdorov'e rebenka*, 7(75), 95–100 [in Russian].
- [3] Novikova, N. A., & Volovchenko, A. N. (2016). Warfarin: mesto v sovremennoj antikoagulyantnoj terapii [Warfarin: place in the anticoagulant therapy today]. *Aterotromboz*, 1, 50–58 [in Russian].
- [4] Chawla, D., Deorari, A. K., Saxena, R., Paul, V. K., Agarwal, R., Biswas, A., & Meena, A. (2007) Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 44(11), 817–22.
- [5] Ero, M. P., Harvey, N. R., Harbert, J. L., Janc, J. W., Chin, K. H., & Barriere, S. L. (2014) Impact of telavancin on prothrombin time and activated partial thromboplastin time as determined using point-of-care coagulometers. *J Thromb Thrombolysis*, 38(2), 235–40. doi: 10.1007/s11239-013-1004-y.
- [6] Hosoi, T. & Kiuchi, K. (2003) *A food made by fermenting cooked soybeans with Bacillus subtilis. Handbook of fermented Functional Foods*. Boca Raton, Fla: CRC Press.
- [7] Yong, A. B. (patentee) (2011) Patent WO20111589989 (A1) Strain of bacillus amyloliquefaciens having a high vitamin k2 producing ability.

Factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment

O. M. Raznatovska, G. V. Khudiakov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

drug-resistant tuberculosis, palliative care, quality of life, tumor necrosis factor, body mass index.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 388–391

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130829

E-mail: raxnatovskaya@gmail.com

Objective – to define factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis (CRPTB) progression in patients receiving palliative treatment by means of their QL, TNF- α levels and body mass index complex assessment.

Materials and methods. 81 CRPTB patients were examined and divided into two groups: the main group consisted of 52 patients receiving palliative treatment and the control group consisted of 29 patients receiving antimycobacterial therapy by category 4 according to drug resistance. The MOS SF-36 questionnaire was used to evaluate the quality of life. Studies of serum TNF- α level were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using immunoenzymometric reader Sirio S and a set "Bender MedSystems GmbH" (Austria), (pg/ml). Body mass index was calculated with the help of calculator New BMI (New Body Mass Index), (kg/m²). Results of this study were processed using the modern methods of analysis with the help of a personal computer and the statistical package of the licensed software program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Results. CRPTB patients receiving palliative treatment have simultaneously a high activity of inflammatory specific process, predominant body mass deficit and low quality of life (both its physical and mental component). And along with this in patients receiving CRPTB treatment, activity of specific inflammatory process is 2.2 times lower, normal level of body weight predominate and quality of life is satisfactory (with satisfactory levels of both its components). Assessment of correlation relationships gave an opportunity to find out that in CRPTB patients, receiving palliative treatment, absence of the specific process antimycobacterial therapy leads to an increase in blood serum TNF α which in its turn promotes development of body mass deficit and as a consequence quality of life is decreased through decrease of all its components. In patients receiving etiotropic treatment activity of specific inflammatory process promotes decrease of body mass and quality of life but these changes are not so expressed as in case with patients receiving palliative treatment.

Conclusions. Factors of CRPTB progression in patients receiving palliative treatment include increase of TNF α level in the blood serum (≥ 180 pg/ml), deficit in body mass (≤ 18.1 kg/m²), decrease in quality of life index (≤ 50 relative units).

Ключові слова:

хіміорезистентний туберкульоз легень, паліативне лікування, якість життя, фактор некрозу пухлин, індекс маси тіла.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 388–391

Факторы прогрессирования химиорезистентного туберкулеза легень у хворих, які перебувають на паліативному лікуванні

O. M. Raznatovska, G. V. Khudiakov

Мета роботи – визначення факторів прогресування хіміорезистентного туберкулеза (ХРТБ) легень у хворих, які перебувають на паліативному лікуванні, шляхом комплексного оцінювання якості життя, а також рівнів TNF- α та індексу маси тіла.

Матеріали та методи. Обстежили 81 хворого на ХРТБ легень. Пацієнтів поділили на 2 групи: основна – 52 особи, які перебувають на паліативному лікуванні, контрольна – 29 осіб, які отримують антимікобактеріальну терапію за категорією 4 відповідно до профілю медикаментозної резистентності. Для оцінювання якості життя використовували опитувальник MOS SF-36. Дослідження рівня TNF- α в сироватці крові виконали методом твердофазного імуоферментного аналізу на приладі імуоферментний рідер Sirio S із застосуванням набору «Bender MedSystems GmbH» (Austria), (пкг/мл). Для розрахунку індексу маси тіла використовували калькулятор New BMI (New Body Mass Index), (кг/м²). Результати дослідження опрацювали сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати. У хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні, визначили високу активність запального специфічного процесу, переважання дефіциту маси тіла та низьку якість життя (як фізичного, так і психічного компонента). Коли у хворих, які отримували лікування хіміорезистентного туберкулеза легень, активність запального специфічного процесу у 2,2 раза нижча, переважає нормальний рівень маси тіла та задовільна якість життя із задовільними рівнями обох її компонентів. Оцінювання кореляційних зв'язків показало: у хворих на ХРТБ, які перебувають на паліативному лікуванні, відсутність антимікобактеріальної терапії специфічного процесу призводить до зростання рівня TNF α в сироватці крові, спричиняючи розвиток дефіциту маси тіла, а отже і зниження якості життя внаслідок зниження всіх його компонентів. У пацієнтів, які отримують етіотропну терапію, активність запального специфічного процесу зумовлює зниження маси тіла та якості життя, але ці зміни не настільки виражені, як у хворих, котрі знаходяться на паліативному лікуванні.

Висновки. Факторами прогресування ХРТБ легень у хворих, які перебувають на паліативному лікуванні, є зростання рівня TNF α в сироватці крові (≥ 180 пкг/мл), дефіцит маси тіла ($\leq 18,1$ кг/м²), зниження показника якості життя (≤ 50 ум. од.).

Факторы прогрессирования химиорезистентного туберкулеза легких у больных, которые находятся на паллиативном лечении

E. N. Raznatovskaya, G. V. Khudiakov

Цель работы – определение факторов прогрессирования химиорезистентного туберкулеза (ХРТБ) легких у больных, которые находятся на паллиативном лечении, путем комплексной оценки качества жизни, уровня TNF- α и индекса массы тела.

Материалы и методы. Обследовали 81 больного ХРТБ легких. Пациентов поделили на 2 группы: основная – 52 больных, находящихся на паллиативном лечении, контрольная – 29 пациентов, получающих антимикобактериальную терапию по категории 4 в соответствии с профилем медикаментозной резистентности. Для оценки качества жизни использовали опросник MOS SF-36. Исследование уровня TNF- α в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением набора «Bender MedSystems GmbH» (Austria), (пг/мл). Для расчета индекса массы тела использовали калькулятор New BMI (New Body Mass Index), (кг/м²). Результаты исследования обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результаты. У больных с ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении, определена высокая активность воспалительного специфического процесса, преобладание дефицита массы тела и низкое качество жизни (как физического, так и психического компонента). Когда у больных, получающих лечение химиорезистентного туберкулеза легких, активность воспалительного специфического процесса в 2,2 раза ниже, преобладает нормальный уровень массы тела и удовлетворительное качество жизни с удовлетворительными уровнями обоих ее компонентов. Оценка корреляционных связей позволила установить, что у больных с ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении, отсутствие антимикобактериальной терапии специфического процесса приводит к повышению уровня TNF α в сыворотке крови, что обуславливает развитие дефицита массы тела, как следствие, снижается качество жизни за счет снижения всех ее компонентов. У пациентов, получающих этиотропную терапию, активность воспалительного специфического процесса способствует снижению массы тела и качества жизни, однако эти изменения не настолько выражены, как у больных, находящихся на паллиативном лечении.

Выводы. Факторами прогрессирования ХРТБ легких у больных, находящихся на паллиативном лечении, является повышение уровня TNF α в сыворотке крови (≥ 180 пг/мл), дефицит массы тела ($\leq 18,1$ кг/м²), снижение показателя качества жизни (≤ 50 усл. ед.).

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, паллиативное лечение, качество жизни, фактор некроза опухоли, индекс массы тела.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 388–391

Along with the problem of chemoresistant pulmonary tuberculosis (CRPTB) treatment efficacy improvement, currently there is another urgent issue in the world, including Ukraine. And this issue is the tactics of disease management in CRTB patients receiving palliative treatment [8]. It is often that in case with long standing tuberculosis patients develop resistance to many antimycobacterial drugs (AMBD) that complicates tuberculosis course and could lead to impossibility of antimycobacterial therapy (AMBT) and transition to palliative treatment of tuberculosis.

The World Health Organization (WHO) recommended assessing status of patients receiving palliative treatment by means of quality of life questionnaires (QL) which are integral indicators of person's general wellbeing [1,2].

According to literature data application of the Russian version of questionnaire Medical Outcomes Study-Short Form (MOS) SF-36, developed by J. E. Ware in 1992 [9] and translated by researchers of the Multinational Center of Quality of Life Research (MCQLR, Saint Petersburg) in 1998 [3], can be used not only for QL population-based researches of healthy persons but also for researches in case of various diseases, including tuberculosis [4–6, 10, 11].

Cachexia-related cardiac failure is one of causes of patients' death in case of CRPTB. This cardiac failure is a frequent catabolic syndrome in case of a chronic specific process. That is why it is essential to improve QL of CRPTB patients receiving palliative treatment. And this is of particular importance for patients with the end stage of disease when catabolic processes are progressive and significantly worsen their general condition.

Hong-Min F. A. N. et al. (2010) [12] have revealed a synergistic interaction between the genotype of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α -308 GG and Body Mass Index. In addition to that data an interaction between TNF- α -238 GG genotype and the risk of pulmonary tuberculosis development has been indicated by their researches: multiple correlation coefficients for TNF- α -238 GG and TNF- α -308 GA genotypes were 1,98 (95% confidence interval (CI) 1.06–3.71) concerning the risk of pulmonary tuberculosis development. A Moges B. et al. (2012) [13] have revealed

correlation between the prevalence of tuberculosis among prisoners in Ethiopia and body mass deficit (BMD).

After literature data analysis we defined that the urgent matter consists in a complex study of catabolic processes and QL of CRPTB patients receiving palliative treatment for the purpose of cachexia prevention.

Objective

To define factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment by means of their QL, TNF- α levels and body mass index (BMI) complex assessment.

Materials and methods

81 CRPTB patients receiving treatment in the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Hospital" and in specialized tuberculosis hospital of the State Institution "Sofia Correctional Facility No. 55" of the Ministry of Justice of Ukraine in Zaporizhzhia Region participated in the study. All patients (100%) were males. Their average age was 40.1 ± 12.1 years. The patients were divided into two groups: the main group consisted of 52 patients receiving palliative treatment and the control group consisted of 29 patients receiving AMBT by category 4 according to drug resistance in compliance with Unified Clinical Protocol of Medical Care "Tuberculosis" (Order by the Ministry of Health Care of Ukraine No. 620 of September 04, 2014) [7]. Comparison groups were comparable by age and gender.

QL assessment was performed by means of questionnaire MOS SF-36 (MCQLR, Saint Petersburg, 1998) using. According to questionnaire MOS SF-36 8 scales were assessed: Physical Functioning (PF) – physical functions; Role-Physical (RP) – influence of physical condition on role playing; Bodily Pain (BP) – intensity of pain and its influence on ability to perform daily activities; General Health (GH) – general health condition; Vitality (VT) – vital capacity; Social Functioning (SF) – performing social functions; Role-Emotional (RE) – influence of emotional condition on

Table 1. Indexes of TNF α , BMT and QL of CRPTB patients depending on the type of treatment, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Index, units	Basic group (n = 52)	Comparison group (n = 29)	p
TNF α , pg/ml	180 (80; 620)	80 (60; 120)	0.007
BMI, kg/m ²	18.1 (16.8; 21.2)	20.8 (18.9; 23.0)	0.001
MCS, relative units	52.1 (37.5; 57.75)	61.9 (53.5; 69.8)	0.0001
PCS, relative units	49.6 (39; 61)	68.5 (51.75; 77.25)	0.0001
GI QL, relative units	49.5 (39.98; 60.05)	66.9 (51.3; 72.1)	0.00002

Table 2. Correlation relationships between indexes of TNF α , BMI and QL in CRPTB patients depending on the type of treatment

Index	Basic group (n = 52)										Comparison group (n = 29)									
	TNF α		BMI		MCS		PCS		GI QL		TNF α		BMI		MCS		PCS		GI QL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TNF α	1.00	>0.05	-0.76	0.001	-0.51	0.001	-0.49	0.001	-0.55	0.001	1.00	>0.05	-0.49	0.01	-0.47	0.01	-0.40	0.03	-0.46	0.01
BMI	-0.76	0.001	1.00	>0.05	0.40	0.004	0.49	0.001	0.50	0.001	-0.49	0.01	1.00	>0.05	0.21	0.272	0.18	0.341	0.21	0.277
MCS	-0.51	0.001	0.40	0.004	1.00	>0.05	0.63	0.001	0.89	0.001	-0.47	0.01	0.21	0.272	1.00	>0.05	0.77	0.001	0.94	0.001
PCS	-0.49	0.001	0.49	0.001	0.63	0.001	1.00	>0.05	0.92	0.001	-0.40	0.03	0.18	0.341	0.77	0.001	1.00	>0.05	0.95	0.001
GI QL	-0.55	0.001	0.50	0.001	0.89	0.001	0.92	0.001	1.00	>0.05	-0.46	0.01	0.21	0.277	0.94	0.001	0.95	0.001	1.00	>0.05

role physical; Mental Health (MH) – self-assessment of mental health condition.

Three generalized indexes were taken in this work for QL assessment: Physical Component Summary (PCS) which includes scales 1–4 (PF, RP, BP, GH), Mental Component Summary (MCS) which includes scales 5–8 (VT, SF, RE, MH) and a Composite General Index of QL (GI QL) which includes all scales (1-8) of the questionnaire (relative units).

The blood serum TNF- α level was studied by means of enzyme-linked immunosorbent assay using immunoenzymometric reader Sirio S and a set "Bender MedSystems GmbH" (Austria), (pg/ml).

Body Mass Index (BMI) was calculated with a help of calculator New BMI (New Body Mass Index), (kg/m²).

All patients signed patient's informed written consent for participation in this study.

Results of this study were processed using the modern methods of analysis with a help of a personal computer and the statistical package of the licensed software program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5). Normality of quantitative indicators distribution was analyzed with a use of Shapiro–Wilks test. Descriptive statistics was presented in form of a median with interquartile range – Me [Q₂₅; Q₇₅], as far as the matter was about the parameter which differed from the normal one. Significance of differences between the compared values was defined with a help of Mann–Whitney test. All tests were two-sided. A p value <0.05 was considered statistically significant. Correlation analysis was performed with a use of Pearson correlation coefficient (r).

Results and discussion

After assessment of indexes included in this study it was determined that CRPTB patients receiving palliative treatment had reliable changes of all parameters as compared to the group of patients receiving AMBT (Table 1). So, the blood serum TNF α level was 2.2 times higher (180 (80; 620) pg/ml as compared to 80 (60; 120) pg/ml) and it indicated a high activity of inflammatory specific process in patients. Level of BMI was 14.9 % lower and its average

value was 18.1 (16.8; 21.2) kg/m². And this meant that body mass deficit (BMD) prevailed in patients with tuberculosis which is an unfavorable factor for cachexia development. GI QL was 1.3 times lower ((49.48 (39.98; 60.05) relative units) as compared to 66.9 ((51.3; 72.1) relative units)) by reducing MCS (1.2 times) ((52.1 (37.5; 57.75) relative units) as compared to 61.9 ((53.5; 69.8) relative units)) as well as by reducing PCS (1.3 times) ((49.6 (39; 61) relative units) as compared to 68.5 ((51.75; 77.25) relative units)).

Following the assessment of the correlation relationships between indexes of TNF α , BMI and QL in CRPTB patients depending on the type of treatment the resulting data were determined (Table 2). CRPTB patients receiving palliative treatment had significant correlation relationships between all these indexes. So, when the blood serum TNF α level increased there was a decrease in BMI (r = -0.76; P = 0.001) and GI QL (r = -0.51; P = 0.001) through the significant reduction of its both general indexes MCS (r = -0.51; P = 0.001) and PCS (r = -0.49; P = 0.001). Decrease in BMI had a direct correlation relationship with decrease in GI QL (r = 0.50; P = 0.001) through reduction of its both general indexes MCS (r = 0.40; P = 0.004) and PCS (r = 0.49; P = 0.001). Decrease in GI QL was directly dependent on decline of MCS (r=0.89; p=0.001), as well as on decline of PCS (r = 0.92; P = 0.001).

In case with patients receiving treatment of CRPTB it was also that increase in blood serum TNF α level come against the background of BMI (r = -0.49; P = 0.01) and GI QL (r = -0.46; P = 0.01) reduction through significant lowering of both indexes MCS (r=-0.47; P = 0.01) and PCS (r = -0.40; P = 0.03). Increase of GI QL was directly dependent on increase in MCS (r = 0.94; P = 0.001), as well as on decline of PCS (r = 0.95; P = 0.001). Correlation relationships between BMI and QL indexes were not revealed.

Conclusions

1. CRPTB patients receiving palliative treatment have simultaneously a high activity of inflammatory specific process, predominant body mass deficit and low quality of life (its physical as well as mental component). And at

the same time in patients receiving treatment of CRPTB activity of inflammatory specific process is 2.2 times lower, normal body mass level is dominant and quality of life is satisfactory (with satisfactory levels of its both components).

2. Assessment of correlation relationships provided an opportunity to find out that in CRPTB patients receiving palliative treatment absence of AMBT specific process leads to an increase in blood serum TNF α level which in its turn promotes development of body mass deficit and as a consequence quality of life is decreased (through decrease of its all components). In patients receiving conventional (etiotropic) treatment activity of inflammatory specific process promotes decrease in body mass and quality of life but these changes are not as expressed as in case with patients receiving palliative treatment.

3. Factors of CRPTB progression in patients receiving palliative treatment include increase in blood serum TNF α level (≥ 180 pg/ml), body mass deficit (≤ 18.1 kg/m 2), decrease in quality of life index (≤ 50 relative units).

Prospects of further researches. To develop the disease management algorithm for CRPTB patients receiving palliative treatment (taking into account the obtained data) that would promote their quality of life improvement.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження патогенетичних механізмів прогресування специфічного процесу, встановлення критеріїв неефективного лікування та розробка своєчасної їх корекції у хворих на туберкульоз легень» № держреєстрації 0116U005830 (2017–2021).

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

Information about authors:

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

Khudiakov G. V., MD, Postgraduate Student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

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

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

Сведения об авторах:

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

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

Надійшла до редакції / Received: 09.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 23.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2017

References

[1] YeAPD. (2013). Prazka khartiia «Otrymannia paliatyvnoi dopomohy – pravo liudyny». [Prague Charter «Getting palliative care – a human right»]. Retrieved from: <http://eapcspeaksrussian.eu.aspx>. [in Ukrainian].

- [2] YeAPD. (2011). Bila knyha standartiv z paliatyvnoi dopomohy. Rekomendatsii Yevropeiskoi Asotsiatsii paliatyvnoi dopomohy [White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Recommendation of the European Association of Palliative Care]. Retrieved from: <http://ligalife.com.ua/2011/paliativna/standart/4parent-kontekstta-metodologiya/>. [in Ukrainian].
- [3] Internet-sajt MСYKZh. [Website MTSIKZH]. Retrieved from <http://www.mcqir.da.ru>. [in Russian].
- [4] Velikaya, O. V., & Akulova, A. V. (2015). Ocenka kachestva zhizni zhen-shchin, bol'nykh tuberkulezom legkikh, s ispol'zovaniem ankiety SF-36 [Evaluation of the quality of life of women, patients with pulmonary tuberculosis, using the SF-36 questionnaire]. *Nauchnye vedomosti*, 16(213), 110–115. [in Russian].
- [5] Aniskina, E. A., Makarova, I. I., Strakhov, K. A., & Al-Daud, S. D. (2012). Issledovaniye kachestva zhizni bol'nykh tuberkulezom legkikh [Study of quality of life of patients with pulmonary tuberculosis]. *Medicinskaya ekologiya*, 4, 58–62. [in Russian].
- [6] Tsapenko, Y. P., Boiko, M. G., Kraevska, O. O., Alieva, N. M., & Krasnoshapka, Y. O. (2012). Porivniialna kharakterystyka yakosti zhyttia ta stanu zdorovia khvorykh infiltratyvnykh tuberkulozom lehen v dynamitsi na riznykh etapakh medychnoi reabilitatsii [Comparative characteristics of life quality and health condition in patients with infiltrative tuberculosis of lungs in dynamics during different stages of medical rehabilitation]. *Svit biolohii ta medytsyny*, 3, 112–115. [in Ukrainian].
- [7] Ministry of Health of Ukraine (2014). Nakaz Ukrainy «Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtryynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vyskopspecializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz» vid 31.12.14 roku №620 [Order of Ukraine «Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults. Tuberculosis» from December 31, 2014 №620]. [in Ukrainian].
- [8] WHO. (2015). Global Tuberculosis Report 2015. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
- [9] Ware, J. E. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey. *Med. Care*, 30, 473–483.
- [10] Santos, A. P. C., Lazzari, T. K., & Silva, D. R. (2017). Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety in Hospitalized Patients with Tuberculosis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 80(1), 69–76. doi: 10.4046/trd.2017.80.1.69.
- [11] Sagwa, E. L., Ruswa, N., Mavhunga, F., Rennie, T., Leufkens, H. G. M., & Mantel-Teeuwisse A. K. (2016). Adverse events and patients' perceived health-related quality of life at the end of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Namibia. Patient preference and adherence, 10, 2369. doi: 10.2147/PPA.S116860.
- [12] Fan, H. M., Wang, Z., Feng, F. M., Zhang, K. L., Yuan, J. X., Sui, H. et al. (2010). Association of TNF- α -238G/A and 308 G/A Gene Polymorphisms with Pulmonary Tuberculosis among Patients with Coal Worker's Pneumoconiosis. *Biomedical and Environmental Sciences*, 23(2), 137–145. doi: 10.1016/S0895-3988(10)60043-8.
- [13] Moges, B., Amare, B., Asfaw, F., Tesfaye, W., Tiruneh, M., Belyhun, Ye., et al. (2012). Prevalence of smear positive pulmonary tuberculosis among prisoners in North Gondar Zone Prison, northwest Ethiopia. *BMC infectious diseases*, 12, 352. doi: 10.1186/1471-2334-12-352.

Anatomical optical, biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia

T. Ye. Tsybulska, N. G. Zavgorodnia, O. M. Ivakhnenko, O. Ye. Pashkova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

myopia, children, connective tissue diseases.

Zaporizhzhie medical journal 2018; 20 (3), 392–396

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130514

E-mail: tamila.eye@gmail.com

Aim of the research – to make a comprehensive assessment of anatomical, optical, biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Materials and methods. We examined patients of 2 groups: the I group – 44 children (88 eyes) with myopia of mild degree and phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia, the II group – 40 patients (80 eyes) with myopia and without signs of connective tissue dysplasia. We measured the following parameters: corneal refractive power, corneal diameter and radius, thickness of the cornea, anterior chamber depth, lens thickness, sagittal length of the vitreous body, axial length of the eye, corneal hysteresis, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness.

Results. We revealed significant differences in the anatomical, optical and biomechanical parameters of the visual analyzer in children with myopia of mild degree on the background of the UCTD, in contrast to children with myopia and without connective tissue dysplasia, which consisted in corneal refractive power reduction to an average of 41.25 [40.62; 41.75] D, increase in the corneal radius to an average of 8.13 [7.97; 8.28] mm, the corneal diameter to an average of 12.5 [12.1; 12.7] mm, the anterior chamber depth to an average of 3.8 [3.4; 4.0] mm, the sagittal length of the vitreous body to an average of 17.6 [17.3; 18.0] mm, the axial length of eye to an average of 24.9 [24.4; 25.4] mm, decrease in corneal hysteresis to an average of 11.2 [10.6; 11.7] mm Hg. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness was reduced to an average of 87 [85; 93] μ m.

Conclusions. The obtained data can be useful in a comprehensive assessment of ophthalmic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, in myopic process development prediction and in individual treatment tactics determination.

Ключові слова:

міопія, діти, захворювання сполучної тканини.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 392–396

Анатомо-оптичні, біомеханічні та морфометричні параметри ока в дітей із набутую міопією та синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Т. Є. Цибульська, Н. Г. Завгородня, О. М. Івахненко, О. Є. Пашкова

Мета роботи – виконати комплексне оцінювання анатомо-оптичних, біомеханічних і морфометричних показників ока в дітей із набутую міопією та синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Матеріали та методи. Обстежили пацієнтів двох груп: I – 44 дитини (88 очей) з міопією слабкого ступеня та фенотиповими проявами сполучнотканинної дисплазії, II група – 40 пацієнтів (80 очей) із міопією та без ознак сполучнотканинної дисплазії. Вимірювали показник заломлюваної сили рогівки, діаметр рогівки, радіус кривизни рогівки, товщину рогівки, глибину передньої камери, товщину кришталика, сагітальну довжину склоподібного тіла, аксіальну довжину очного яблука, кореальний гістерезис, перипапільарну товщину шару нервових волокон.

Результати. Виявили вірогідні відмінності за анатомо-оптичними, біомеханічними й морфометричними показниками зорового аналізатора дітей із міопією слабкого ступеня на тлі СНДСТ і дітей із міопією без сполучнотканинної дисплазії, що полягають у зниженні заломлюваної сили рогівки в середньому до 41,25 [40,62; 41,75] дптр, збільшенні радіуса рогівки в середньому до 8,13 [7,97; 8,28] мм, діаметра рогівки в середньому до 12,5 [12,1; 12,7] мм, збільшенні глибини передньої камери в середньому до 3,8 [3,4; 4,0] мм, збільшення сагітальної довжини склоподібного тіла в середньому до 17,6 [17,3; 18,0] мм, збільшенні аксіальної довжини ока в середньому до 24,9 [24,4; 25,4] мм, зниженні кореального гістерезису в середньому до 11,2 [10,6; 11,7] мм рт. ст., зниженні товщини шару перипапільарних нервових волокон у середньому до 87 [85; 93] μ m.

Висновки. Результати можуть бути корисними в комплексному оцінюванні офтальмологічних проявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, прогнозуванні розвитку міопічного процесу і визначенні індивідуальної тактики лікування.

Ключевые слова:

миопия, дети, заболевания соединительной ткани.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 392–396

Анатомо-оптические, биомеханические и морфометрические параметры глаза у детей с приобретенной миопией и синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Т. Е. Цибульская, Н. Г. Завгородня, Е. М. Иващенко, Е. Е. Пашкова

Цель работы – провести комплексную оценку анатомо-оптических, биомеханических и морфометрических показателей глаза у детей с приобретенной миопией и синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы. Обследовали пациентов 2 групп: I группа – 44 ребенка (88 глаз) с миопией слабой степени и фенотипическими проявлениями соединительнотканной дисплазии, II группа – 40 пациентов (80 глаз) с миопией и без признаков соединительнотканной дисплазии. Измеряли показатель преломляющей силы роговицы, диаметр роговицы, радиус кри-

визны роговицы, толщину роговицы, глубину передней камеры, толщину хрусталика, сагиттальную длину стекловидного тела, аксиальную длину глазного яблока, корнеальный гистерезис, перипапиллярную толщину слоя нервных волокон.

Результаты. Установлены достоверные различия в анатомо-оптических, биомеханических и морфометрических показателях зрительного анализатора у детей с миопией слабой степени на фоне СНДСТ и детей с миопией без соединительнотканной дисплазии, которые заключаются в снижении преломляющей силы роговицы в среднем до 41,25 [40,62; 41,75] дптр, увеличении радиуса роговицы в среднем до 8,13 [7,97; 8,28] мм, диаметра роговицы в среднем до 12,5 [12,1; 12,7] мм, увеличении глубины передней камеры в среднем до 3,8 [3,4; 4,0] мм, увеличении сагиттальной длины стекловидного тела в среднем до 17,6 [17,3; 18,0] мм, увеличении аксиальной длины глаза в среднем до 24,9 [24,4; 25,4] мм, снижении корнеального гистерезиса в среднем до 11,2 [10,6; 11,7] мм рт. ст., снижении толщины слоя перипапиллярных нервных волокон в среднем до 87 [85; 93] μm .

Выводы. Результаты могут быть полезными в комплексной оценке офтальмологических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прогнозировании развития миопического процесса и определении индивидуальной тактики лечения.

Acquired myopia is one of the main issues in ophthalmology, because even today, despite the achieved successes, it occupies a leading place in the structure of ocular pathology among the child population [5]. A distinctive feature of this pathology is its progressive course with various kinds of complications development which lead to poor vision and child's social adaptation disruption. Among the factors that increase the risk of myopia onset and progression are connective tissue structural and functional disorders of child's organism related to the undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, which is often accompanied by changes in connective tissue of the eye membranes [2,4,6]. According to various authors, as well as our own studies, myopia in children with connective tissue dysplasia is observed from 36.2 % to 79.2 % of cases, and the number of children with progressive course exceeds 37.2 % [1,6,7]. Therefore, it seems advisable to perform a comprehensive assessment of anatomical, optical and biomechanical parameters of the eye in children with acquired myopia and the undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) syndrome. This will allow further application of the obtained results in practical work to predict the myopia course and the choice of treatment tactics.

Aim of the research

To make a comprehensive assessment of anatomical, optical, biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Materials and methods

We examined 84 children (168 eyes) with acquired myopia of mild degree (E. S. Avetisov's classification, 1968). Phenotypic signs of connective tissue dysplasia were revealed in 44 patients (88 eyes) (according to the diagnostic criteria of T. Milkovska-Dimitrova and A. Karakashov) [2]. These patients made up the I observation group. Among them, a mild degree of UCTD was revealed in 24 patients (56.8 %), moderate degree in 20 patients (43.2 %). The II group consisted of 40 patients (80 eyes) with myopia and without phenotypic manifestations of the UCTD. The average age of patients in the groups did not differ significantly: 9.7 ± 0.18 and 10.1 ± 0.21 ($P > 0.05$), respectively. The average values of myopic refraction were: -1.75 ± 0.8 dpt in patients of the I group and -1.65 ± 0.7 dpt in patients of the II group ($P > 0.05$). Visual acuity without correction was 0.2 ± 0.15 in

the I group and 0.2 ± 0.11 in the II group ($P > 0.05$). Visual acuity with correction in all patients was 1.0. Ophthalmic examination included visometry, autorefractometry (MRK 3100P, Huvitz) before and after cycloplegia, biomicroscopy, ophthalmoscopy, pachymetry (VISANT OCT), optical biometry (IOL-Master, Zeiss), ultrasound (Ultrascan, Alcon), examination using analyzer of biomechanical properties of the cornea (ORA, Reichert, USA) and the optical coherent tomograph Stratus OCT 3000. We measured indicators of corneal refractive power, corneal radius and diameter, thickness of the cornea, anterior chamber depth, lens thickness, sagittal length of the vitreous body, axial eye length, corneal hysteresis, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. Statistical processing of the obtained results we carried out on a personal computer by the program Statistica 6.0 (StatSoft Inc., License No. AXXR712D-833214FAN5). Descriptive statistics were presented in the form of median and interquartile range – Me [Q25; Q75]. A comparison of the data obtained for the two study groups we carried out using the nonparametric Mann–Whitney U-criterion. The result was considered to be statistically significant at P value < 0.05 .

Results and discussion

During the research we revealed the following data of visual analyzer biometric parameters. The index of corneal refractive power in the group I patients was significantly lower than in the group II (Fig. 1): Me in the group I 41.25 [40.62; 41.75] dpt, in the group II Me 43.25 [42.75; 43.75] dpt ($P < 0.05$).

From the graph in Fig. 2, which reflects the Me value and the corneal radius distribution, a significantly larger value of the corneal radius in children of the I group is seen: 8,13 [7.97; 8.28] mm, while in children of the II group this indicator is: Me 7.7 [7.5; 7.8] mm ($P < 0.05$).

From the graph in Fig. 3 significantly larger Me diameter of the corneal diameter is seen: 12.5 [12.1; 12.7] mm in the group I and 11.5 [11.3; 11.6] mm in the group II ($P < 0.05$).

Investigation of the corneal thickness (Fig. 4) did not reveal reliable data between the two groups indicators. Me in the I observation group was 542 [537; 548] microns, in the II group Me 540 [534; 554] micron ($P > 0.05$).

In children of the group I the anterior chamber depth was 3.8 [3.4; 4.0] mm, while in children of the group II this indicator was significantly lower: 3.6 [3.4; 3.7] mm ($P < 0.05$) (Fig. 5).

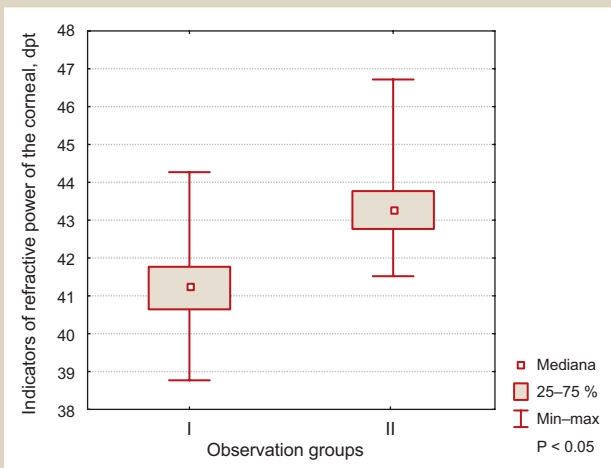


Fig. 1. Median and range of corneal refractive power indicators in patients of the I and II observation groups.

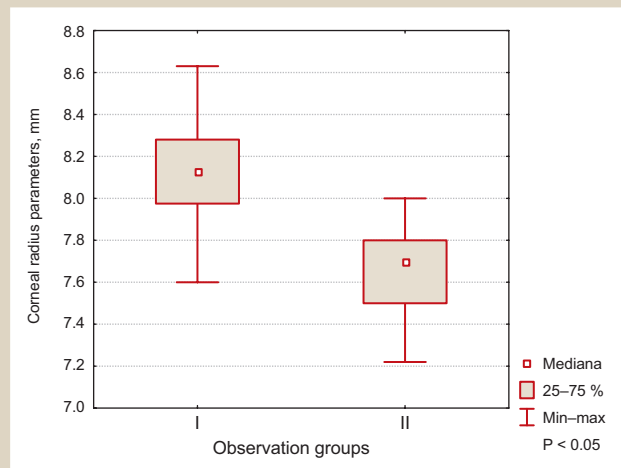


Fig. 2. Median and range of corneal radius parameters in patients of the I and II observation groups.

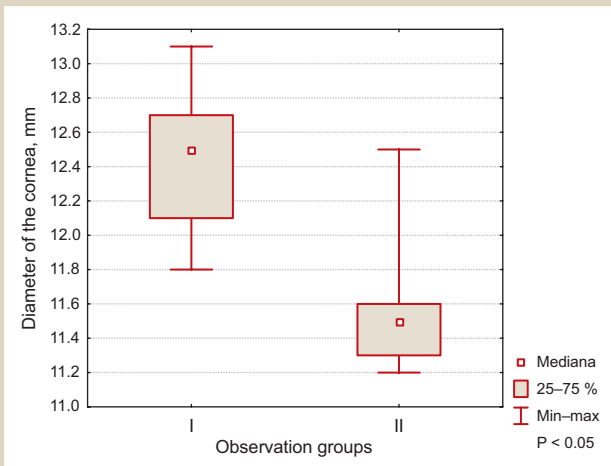


Fig. 3. Median and range of corneal diameter indicators in patients of the I and II observation groups.

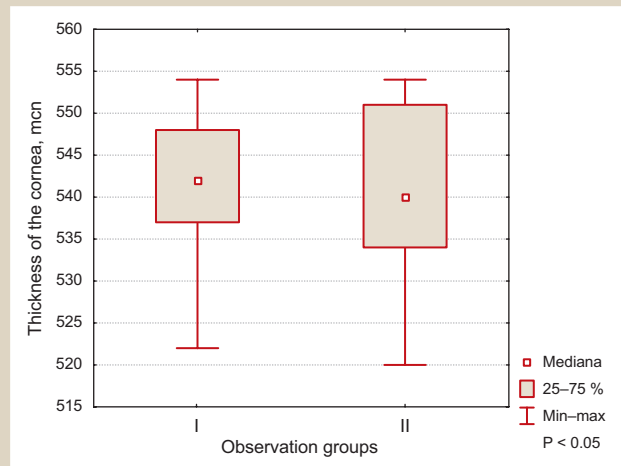


Fig. 4. Median and range of indicators of corneal thickness in patients of the I and II observation groups.

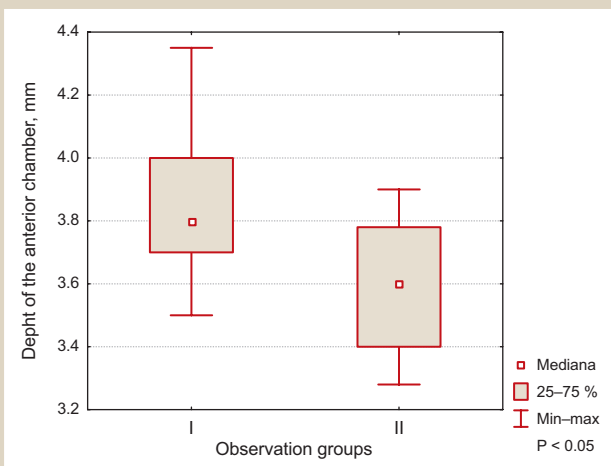


Fig. 5. Median and the range of anterior chamber depth indicators in patients of the I and II observation groups.

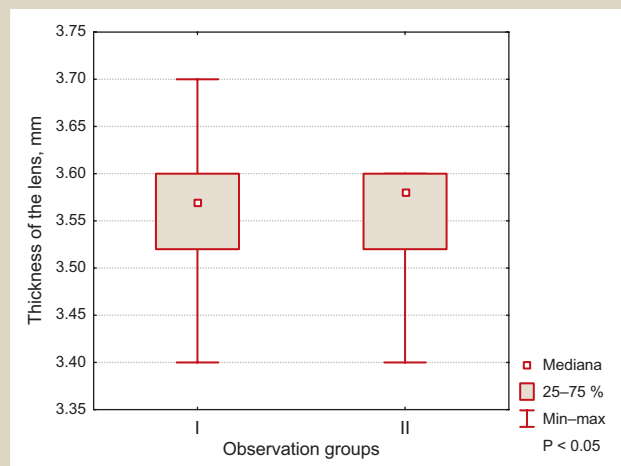


Fig. 6. Median and the range of the lens thickness in patients of the I and II observation groups.

The indicator of the lens thickness (Fig. 6) did not have a significant difference between the observation groups. In the group I it was 3.55 [3.51; 3.63] mm, in the group II, 3.58 [3.53; 3.61] mm ($P > 0.05$).

Me of sagittal length of the vitreous body in the I group

significantly exceeded the data in patients of the II group: 17.6 [17.3; 18.0] mm versus Me 15.9 [15.4; 16.1] mm ($P < 0.05$).

Comparison of the average axial eye length in patients with myopia associated with UCTD and in patients with my-

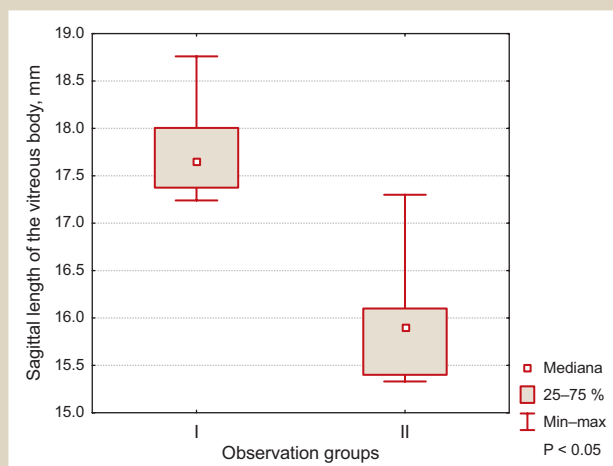


Fig. 7. Median and the range of sagittal length of the vitreous body indicators in patients of the I and II observation groups.

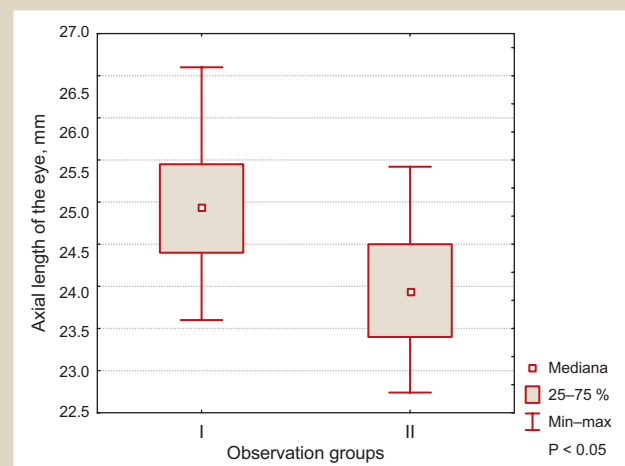


Fig. 8. Median and the range of the axial eye length in patients of the I and II observation groups.

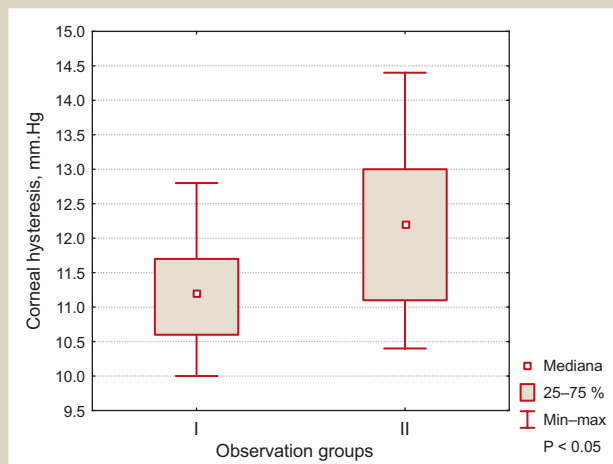


Fig. 9. Median and the range of the corneal hysteresis in patients of the I and II observation groups.

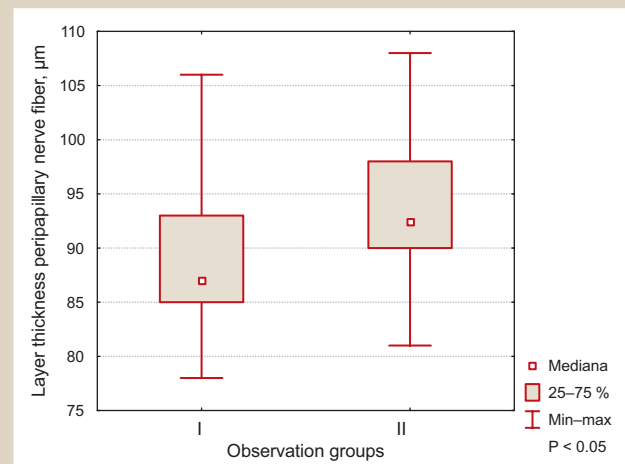


Fig. 10. Median and the range of peripapillary retinal nerve fibers layer thickness in patients of the I and II observation groups.

opia without signs of UCTD revealed differences because this parameter was increased in children of the group I, although the indicators of clinical refraction did not differ significantly between groups. Thus, in children of the group I Me of the axial eye length was 24.9 [24.4; 25.4] mm, in children of the group II Me was equal to 23.9 [23.4; 24.5] mm ($P < 0.05$) (Fig. 8).

A comparative analysis of the eye anatomical and optical parameters in children with myopia on the background of UCTD and with myopia without UCTD manifestations showed the following. The corneal hysteresis, which characterizes the eye cornea-scleral capsule biomechanical properties, was significantly lower in the children of the group I 11.2 [10.6; 11.7] mm Hg, in children of the II group 12.4 [11.1; 13.0] mm Hg, ($P < 0.05$), (Fig. 9).

Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children of the group I was 87 [85; 93] μm , which was significantly lower than in the II observation group 92.5 [90; 98] μm , $P < 0.05$ (Fig. 10).

The analysis of the presented data allows to offer the opinion that the visual analyzer in children with myopia on the background of UCTD has certain anatomical, optical and biomechanical features, unlike children with

myopia which is not associated with the UCTD. Thus, children with myopia and connective tissue dysplasia are characterized by more "flat cornea" (low refractive power of the cornea), increased corneal radius and diameter, a deeper anterior chamber, as well as larger sagittal length of the vitreous body and axial length of the eyeball with the same clinical refraction of the eye in children with connective tissue dysplasia and without it. At the same time, thickness of the cornea and lens don't have significant differences between patients with myopia on the background of UCTD and without its manifestations. Biomechanical indicators of the cornea-scleral capsule of the eye are significantly lower in children with myopia on the background of connective tissue dysplasia, as well as Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness unlike to children with myopia without UCTD. The obtained data are consistent with the results of the authors who evaluated some parameters of the visual analyzer in individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia clinical manifestations. So, E. M. Iordina and co-authors indicate a decrease in corneal hysteresis in children with myopia of varying degrees and joint hypermobility syndrome, which is one of the main signs of connective tissue dysplasia [3].

Other researchers indicate that the “flat cornea”, 42.0 diopters and below, is one of the diagnostic markers for connective tissue dysplasia presence and is ametropia of any type characteristic [8]. There are also works in which data of the fundus morphological changes in people with myopia and UCTD are given, and the degree of their severity correlates with the degree of dysplasia [6].

Conclusions

1. We have revealed differences in the anatomical, optical, biomechanical and morphometric parameters of the visual analyzer in children with myopia of mild degree on the background of UCTD, in contrast to children with myopia and without connective tissue dysplasia, which consisted in corneal refractive power reduction to an average of 41.25 [40.62; 41.75] D, increase in the corneal radius to an average of 8.13[7.97; 8.28] mm, the corneal diameter to an average of 12.5[12.1; 12.7] mm, the sagittal length of the vitreous body to an average of 3.8 [3.4; 4.0] mm, an increase in the sagittal length of the vitreous body to an average of 17.6 [17.3; 18.0] mm, the axial length of eye to an average of 24.9 [24.4; 25.4] mm, a decrease in corneal hysteresis to an average of 11.2 [10.6; 11.7] mm Hg. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness was reduced to an average of 87[85; 93] μ m.

2. The obtained data can be useful in a comprehensive assessment of ophthalmic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, in myopic process development prediction and in individual treatment tactics determination.

Prospects for further research. The criteria for myopic process course prediction development in children with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia and treatment activities optimization in this category of children.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Розробка та удосконалення шляхів корекції морфологічних та функціональних змін органа зору при катаракті, глаукомі та очних ускладненнях цукрового діабету» № держреєстрації 0113U005087 (2013–2017).

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

Information about authors:

Tsybul'ska T. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Zavgorodnia N. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivakhnenko O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pashkova O. Ye., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Цибульська Т. Є., канд. мед. наук, доцент каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Завгородня Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Івахненко О. М., канд. мед. наук, доцент каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Пашкова О. Є., д-р мед. наук, доцент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Цыбульская Т. Е., канд. мед. наук, доцент каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Завгородняя Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ивахненко Е. М., канд. мед. наук, доцент каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пашкова Е. Е., д-р мед. наук, доцент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 26.01.2018

References

- [1] Budnik, T. V. (2014) Rezul'taty sopostavleniya fenotipicheskikh i klinicheskikh priznakov nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noy tkani, mikroelementnoj obespechenosti i oftalmologicheskikh dannykh u detej s progressivuyushej miopiiej [A comparison of phenotypic and clinical signs of connective tissue dysplasia, micronutrient sufficiency and ophthalmic data in children with progressive myopia]. *Perinatologiya i pediatrya*, 2, 41–45. [in Russian].
- [2] Iomdina, E. N., Tarutta, E. P., Markosyan, G. A., Aksenova, Yu. M., Kruzhkova, G. V., Ivashchenko, Zh. N., et al. (2013) Biomechanicheskie pokazateli korneoskleralnoj obolochki glaza i sostoyanie soedinitel'notkannoj sistemy u detej i podrostkov s razlichnymi formami progressivuyushej miopii [Biomechanical characteristics of the corneoscleral tunic and the state of the connective tissue system in the children and adolescents presenting with various forms of progressive myopia]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*, 1, 18–23. [in Russian].
- [3] Kadirina, T. I., & Gorbunova, V. N. (2008) *Displaziya soedinitel'noj tkani [Connective tissue dysplasia]*. Saint Petersburg. [in Russian].
- [4] Lezhenko, G. O., Volosovec, O. P., Krivopustov, S. P., Prokhorov, E. V., Pashkova, O. E., & Podlyanova, O. I. (2006) *Syndrom nedyferentsiiovanoy displazii spoluchnoi tkanyny u ditei ta pidlitiv (poshyrenist, osoblyvosti diahnozyky ta likuvannia) [The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents (prevalence, features of diagnosis and treatment)]*. Zaporizhzhia: Vydavnytstvo Zaporizkoho derzhavnoho medychnoho universitetu. [in Ukrainian].
- [5] Pasechnikova, N. V., Ryjkov, S. A., Naumenko, L. Yu., & Kryzhanovskaya, T. V. (2010) Sostoyanie i aktual'nye problemy profilaktiki slepoty i slabovideniya v Ukraine [Status and current problems of prevention of blindness and vision in Ukraine]. Proceedings of the 12th congress of ophthalmologists of Ukraine. (P. 303–304). Odessa. [in Russian].
- [6] Seleznev, A. V., & Nasu, H. (2012) Dinamika miopicheskoy bolezni u lic s sindromom displazii soedinitel'noj tkani [Dynamics of myopia in individuals with syndrome of connective tissue dysplasia]. *Oftalmokhirurgiya*, 4, 73–75. [in Russian].
- [7] Cibul'skaya, T. E., Zavgorodnyaya, N. G. & Pashkova, E. E. (2017) Ocenka fenotipicheskikh markerov sindroma nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani u detej s priobretennoy miopiiej [Evaluation of phenotypic markers of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with acquired myopia]. *Oftalmologicheskij zhurnal*, 2, 12–17. [in Russian].
- [8] Shabalov, N. P. (2012) *Detskie bolezni [Childhood diseases]*. Saint Petersburg. [in Russian].

Критичность к болезни при шизофрении: диагностика и инсайт-ориентированная психотерапия

О. И. Осокина¹, Б. Б. Ивнев², Г. Г. Путятин¹, С. Г. Ушенин¹, Е. М. Денисов¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, ² ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

Феномен нарушения осознания пациентами своей болезни («критичность к болезни», или «инсайт») – патогномичный диагностический критерий, отличающий шизофрению от многих других психических расстройств. Более половины пациентов с шизофренией не осознают свою болезнь, что затрудняет их лечение. Диагностика инсайта при шизофрении является важным направлением, от которого зависит объем и содержание реабилитационных программ.

Цель работы – изучить структуру инсайта у больных шизофренией, его взаимосвязь с некоторыми клиническими и социально-психологическими показателями и воздействие инсайт-ориентированной психотерапии на исходы шизофрении.

Материалы и методы. Обследовали 237 пациентов с шизофренией: 139 (58,6 %) мужчин и 98 (41,4 %) женщин в возрасте 18–35 лет. Пациенты основной группы (122 человека) получали фармакотерапию и были включены в программу инсайт-ориентированной психотерапии. Пациенты группы сравнения (115 человек) получали стандартное лечение. Уровень инсайта определяли при помощи шкалы нарушения осознания психического расстройства (SUMD). Для изучения социальных показателей использовали шкалу социального функционирования в различных сферах В. В. Зайцева (1999), краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) и адаптированный вариант шкалы самостигматизации (SSMIS). Исходы шизофрении оценивали при помощи шкал IMR и RMQ. Уровень когнитивного функционирования оценивали по шкале GACF-CogFu, выраженность депрессии – по шкале А. Т. Бека (BDI), механизмы психологической защиты – по шкале R. Plutchik, H. Kellerman (1979). Выполняли математическую обработку результатов.

Результаты. Установлена зависимость между более высоким уровнем осознания пациентами болезни и лучшим ее прогнозом ($r = -0,507$; $p < 0,05$), более высоким уровнем социального функционирования ($r = 0,478$; $p < 0,05$), качества жизни ($r = -0,311$; $p < 0,05$), когнитивного функционирования ($r = -0,508$; $p < 0,05$) и более низкой напряженностью защитных психологических механизмов ($r = -0,401$; $p < 0,05$). Установлено различное прогностическое значение отдельных сторон инсайта: высокая степень осознания пациентами симптомов болезни ($r = -0,318$; $p < 0,05$), необходимости лечения ($r = -0,603$; $p < 0,05$), эффекта от медикаментов ($r = -0,312$; $p < 0,05$); низкий уровень осознания того, как окружающие люди воспринимают болезнь ($r = 0,527$; $p < 0,05$) и ее социальные последствия ($r = 0,419$; $p < 0,05$) – положительно соотносится с успешным прогнозом болезни. Наибольшую связь с риском появления депрессивной симптоматики и самостигматизации имели такие аспекты инсайта: осознание факта наличия психической болезни ($r = -0,365$ и $r = -0,525$ соответственно) и восприятие его окружающими ($r = -0,654$ и $r = -0,417$; $p < 0,05$), осознание формулировки диагноза ($r = -0,312$ и $r = -0,45$), социальных последствий заболевания ($r = -0,3$ и $r = -0,621$; $p < 0,05$) и их восприятие окружающими ($r = -0,531$ и $r = -0,576$; $p < 0,05$).

Выводы. Инсайт-ориентированная психотерапия доказала свою эффективность в терапии больных шизофренией. Целесообразно повышать осознание пациентами симптомов болезни, их причин, необходимости лечения и эффективности медикаментов, в то же время оставлять интактными те аспекты инсайта, которые повышают риск появления депрессии, психологического дистресса и самостигматизации.

Ключевые слова:

инсайт, шизофрения, инсайт-ориентированная психотерапия.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 397–403

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130551

E-mail: oosokina@ukr.net, ivnyevbb@gmail.com

Критичність до хвороби при шизофренії: діагностика та інсайт-орієнтована психотерапія

О. І. Осокіна, Б. Б. Івнев, Г. Г. Путятін, С. Г. Ушенин, Є. М. Денисов

Феномен порушення усвідомлення пацієнтами своєї хвороби («критичність до хвороби», або «інсайт») – патогномічний діагностичний критерій, котрий відрізняє шизофренію від багатьох інших психічних розладів. Більшість пацієнтів із шизофренією не усвідомлюють свою хворобу, що ускладнює їхнє лікування. Діагностика інсайту при шизофренії – важливий напрям, від якого залежить обсяг і зміст реабілітаційних програм.

Мета роботи – вивчити структуру інсайту у хворих на шизофренію, його взаємозв'язки з деякими клінічними, соціально-психологічними показниками та вплив інсайт-орієнтованої психотерапії на наслідки шизофренії.

Матеріали та методи. Обстежили 237 пацієнтів із шизофренією: 139 (58,6 %) чоловіків і 98 (41,4 %) жінок віком 18–35 років. Пацієнти основної групи (122 особи) отримували фармакотерапію та були включені у програму інсайт-орієнтованої психотерапії. Пацієнти групи порівняння (115 осіб) отримували стандартне лікування. Рівень інсайту визначили за допомогою шкали порушення усвідомлення психічного розладу (SUMD). Для вивчення соціальних показників використовували шкалу соціального функціонування в різних галузях В. В. Зайцева (1999), короткий опитувальник ВООЗ для оцінювання якості життя (WHOQOL-BREF) та адаптований варіант шкали самостигматизації (SSMIS). Наслідки шизофренії оцінювали за допомогою шкал IMR і RMQ. Рівень когнітивного функціонування визначали за шкалою GACF-CogFu, вираженість депресії – за шкалою А. Т. Бека (BDI), механізми психологічного захисту – за шкалою R. Plutchik, H. Kellerman (1979). Виконали математичне опрацювання результатів.

Результати. Визначили залежність між вищим ступенем усвідомлення пацієнтами хвороби та кращим її прогнозом ($r = -0,507$; $p < 0,05$), вищим рівнем соціального функціонування ($r = 0,478$), якості життя ($r = -0,311$; $p < 0,05$), когнітивного

Ключові слова:

інсайт, шизофренія, інсайт-орієнтована психотерапія.

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 397–403

функціонування ($r = -0,508$; $p < 0,05$) з меншою напруженістю захисних психологічних механізмів ($r = -0,401$; $p < 0,05$). Встановили неоднакове прогностичне значення окремих сторін інсайту: високий ступінь усвідомлення симптомів хвороби ($r = -0,318$; $p < 0,05$), необхідності лікування ($r = -0,603$; $p < 0,05$), ефекту від медикаментів ($r = -0,312$; $p < 0,05$); низький ступінь усвідомлення того, як оточення сприймає хворобу ($r = 0,527$; $p < 0,05$) та її соціальні наслідки ($r = 0,419$; $p < 0,05$) – позитивно співвідносяться з успішним прогнозом хвороби. Найбільший зв'язок із ризиком депресивної симптоматики й самостигматизації мали такі аспекти інсайту: усвідомлення факту наявності психічного розладу ($r = -0,365$ і $r = -0,525$ відповідно; $p < 0,05$) і сприйняття його оточенням ($r = -0,654$ і $r = -0,417$; $p < 0,05$), усвідомлення формулювання діагнозу ($r = -0,312$ і $r = -0,45$; $p < 0,05$), соціальних наслідків захворювання ($r = -0,3$ і $r = -0,621$; $p < 0,05$) та їхнє сприйняття оточенням ($r = -0,531$ і $r = -0,576$; $p < 0,05$).

Висновки. Інсайт-орієнтована психотерапія довела свою ефективність у терапії хворих на шизофренію. Доцільно підвищувати усвідомлення пацієнтами симптомів хвороби, їхніх причин, необхідності лікування та ефективності медикаментів, водночас залишати інтактними ті аспекти інсайту, що підвищують ризик появи депресії, психологічного дистресу й самостигматизації.

Key words:

insight,
schizophrenia,
psychotherapy.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 397–403

Unawareness of the disease in patients with schizophrenia: diagnosis and insight-oriented psychotherapy

O. I. Osokina, B. B. Ivnyev, G. G. Putyatin, S. G. Ushenin, Ye. M. Denisov

Relevance. Phenomenon of patients' unawareness of their illness (insight) is a pathognomonic diagnostic criterion that distinguishes schizophrenia from many other psychiatric disorders. More than half of patients with schizophrenia do not realize their illness that makes their treatment more difficult. Diagnosis of insight in patients with schizophrenia is an important issue. The volume and content of rehabilitation programs depends on it.

The purpose of research is to study the structure of insight in patients with schizophrenia, its relationship with certain clinical, social and psychological indicators, and to assess the influence of insight-oriented psychotherapy on the outcomes of schizophrenia.

Material and methods. 237 patients with schizophrenia were studied: 139 (58.6 %) men and 98 (41.4 %) women aged 18-35 years. Patients of the main group (122 people) received pharmacotherapy and were included in the program of insight-oriented psychotherapy. Patients of the comparison group (115 people) received standard treatment. Measurement of the insight level was carried out using the scale of unawareness of mental disorder (SUMD). To study social indicators the scale of social functioning in various spheres was used (Zaitsev, 1999). The quality of life level and social stigma were measured by WHOQOL-BREF and adapted version of the self-stigmatization scale (SSMIS). Evaluation of outcomes in schizophrenia was carried out using the IMR and RMQ scales. The level of cognitive functioning was assessed by the GACF-CogFu scale. The severity of depression was measured by the scale developed by Beck (BDI). The mechanisms of psychological defense were assessed using the scale of R. Plutchik, H. Kellerman (1979). Mathematical processing of the results was also carried out.

Results. Correlations were found between a higher level of patient awareness of the disease and its better prognosis ($r = -0.507$; $P < 0.05$), a higher level of social functioning ($r = 0.478$; $P < 0.05$), quality of life ($r = -0.311$; $P < 0.05$), cognitive functioning ($r = -0.508$; $P < 0.05$) and a lower intensity of defensive psychological mechanisms ($r = -0.401$; $P < 0.05$). A different predictive value of some insight components was found. There were detected correlations between a successful disease prognosis and a high degree of patient awareness of the disease symptoms ($r = -0.318$; $P < 0.05$), the need for treatment ($r = -0.603$; $P < 0.05$), the drug effect ($r = -0.312$; $P < 0.05$) and a low awareness level of how people perceive the patient's illness ($r = 0.527$; $P < 0.05$) and its social consequences ($r = 0.419$; $P < 0.05$). The highest association with the risk of depressive symptoms and self-stigmatization had the following insight components: awareness of the mental illness presence ($r = -0.365$ and $r = -0.525$, respectively; $P < 0.05$) and perception by others ($r = -0.654$ and $r = -0.417$; $P < 0.05$), awareness of the diagnosis ($r = -0.312$ and $r = -0.45$; $P < 0.05$), social consequences of the disease ($r = -0.3$ and $r = -0.621$; $P < 0.05$) and their perception by others ($r = -0.531$ and $r = -0.576$; $P < 0.05$).

Conclusions. Insight-oriented psychotherapy has proven effective in patients with schizophrenia treatment. It is reasonable to increase the patients' awareness of the disease symptoms, their causes, the need for treatment and the effectiveness of medicines, while leaving intact those aspects of insight that increase the risk of depression, psychological distress and self-stigmatization.

В современной научной литературе и клинической практике при диагностике шизофрении внимание уделяется феномену нарушения осознания пациентами своей болезни (в отечественной литературе этот термин обозначается как «критичность» [1], в зарубежной – «инсайт» [2,3]), который является патогномичным дифференциально-диагностическим критерием, отличающим шизофрению от многих других психических расстройств. От 30 % до 97 % пациентов с шизофренией не осознают свою болезнь, что затрудняет их лечение [4,5]. Установлено, что 30–50 % пациентов полностью отказываются от лечения после госпитализации или

принимают медикаменты в сниженных дозах [6]. Около 55 % больных нарушают режим приема медикаментов через 3 месяца после выписки из стационара. Процент пациентов с шизофренией, «выпавших» из амбулаторного наблюдения, доходит до 50 % [7,8].

Клиническая практика сталкивается с методологической неразработанностью и недифференцированностью понятия «критичность». Современное состояние проблемы осознания психической болезни при шизофрении характеризуется разрозненностью и противоречивостью накопленных эмпирических данных в рамках различных научных направлений и теорий.

Важное практическое значение имеет методологически грамотная диагностика инсайта, а также качественное проведение психокоррекционных мероприятий [9]. Исследование уровня инсайта у больных шизофренией – необходимое и перспективное направление в связи с зависимостью от выраженности данного феномена объема и содержания реабилитационных программ, а также прогностическим его значением [10].

Цель работы

Изучение структуры инсайта у больных шизофренией, его взаимосвязи с показателями клинического и социально-психологического восстановления пациентов и воздействие инсайт-ориентированной психотерапии на исходы шизофрении.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 237 пациентов с шизофренией или психозами шизофренического спектра (далее – шизофрения), поступивших впервые в жизни в учреждения психиатрического профиля. Среди пациентов было 139 (58,6 %) мужчин и 98 (41,4 %) женщин в возрасте 18–35 лет.

Для достижения цели исследования из выборки пациентов сформировали 2 группы. Пациенты основной группы (122 человека) получали медикаментозное лечение и были включены в разработанную авторами программу инсайт-ориентированной психотерапии (ИОПТ). Пациенты группы сравнения (115 человек) получали стандартное лечение в соответствии с клиническими протоколами оказания психиатрической помощи для данного контингента больных.

Распределение больных по ведущему синдрому: параноидный – 91 (38,4 %) пациент, синдром психического автоматизма – 73 (30,8 %), кататонический – 5 (2,1 %), аффективно-бредовый – 68 (28,7 %).

Распределение больных по диагностическим категориям (в соответствии с МКБ-10): шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (F20.09) – 63 (26,6 %) пациента, шизофрения кататоническая, период наблюдения менее года (F20.29) – 5 (2,1 %), шизоаффективное расстройство (F25) – 65 (27,4 %), острое шизофреноподобное психотическое расстройство (F23.2) – 19 (8,0 %), острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – 71 (30,0 %), острое преимущественно бредовое психотическое расстройство (F23.3) – 14 (5,9 %).

Все пациенты получали медикаментозное лечение антипсихотическими препаратами. Предпочтение отдавали атипичным антипсихотикам в связи с их положительным влиянием на нейрокогнитивное функционирование и лучшую переносимость по сравнению с типичными нейролептиками.

Для измерения уровня инсайта у больных шизофренией использована шкала SUMD (The Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder), адаптированная В. П. Иржевской (2009) [11, 12]. Каждую из шкал оценивали по таким параметрам: 1) «осознание» (степень признания реальности факта наличия психической болезни, ее проявлений и последствий); 2) «понимание причин» (осознание причинных связей между психической бо-

лезнью пациента и реальностью окружающего его мира, его индивидуальной деятельностью в мире и его самого; 3) «восприятие окружающих» (оценка осознания пациентом восприятия психической болезни окружающими людьми, т. е. восприятие психической болезни в системе отношений общества). Общий средний балл по шкале SUMD от 1,0 до 1,9 свидетельствовал о полном осознании болезни; от 2,0 до 3,9 – о частичном; от 4,0 до 5,0 – о нарушенном инсайте. Исследование объективного и субъективного показателей исходов шизофрении проводили при помощи шкал IMR (Illness Management and Recovery) и RMQ (Recovery Markers Questionnaire) [13]. Для изучения социальных показателей использовали шкалу социального функционирования (СФ) в различных сферах В. В. Зайцева (1999) [14], краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (КЖ) – WHOQOL-BREF (The World health organization Quality of Life, WHO, 1996) и адаптированную шкалу самостигматизации SSMIS (The Self-Stigma of Mental Illness Scale) [15]. Уровень когнитивного функционирования (КФ) оценивали по шкале GACF-CogFu (Global Assessment of Cognition Function, 2004) [16], уровень депрессии – по шкале А. Т. Бека BDI (Beck Depression Inventory), напряженность механизмов психологической защиты (МПЗ) – по шкале R. Plutchik, H. Kellerman (1979).

Математическую обработку результатов выполнили в статистическом пакете «Statistica 5.0». При оценке количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение показателя (\bar{X}) и среднеквадратическую ошибку среднего (m). Для качественных признаков рассчитывали частоту встречаемости признака (%) и стандартную ошибку ($m\%$). При сравнении частоты встречаемости качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при критическом уровне значимости $p = 0,05$. Линейную связь между признаками устанавливали методом проведения корреляционного анализа. В случае отличия распределения от нормального использовали показатель ранговой корреляции Спирмена r . В случае, когда расчетное значение коэффициента корреляции отличалось от 0 на уровне значимости $p \leq 0,05$, принимали гипотезу о наличии между изучаемыми признаками линейной корреляционной связи.

Результаты и их обсуждение

В соответствии со шкалой SUMD осознание пациентами своего заболевания оценивали по 7 основным шкалам и 3 параметрам осознания болезни посредством присуждения ответам пациента от 1 до 5 баллов по интервальной шкале. Высокие значения по шкалам указывали на выраженное нарушение осознания болезни, а низкие значения свидетельствовали о наличии критического отношения пациента к своему заболеванию.

Методика включала шкалы: 1) шкала «наличие психического расстройства» характеризовала обобщенное представление о наличии психической болезни; 2) по шкале «симптомы психического расстройства» рассматривали репрезентацию обусловленных болезнью ощущений и состояний; 3) шкала «необходимость лечения» отражала мотивационные особенности

Таблица 1. Динамика общего показателя инсайта по шкале SUMD у больных шизофренией в исследуемых группах

Группы	Первичное исследование	Через 6 месяцев	Через 1 год	Через 2 года	p
Основная	3,42 ± 0,07	1,83 ± 0,06* ^s	1,77 ± 0,06* ^s	1,67 ± 0,06* ^s	p ¹ < 0,001; p ² < 0,001; p ³ < 0,001
Сравнения	3,81 ± 0,08	3,66 ± 0,08 ^s	3,59 ± 0,08 ^s	3,57 ± 0,09 ^s	p ¹ > 0,05; p ² > 0,05; p ³ > 0,05
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

p: уровень значимости различий; *: отличие от показателей при первичном исследовании статистически значимо в основной группе (p < 0,05); ^s: отличие показателей между группами в соответствующий период времени статистически значимо (p < 0,05); p¹: отличие от показателей при первичном исследовании и через 6 месяцев; p²: отличие от показателей при первичном исследовании и через 1 год; p³: отличие от показателей при первичном исследовании и через 2 года; цифровые значения приведены в баллах.

позиции пациента по отношению к болезни; 4) шкала «эффект медикаментов» характеризовала особенности представления больного о динамике своего психического состояния; 5) шкала «социальные последствия болезни» характеризовала степень принятия и адекватность перестройки преморбидной мотивационной структуры у больных; 6) шкала «название психического расстройства» описывала особенности формализации представления о болезни в названии заболевания; 7) шкала «определение психического расстройства» характеризовала целостность восприятия психического расстройства как группы разнообразных психопатологических симптомов.

Качество инсайта определяли посредством количественной оценки степени убежденности пациента в собственных представлениях о болезни. Полное осознание (1 балл) характеризовало адекватную и устойчивую репрезентацию внешней картины болезни (пациент был полностью уверен в правильности собственных представлений, и они совпадали с объективной медико-социальной реальностью заболевания). Частичное осознание (3 балла) указывало на противоречивость и несформированность адекватной репрезентации внешней картины болезни (пациент проявляет неуверенность и отсутствие четких убеждений в отношении своего заболевания). Нарушенное осознание (5 баллов) свидетельствовало об искаженной репрезентации объективной реальности болезни.

У 72,1 % пациентов с шизофренией при первичном исследовании имел место низкий уровень инсайта. Сразу после купирования манифестного приступа болезни общий показатель инсайта в основной группе (3,42 ± 0,07 балла) статистически значимо (p > 0,05) не отличался от его значения в группе сравнения (3,81 ± 0,08 балла). Это делало возможным оценить эффективность ИОПТ, которую проводили в основной группе пациентов.

Авторы разработали когнитивную модель ИОПТ больных шизофренией [17], находящейся в психотическом состоянии, а также в период ремиссии. ИОПТ была направлена на психокоррекцию отдельных аспектов нарушенного инсайта и оптимизацию осознания болезни в целом. Согласно данной модели работа велась над осознанием только тех аспектов инсайта, которые способствовали лучшему социальному и клиническому прогнозу болезни. ИОПТ ставила ряд задач: 1) оптимизировать имеющиеся у пациента знания относительно факта наличия психического расстройства, его названия, причин и возможных социальных последствий; 2) повысить осознание пациентом актуальных психопатологических симптомов, составляющих клиническую картину его заболе-

вания, их отграничение от нормальной психической деятельности; 3) повысить осознание необходимости медикаментозного лечения и того, что назначенное медикаментозное лечение эффективно по отношению к симптомам психического расстройства; 4) осознание необходимости психотерапевтических вмешательств, направленных на установление неадаптивных МПЗ и оптимизацию стратегий преодоления имеющихся нарушений.

Динамика общего показателя инсайта по шкале SUMD у пациентов основной и сравниваемой групп представлена в *таблице 1*. Межгрупповой анализ показал различия (p < 0,05) показателя инсайта в периоды 6 месяцев, 1 и 2 года после манифестации болезни. У пациентов основной группы имела место отчетливая положительная динамика инсайта на протяжении двухлетнего периода, о чем свидетельствовало наличие статистически значимых различий (p < 0,001) данного показателя в сравнении с его первоначальными значениями. В группе сравнения такие различия отсутствовали (p > 0,05). Эти результаты подтверждали эффективность ИОПТ, которую проводили в основной группе пациентов.

Анализ корреляционных связей между различными структурными элементами инсайта (по шкале SUMD) и другими клиническими и социально-психологическими показателями у больных шизофренией представлен в *таблице 2*.

Показатель КФ, полученный по шкале GAF-CogFu, связан средней отрицательной корреляционной связью с нарушением таких аспектов инсайта, как осознание наличия психического расстройства (r = -0,403; p < 0,05), его симптомов (r = -0,453; p < 0,05) и причин их возникновения (r = -0,325; p < 0,05), осознание необходимости лечения (r = -0,413; p < 0,05), эффекта от приема медикаментов (r = -0,564; p < 0,05) и социальных последствий заболевания (r = -0,438; p < 0,05). То есть чем большим было осознание данных аспектов инсайта, тем лучшим было КФ у пациентов.

Также имели место средней степени выраженности положительные корреляционные связи между показателем функционирования пациентов в различных сферах социальной жизни и осознанием симптомов психического расстройства (r = 0,514; p < 0,05), пониманием их причин (r = 0,211; p < 0,05), необходимости лечения (r = 0,521; p < 0,05) и наличия эффекта от медикаментов (r = 0,449; p < 0,05).

Уровень КЖ, который оценили по методике WHOQOL-BREF, был выше при более высоких значениях показателей осознания необходимости лечения (r = -0,323; p < 0,05) и наличия эффекта от медикаментов (r = -0,412; p < 0,05), снижался при хорошем осознании

Таблица 2. Анализ зависимости структуры инсайта по шкале SUMD с некоторыми клиническими и социально-психологическими показателями у пациентов через 2 года после манифестации шизофрении

Шкалы SUMD	Показатель СФ (опросник В. В. Зайцева)	Показатель КЖ (WHOQOL-BREF)	Выраженность депрессии (шкала Бека BDI)	Уровень самостигматизации (SSMIS)	Напряженность МПЗ (шкала R. Plutchik и H. Kellerman)	Показатель КФ (GACF-CogFu)	Клиническая шкала – IMR	Самооценочный опросник – RMCQ	Общий показатель выздоровления
Осознание наличия психического расстройства			$r = -0,525$	$r = -0,365$	$r = -0,303$	$r = -0,403$			
Осознание восприятия психического расстройства окружающими			$r = -0,417$	$r = -0,654$	$r = -0,408$		$r = 0,447$	$r = 0,402$	$r = 0,527$
Осознание симптомов психического расстройства	$r = 0,514$					$r = -0,453$		$r = -0,319$	$r = -0,318$
Понимание причин симптомов	$r = 0,211$					$r = -0,325$			
Осознание необходимости лечения	$r = 0,521$	$r = -0,323$				$r = -0,413$	$r = -0,321$	$r = -0,561$	$r = -0,603$
Осознание наличия эффекта от медикаментов	$r = 0,449$	$r = -0,412$				$r = -0,564$	$r = -0,301$	$r = -0,466$	$r = -0,312$
Осознание социальных последствий заболевания			$r = -0,621$	$r = -0,3$	$r = -0,433$	$r = -0,438$			
Осознание восприятия социальных последствий заболевания окружающими		$r = 0,243$	$r = -0,576$	$r = -0,531$	$r = -0,541$		$r = 0,547$	$r = 0,521$	$r = 0,419$
Осознание диагноза психического расстройства		$r = 0,422$	$r = -0,45$	$r = -0,312$	$r = -0,313$				
Общий суммарный показатель инсайта	$r = 0,478$	$r = -0,311$			$r = -0,401$	$r = -0,508$	$r = -0,466$	$r = -0,519$	$r = -0,507$

приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена; представлены только достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$).

восприятия социальных последствий заболевания ($r = 0,243$; $p < 0,05$) окружающими и осознании названия психического расстройства ($r = 0,422$; $p < 0,05$).

Выраженность депрессивной симптоматики у пациентов основной группы была больше при лучшем осознании наличия психического расстройства ($r = -0,525$; $p < 0,05$), его названия ($r = -0,45$; $p < 0,05$), восприятия болезни окружающими ($r = -0,417$; $p < 0,05$), понимании ее социальных последствий ($r = -0,621$; $p < 0,05$) и их восприятии окружающими ($r = -0,576$; $p < 0,05$).

Показатель самостигматизации, измеренный по шкале SSMIS, также был связан отрицательными корреляционными связями со многими аспектами инсайта: уровень самостигматизации достоверно увеличивался при более полном осознании пациентами факта наличия психического расстройства ($r = -0,365$; $p < 0,05$), своего диагноза ($r = -0,312$; $p < 0,05$), восприятия психического расстройства окружающими ($r = -0,654$; $p < 0,05$), осознания социальных последствий заболевания ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и восприятия их окружающими людьми ($r = -0,531$; $p < 0,05$).

Анализируя связь между уровнем напряженности МПЗ и степенью нарушения осознания болезни, можно отметить достоверное увеличение напряженности МПЗ при хорошем осознании таких аспектов инсайта: диагноз психического расстройства ($r = -0,313$; $p < 0,05$), наличие психического расстройства ($r = -0,303$; $p < 0,05$) и его восприятие окружающими ($r = -0,408$; $p < 0,05$), социальные последствия заболевания ($r = -0,433$; $p < 0,05$) и восприятие их окружающими ($r = -0,541$; $p < 0,05$).

Показатели объективной и субъективной оценки исходов болезни (по методикам IMR и RMCQ) были достоверно выше при более полном осознании пациентами симптомов психического расстройства ($r = -0,318$; $p < 0,05$), необходимости лечения ($r = -0,603$; $p < 0,05$), наличия эффекта от медикаментов ($r = -0,312$; $p < 0,05$) и отсутствии осознания восприятия психического расстройства ($r = 0,527$) и социальных последствий болезни окружающими ($r = 0,419$; $p < 0,05$).

Таким образом, более высокий общий суммарный

показатель инсайта у больных шизофренией был достоверно связан с более высоким уровнем СФ ($r = 0,478$; $p < 0,05$), КЖ ($r = -0,311$; $p < 0,05$), КФ ($r = -0,508$; $p < 0,05$), показателями объективно оцениваемого исхода ($r = -0,466$; $p < 0,05$) и субъективной оценкой пациентами исхода болезни ($r = -0,519$; $p < 0,05$), а также с более низкой напряженностью МПЗ ($r = -0,401$; $p < 0,05$).

Исследование инсайта у больных шизофренией подтверждает его зависимость от состояния когнитивных функций (нейрокогнитивная теория инсайта), а также зависимость от уровня осознания различных аспектов инсайта таких социально-психологических характеристик, как СФ, КЖ, уровень самостигматизации, напряженность МПЗ и показатели исходов болезни.

Хорошее осознание факта наличия психического расстройства, его социальных последствий, формулировки диагноза, а также полное осознание восприятия психического расстройства и его социальных последствий окружающими людьми достоверно повышает риск появления депрессивной симптоматики. Эти факты подтверждают психологическую обусловленность нарушения инсайта (теория отрицания), которая связана с увеличением напряженности защитного механизма отрицания или вытеснения, позитивной переоценкой проблемы и частичной амнезией пациентами своего психического состояния.

Распределение больных основной группы в зависимости от уровня выраженности инсайта до и после проведения ИОПТ через полгода после психического приступа показало значительное увеличение удельного веса пациентов, имеющих частичное осознание болезни, – 89 (73,0 %) человек, полное осознание имело место у 22 (18,0 %), нарушенное – у 11 (9,0 %) больных. В сравниваемой группе 15 (13,0 %) больных попадали под критерии полного осознания болезни, частично осознавали свою болезнь 39 (33,9 %) человек, большая часть больных имела нарушенный инсайт – 61 (53,0 %) человек.

В основной группе через 1 и 2 года после манифестации болезни продолжали преобладать пациенты с

частичным инсайтом (81 (66,4 %) и 75 (61,5 %) больных соответственно), у 32 (26,2 %) человек через 1 год, у 39 (32,0 %) человек через 2 года после психотического приступа отмечено полное осознание аспектов инсайта; в меньшинстве (9 (7,4 %) человек через 1 год и 8 (6,6 %) человек через 2 года после приступа психоза) были пациенты, инсайт у которых оставался нарушенным.

Иная картина имела место в группе сравнения: через 6 месяцев, 1 год и 2 года после психотического приступа в группе преобладали пациенты с нарушенным инсайтом (61 (53,0 %), 48 (41,7 %) и 51 (44,3 %) человек соответственно). Значительно меньшим по сравнению с основной группой был удельный вес пациентов с частичным (39 (33,9 %), 44 (38,3 %) и 38 (33,0 %) человек) и полным (15 (13,0 %), 23 (20,0 %) и 26 (22,6 %) пациентов соответственно) инсайтом.

Выводы

1. Уровень критичности к своему заболеванию при шизофрении оказывает позитивное влияние на восстановление СФ и КЖ пациентов. Разработанная авторами когнитивная модель ИОПТ больных шизофренией с дифференцированным подходом к психокоррекции различных аспектов инсайта доказала свою эффективность. Наиболее предпочтительна коррекция тех его аспектов, которые не связаны с риском появления депрессивной симптоматики, выраженного дистресса и самостигматизации. В рамках ИОПТ целесообразно повышение осознания пациентами симптомов психического расстройства, их причин, необходимости лечения и наличия эффекта от медикаментов.

2. Полученные данные о структуре инсайта у больных шизофренией и его корреляционных связях с некоторыми клиническими и социально-психологическими показателями сформировали научный базис для разработки когнитивной модели ИОПТ, которая доказала свою эффективность и может быть использована в системе реабилитации больных шизофренией.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение вопроса об объеме и длительности применения ИОПТ является приоритетным направлением дальнейших научных исследований.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Осокина О. И., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. психиатрии, психотерапии, наркологии и мед. психологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Ивнев Б. Б., д-р мед. наук, профессор, ректор ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Путятин Г. Г., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, наркологии и мед. психологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Ушенін С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, наркологии и мед. психологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Денисов Е. М., канд. мед. наук, доцент каф. психиатрии, психотерапии, наркологии и мед. психологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Відомості про авторів:

Осокіна О. І., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Івнев Б. Б., д-р мед. наук, професор, ректор ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Путятін Г. Г., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Ушенін С. Г., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Денисов Є. М., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Information about authors:

Osokina O. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine. Ivnyev B. B., MD, PhD, DSc, Professor, Rector, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Putyatin G. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Ushenin S. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Denisov Ye. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 07.03.2018

Список литературы

- Лихолетова О.И. Инсайт при первом психотическом эпизоде шизофрении / О.И. Лихолетова // Актуальні питання сучасної медицини : міжнародна наукова конференція студентів і молодих вчених, присвячена 20-річчю медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна : зб. тез конф. – Харків, 2013. – С. 201–202.
- Insight in Schizophrenia: Relationship to Positive, Negative and Neurocognitive Dimensions / B. Joseph, J.C. Narayanaswamy, G. Venkatasubramanian // Indian J. Psychol. Med. – 2015. – Vol. 37(1). – P. 5–11.
- The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia / G. Konstantakopoulos, D. Ploumpidis, P. Oulis, et al. // Schizophr. Res. – 2014. – Vol. 152. – P. 217–222.
- Insight change in psychosis: Relationship with neurocognition, social cognition, clinical symptoms and phase of illness / P.J. Quee, L. van der Meer, L. Krabbendam, et al. // Acta Psychiatr. Scand. – 2014. – Vol. 129. – P. 126–133.
- Ekinici O. Association between insight, cognitive insight, positive symptoms and violence in patients with schizophrenia / O. Ekinici, A. Ekinici // Nord J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 67. – P. 116–123.
- Инсайт и показатели клинического, социального и личностного выздоровления больных с манифестным приступом шизофрении / О.И. Осокина, Г.Г. Путятин, С.Г. Пырков и др. // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – 2014. – Вип. 18. – Т. 2. – С. 167–174.
- Крупченко Д.А. Клиническое значение осознания болезни при шизофрении / Д.А. Крупченко // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – №1(07). – С. 6–16.
- Insight in stable schizophrenia: Relations with psychopathology and cognition / C. Mingrone, P. Rocca, F. Castagna et al. // Compr. Psychiatry. – 2013. – Vol. 54. – P. 484–492.
- Абрамов В.А. Жизнь с психическим расстройством: экзистенциально-личностные аспекты выздоровления / В.А. Абрамов, О.И. Осокина, Б.Б. Ивнев. – Донецк : Каштан, 2014. – 424 с.
- Осокина О.И. Шизофрения: анализ спектра психозов / О.И. Осокина. – Краматорск : Каштан, 2016. – 340 с.
- Харчук Е.В. Отношение к болезни у пациентов с сочетанием параноидной шизофрении и гипертонической болезни / Е.В. Харчук // Український медичний часопис. – 2013. – №3(95). – С. 157–159.

- [12] Иржевская В.П. Нарушение осознания психической болезни при шизофрении: дис. на соискание ученой степени к.психол.н. : 19.00.04 / В.П. Иржевская. – М., 2009. – 212 с.
- [13] Outcome Measures. Mental Health Services. County of San Diego // Health and Human Services Agency, 2009. – 12 p.
- [14] Зайцев В.В. Влияние семейных отношений на социальную адаптацию и качество жизни больных шизофренией : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.18 «Психиатрия» / В.В. Зайцев. – СПб., 1999. – 23 с.
- [15] Методичний комплекс оцінки екзистенційно-особистісного відновлення хворих з першим психотичним епізодом : методичні рекомендації / Н.О. Марута, В.А. Абрамов, О.І. Осокіна та ін. – Донецьк, 2013. – 40 с.
- [16] Cognitive Functioning Scale: A Scale for Rating Functioning Related to Cognitive Impairment in Schizophrenia / L. Alphas, F. Rappard, G. Haig et al. // Pfizer, UCLA – 2004. – 16 p.
- [17] Інсайт-орієнтована психотерапія у хворих з першим психотичним епізодом: методичні рекомендації / Н.О. Марута, В.А. Абрамов, О.І. Осокіна та ін. – Донецьк, 2013. – 24 с.
- [15] Maruta, N. O., Abramov, V. A., Osokina, O. I., Riapolova, T. L., Vygovska, O. M., & Studzinskii, O. H. (2013) *Metodychnyi kompleks otsinky ekzystentsiino-osobystisnoho vidnovlennia khvorykh z pershyim psykhotychnym epizodom [Methodical complex of estimation of existential-personal recovery of patients with the first psychotic episode]*. Donetsk. [in Ukrainian].
- [16] Alphas, L., Rappard, F., & Haig, G. (2004) Cognitive Functioning Scale: A Scale for Rating Functioning Related to Cognitive Impairment in Schizophrenia. Pfizer, UCLA.
- [17] Maruta, N. O., Abramov, V. A., Osokina, O. I., Holodenko, O. M., Denisov, E. M., Studzinskii, O. G., & Maltapar, O. K. (2013) *Insait-orientovana psykhoterapiia u khvorykh z pershyim psykhotychnym epizodom [Insight-oriented psychotherapy in patients with the first psychotic episode]*. Donetsk. [in Ukrainian].

References

- [1] Likholetova, O. I. (2013). Insajt pri pervom psikhotosheskom e'pizode shizofrenii [Insight in patients with the first psychotic episode of schizophrenia. *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny*. Abstracts of Papers of the International scientific conference of students and young scientists dedicated to the 20th anniversary of the medical faculty of the Kharkiv National University named by V.N. Karazin. (pp. 201–202). Kharkiv. [in Russian].
- [2] Joseph, B., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2015) Insight in Schizophrenia: Relationship to Positive, Negative and Neurocognitive Dimensions. *Indian J. Psychol. Med.*, 37(1), 5–11. doi: 10.4103/0253-7176.150797.
- [3] Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Nikitopoulou, S., Papadimitriou, G. N., & David, A. S. (2014) The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 152, 217–222. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.022.
- [4] Quee, P. J., Van der Meer, L., Krabbendam, L., de Haan, L., Chan, W. Y., Wiersma, D., et al. (2014). Insight change in psychosis: relationship with neurocognition, social cognition, clinical symptoms and phase of illness. *Acta psychiatrica scandinavica*, 129(2), 126–133. doi: 10.1111/acps.12138.
- [5] Ekinci, O., & Ekinci, A. (2013) Association between insight, cognitive insight, positive symptoms and violence in patients with schizophrenia. *Nord J. Psychiatry*, 67, 116–123. doi: 10.3109/08039488.2012.687767.
- [6] Osokina, O. I., Putyatin, G. G., Pyrkov, S. G., Vygovskaya, E. M., Golodenko, O. N., & Mangush, T. N. (2014) Insajt i pokazateli klinicheskogo, social'nogo i lichnostnogo vyzdorovleniya bol'nykh s manifestnym pristupom shizofrenii [Insight and indicators of clinical, social and personal recovery of patients with a manifestation of schizophrenia]. *Pytannia eksperymentalnoi ta klinichnoi medytsyny*, 18(2), 167–174. [in Russian].
- [7] Krupchenko, D. A. (2012) Klinicheskoe znachenie osoznaniya bolezni pri shizofrenii [Clinical significance of awareness of the disease in schizophrenia]. *Psikhiatriya, psykhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*, 1(07), 6–16. [in Russian].
- [8] Mingrone, C., Rocca, P., Castagna, F., Montemagni, C., Sigauco, M., Scalse, M., et al. (2013) Insight in stable schizophrenia: Relations with psychopathology and cognition. *Compr. Psychiatry*, 54, 484–492. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.014.
- [9] Abramov, V. A., Osokina, O. I., & Ivniev, B. B. (2014) *Zhizn' s psikhicheskimi rasstrojstvami: e'kzistencial'no-lichnostnye aspekty vyzdorovleniya [Life with a mental disorder: the existential and personal aspects of recovery]*. Doneck : Kashtan. [in Russian].
- [10] Osokina, O. I. (2016) *Shizofreniya: analiz spektra psikhovoz [Schizophrenia: analysis of the psychosis spectrum]*. Kramatorsk: Kashtan. [in Russian].
- [11] Harchuk, Y. V. (2013) Otnoshenie k bolezni u pacientov s sochetaniem paranoidnoj shizofrenii i gipertonicheskoj bolezni [Attitude to disease in patients with paranoid schizophrenia and hypertension comorbidity]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(95), 157–159. [in Russian].
- [12] Irzhevskaya, V. P. (2009) *Naruszenie osoznaniya psikhicheskoy bolezni pri shizofrenii (Dis... kand. psikh. nauk)*. [Unawareness of mental illness in schizophrenia. Dr. psychol. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- [13] (2009). Outcome Measures. Mental Health Services. County of San Diego. *Health and Human Services Agency*.
- [14] Zajcev, V. V. (1999) *Vliyanie semeinykh otnoshenij na social'nuyu adaptaciju i kachestvo zhizni bol'nykh shizofreniej (Avtoref. dis... kand. med. nauk)*. [Influence of family relations on social adaptation and quality of life of patients with schizophrenia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Saint Petersburg. [in Russian].

Histological study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis

R. O. Shcherbyna¹, Ye. V. Vashchuk²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Sumy National Agrarian University, Ukraine

Key words:

1,2,4-triazole, hepatitis, histological techniques, tetracycline.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 404–412

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130488

E-mail:
rscherbyna@gmail.com

Despite great scientific progress in the sphere of hepatoprotectors development during recent years, the issues of hepatocytes protection and regeneration is relevant enough. In this aspect derivatives of heterocyclic systems are of great interest, in particular, of 1,2,4-triazole.

The aim is histological study of the compound of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver under tetracycline hepatitis condition.

Materials and methods. As an object of research potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate was used which is a water-soluble compound. Histological examination was carried out of the intact chickens liver (intact control); of the chickens after tetracycline administration (control pathology); of the chickens which before the administration of tetracycline were administrated PKR-173 compound or thiotriazoline. All chickens were administrated tetracycline per os in the doze of 500 mg/kg for 5 days. PKR-173 compound and thiotriazoline were administrated per os for 3 days before tetracycline in doze of 150 mg/kg and 50 mg/kg respectively.

Results. It has been noted that preventive administration of PKR-173 compound for chickens aged 7–18 days visually prevented the development of nonspecific morphological changes which are characteristic of acute moderately severe drug-induced bird's liver injury. Compound PKR-173 contributed the organ histostructure normalization, prevented dystrophy manifestations, significantly reduced necrosis of hepatocytes and inflammatory reaction in the perivenular zone of triad system. Comparative drug thiotriazoline prevented hepatocytes dystrophy manifestation, in the vast majority of chickens contributed to hepatic plates structure restoration and inflammatory response reduction. In order to confirm the visual data according to the task, a semi-quantitative assessment of the PKR-173 and thiotriazoline corrective effect on chickens liver parenchyma morphological state was carried out.

Conclusions. Analysis of the pathological process quantitative characteristics, which developed in the chicken liver after tetracycline administration and corrective influence of the investigated drugs on it, has shown that the PKR-173 compound significantly reduced the manifestations of all the pathological features detected for testing compared to control pathology. The PKR-173 compound is probably not inferior to comparative drug thiotriazoline by normalizing effect on the organ histostructure restoration and antidystrophic action intensity. The PKR-173 compound significantly outperforms the comparative thiotriazoline for anti-necrotic and anti-inflammatory effects.

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, гепатит, гістологічне дослідження, тетрациклін.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 404–412

Гістологічне дослідження корегувального впливу сполуки калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (ПКР-173) на стан печінки курчат в умовах тетрациклінового гепатиту

Р. О. Щербина, Є. В. Ващик

Незважаючи на великий науковий прогрес у галузі розробки гепатопротекторів, проблема захисту та регенерації гепатоцитів є актуальною. Інтерес у цьому аспекті викликають похідні гетероциклічних систем, а саме 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи – гістологічне дослідження корегувального впливу сполуки калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (ПКР-173) на стан печінки курчат в умовах тетрациклінового гепатиту.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що є водорозчинною сполукою. Виконали гістологічне дослідження печінки інтактних курчат (інтактний контроль); курчат, яким вводили тетрациклін (контрольна патологія); курчат, яким профілактично разом із тетрацикліном вводили сполуку ПКР-173 або тіотріазолін. Тетрациклін всім курчатам вводили per os у дозі 500 мг/кг протягом 5 діб. Сполуку ПКР-173 і тіотріазолін вводили per os протягом 3 діб до тетрацикліну в дозі 150 мг/кг та 50 мг/кг відповідно.

Результати. Профілактичне введення сполуки ПКР-173 курчатам віком 7–18 діб візуально запобігає розвитку в печінці неспецифічних морфологічних змін, характерних для гострого помірно вираженого медикаментозного ураження. Сполука ПКР-173 сприяє нормалізації гістоструктури органа, запобігає проявам дистрофії, виразно знижує некроз гепатоцитів і запальну реакцію перивенулярно у системі триад. Препарат порівняння тіотріазолін запобігає проявам дистрофії гепатоцитів, у більшості курчат сприяє відновленню балкового рисунка та зменшенню запальної реакції. Для підтвердження візуальних даних виконали напівкількісне (бальне) оцінювання коригувального впливу сполуки ПКР-173 та тіотріазоліну на морфологічний стан печінкової паренхіми курчат.

Висновки. Аналіз кількісних характеристик патологічного процесу, що розвинувся в печінці курчат після введення тетрацикліну, та коригувального впливу на нього досліджених засобів показав: сполука ПКР-173 вірогідно знижує прояви всіх визначених для тестування ознак патології порівняно з контролем. Сполука ПКР-173 вірогідно не поступається препарату порівняння тіотріазоліну за нормалізуючим впливом на відновлення гістоструктури органа, виразністю дії, що запобігає розвитку дистрофії. Сполука ПКР-173 вірогідно перевищує препарат порівняння тіотріазолін за антинекротичним і проти-запальним впливом.

Гистологическое исследование корректирующего воздействия калий 2-((4-амино-5-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата (ПКР-173) на состояние печени цыплят в условиях тетрациклинового гепатита

Р. А. Щербина, Е. В. Ващик

Несмотря на большой научный прогресс в области разработки гепатопротекторов, проблема защиты и регенерации гепатоцитов является весьма актуальной. Большую заинтересованность в данном аспекте вызывают производные гетероциклических систем, а именно 1,2,4-триаза.

Цель работы – гистологическое исследование корректирующего воздействия соединения калий 2-((4-амино-5-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат (ПКР-173) на состояние печени цыплят в условиях тетрациклинового гепатита.

Материалы и методы. Объект исследования – калий 2-((4-амино-5-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, который является водорастворимым соединением. Проведено гистологическое исследование печени интактных цыплят (интактный контроль); цыплят, которым вводили тетрациклин (контрольная патология); цыплят, которым профилактически до тетрациклина вводили соединение ПКР-173 или тиотриазолин. Тетрациклин всем цыплятам вводили *per os* в дозе 500 мг/кг в течение 5 суток. Соединение ПКР-173 и тиотриазолин вводили *per os* в течение 3 суток до тетрациклина в дозе 150 мг/кг и 50 мг/кг соответственно.

Результаты. Отмечено, что профилактическое введение соединения ПКР-173 цыплятам в возрасте 7–18 суток визуально препятствует развитию в печени птиц неспецифических морфологических изменений, характерных для острого умеренно выраженного медикаментозного поражения. Соединение ПКР-173 способствует нормализации гистоструктуры органа, препятствует проявлениям дистрофии, определено снижает некроз гепатоцитов и воспалительную реакцию перивенулярно в системе триад. Препарат сравнения тиотриазолин препятствует проявлениям дистрофии гепатоцитов, у большинства цыплят способствует восстановлению балочного рисунка и снижению воспалительной реакции. Для подтверждения визуальных данных проведена полуколичественная (балльная) оценка корректирующего воздействия соединения ПКР-173 и тиотриазолина на морфологическое состояние печеночной паренхимы цыплят.

Выводы. Анализ количественных характеристик патологического процесса, развившегося в печени цыплят после введения тетрациклина, и корректирующего воздействия на него исследованных средств показал, что соединение ПКР-173 достоверно снижает проявления всех определенных для тестирования признаков патологии по сравнению с контрольной патологией. Соединение ПКР-173 достоверно не уступает препарату сравнения тиотриазолину по нормализующему влиянию на восстановление гистоструктуры органа, выразительности препятствующего развитию дистрофии действия. Соединение ПКР-173 достоверно опережает препарат сравнения тиотриазолин по антинекротическому и противовоспалительному воздействию.

Ключевые слова:
1,2,4-триазол,
гепатит, гистологическое исследование, тетрациклин.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 404–412

Introduction

It is well-known that liver is one of the key organs, which participates virtually in all biochemical processes of the organism [1]. It is a natural filter in the organism which protects it not only from own metabolites but also from harmful medicines and chemicals [1]. This organ is essential in the processes concerned with growth and organism nutrients and energy supply and its combating different diseases, etc. [1].

Despite a great scientific progress in the sphere of hepatoprotectors development in recent years, the issues of hepatocytes protection and regeneration are still relevant nowadays [2]. In this aspect derivatives of heterocyclic systems are of great interest, in particular, of 1,2,4-triazole. Thus, derivatives of this heterocyclic system are actively investigated for their hepatoprotective qualities revealing [3–5]. That is why, taking the above mentioned into consideration, we thought it would be worthwhile to perform a histological examination of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis.

The aim

The aim was histological study of the compound of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver under tetracycline hepatitis condition.

Material and methods

Potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-yl-3)thio)acetate (PKR-173) (Fig. 1) was used as an object of research [6].

It was conducted liver histological study of the intact chickens (intact control), of the chickens after tetracycline administration (control pathology); of the chickens which before tetracycline were administrated PKR-173 compound or thiotriazolin. The study was conducted at the Central Scientific Research Laboratory (CSRL) of the National University of Pharmacology by the Senior Scientific Member Yu. B. Laryanovska, PhD (Biology), directed by O. Yu. Koshova, Head of CSRL, Senior Scientific Member, PhD (Pharmaceutical Sciences).

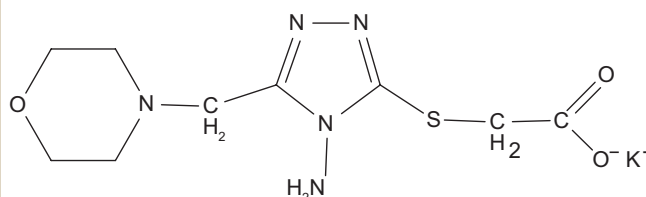


Fig. 1. Structural formula of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-yl-3)thio)acetate (PKR-173).

All chickens were administrated tetracycline per os in the dose of 500 mg/kg for 5 days. PKR-173 compound and thiotriazoline were administrated per os for 3 days before tetracycline in doze of 150 mg/kg and 50 mg/kg, respectively [7].

Selection of the chickens' samples for each experimental group was performed on the 12th day from the experiment beginning. The material was fixed in 10 % of formalin, then subjected to graded alcohols for dehydration, and then embedded in paraffin wax. Paraffin blocks were cut into 4–5 µm-thick sections with a luge microtome MC 2. The tissue slices were then stained with hematoxylin (acid Mayer's solution) and eosin for microscopic examination [8], which was performed with the help of Granum microscope. Microphotographing of images was done by means of digital video-camera Granum DSM 310. Photos were processed on computer Pentium 2,4GHz with the help of Toup View program.

For more convenient comparison and more objective picture of the obtained results a semi-quantitative estimation of liver damage degree of chickens different groups was performed on the stained with haematoxylin and eosin micropreparations. Among the assessed factors were the followings: hepatocytes dystrophy degree, presence and lesion site of hepatic plates structure damage, cells necrosis and inflammatory reaction. Semi-quantitative visual examination of the histo-chemical reactions intensity by Sokolovsky method was taken as the basis [9]. Each type of damage was estimated separately.

Disperse analysis (Kruskal–Wallis criterion) was applied for statistic results obtaining in the course of samples comparison – the criterion of Mann-Whitney at the p value of $\leq 0,05$ was considered statistically significant [10–12]. The program Statistica 6.0 was used for statistical processing.

Results and discussion

According to the results of light optical examination the liver histostructure of intact chickens conformed to healthy organ and was specific to this age period [13,14]. Liver lobulation was not obvious. Fibrous tissue between hepatic lobules was not formed. The lobules were defined by portal triad spaces – portal tracts (zones of liver artery, portal vein and bile duct branches). The zones of triads were quite narrow. Liver lobules parenchyma consisted of liver layers, each of them was formed by several polygonal form hepatocytes with somewhat rounded edges, visible cells contours and sharply defined centrally placed nucleus (mainly 1 per cell), in which nuclei and granules of chromatin were clearly visualized. Cytoplasm of hepatocytes was evenly stained, did not contain any inclusions at the visual light-optical level. Radial direction of liver plates was the most obvious near the central veins; at the distance the plates had round shape. Between the liver plates there were sinusoid hemocapillaries, in which there were a limited number of lymphoid cells and nuclear erythrocytes. Central and interlobular veins, vessels of triads generally were not expanded, not filled with blood, Kupffer cells were without specific features (Fig. 2). Part of the chickens had lymphocyte aggregations of different sizes near some interlobular veins. Central vein of lymphoid tissue wasn't observed in organ parenchyma near liver triads veins.

After tetracycline administration in the chickens liver of the control pathology group the morphological picture was observed that is typical for many other liver diseases including drug-induced ones: dystrophic changes of hepatocytes, necrosis and inflammation. Dystrophic changes were presented by a rather common prevailing hydropic dystrophy and by sufficiently limited focal small-droplet fatty dystrophy. There was also unobvious granular dystrophy which had limited nature. In the zones of hydroid degeneration the structure of liver plates was often violated,

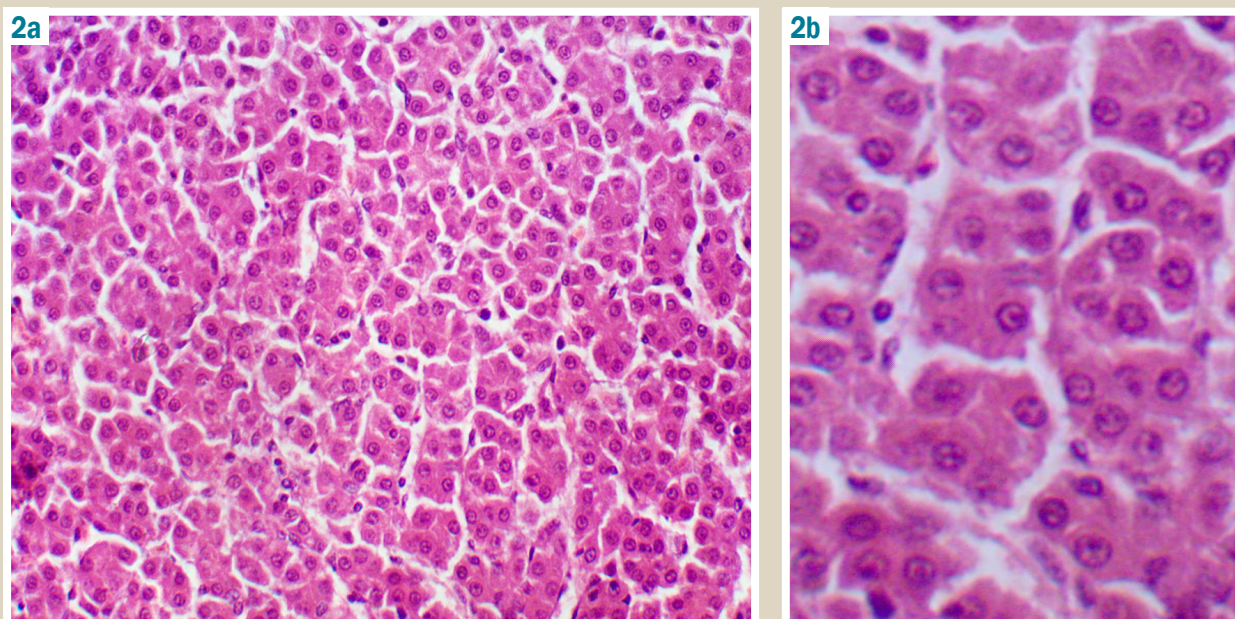


Fig. 2. Intact chicken liver fragment (a: $\times 200$, b: $\times 400$): the structure of liver plates is well-defined, hepatocytes with evenly painted cytoplasm, normal nuclei and moderately dilated sinusoidal hemocapillaries. Hematoxylin-eosin staining.

hepatocytes as well as nuclei had different size, quite often the cells lysis was obvious (Fig. 3, 4, 5).

In different loci of liver parts there were coagulative and colliquative centers of hepatocytes necrosis. They were massively infiltrated with lymphoid-histiocytic-macrophagal elements, which substituted the dead cells. Necrotic foci often looked like «thimble», but sometimes infiltrating cells penetrated between the hepatic plates in the lobule. In several loci of necrosis among infiltrative cells there were groups of «buried» hepatocytes (Fig. 6).

Inflammatory changes were limited mainly to portal areas. They were quite expressive (Fig. 8).

The unequal dilation of blood-filled sinusoidal hemocapillaries was observed, especially in subcapsular zone, there was swelling of Disse spaces, in some loci of liver lobules the veins were filled with blood or blood clots (Fig. 9).

Therefore, tetracycline administration per os in the doze of 500 mg/kg for 5 days in the control pathology group caused non-specific type of morphological changes, which are typical for other drug-induced related chickens liver damage [15].

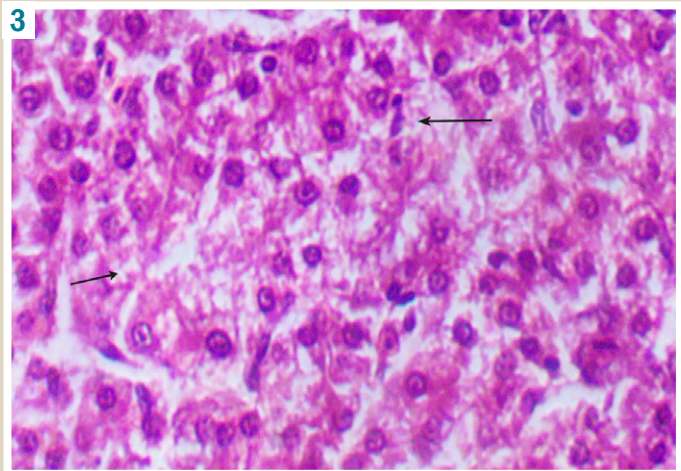


Fig. 3. Chicken liver fragment after tetracycline administration ($\times 400$). Violation of the plates pattern, hydropic degeneration of hepatocytes, lysis of cells. Hematoxylin-eosin staining.

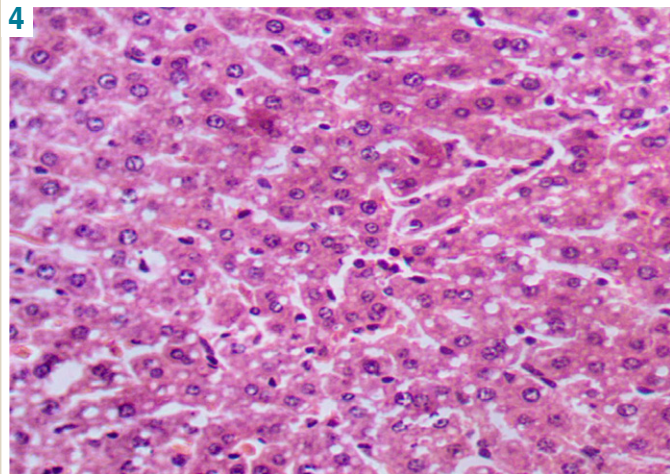


Fig. 4. Chicken liver fragment after tetracycline administration ($\times 250$). Fatty liver dystrophy. Hematoxylin-eosin staining.

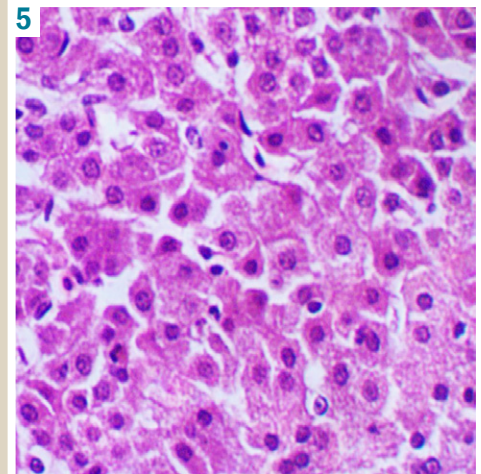


Fig. 5. Chicken liver fragment after tetracycline administration ($\times 400$). Granular dystrophy of hepatocytes. Hematoxylin-eosin staining.

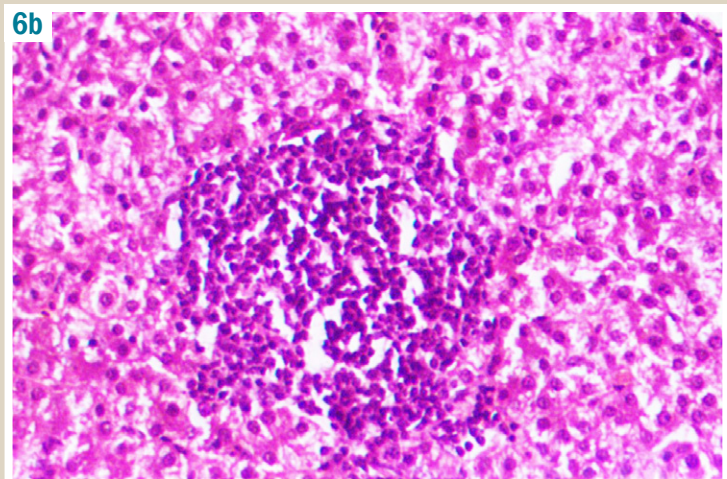
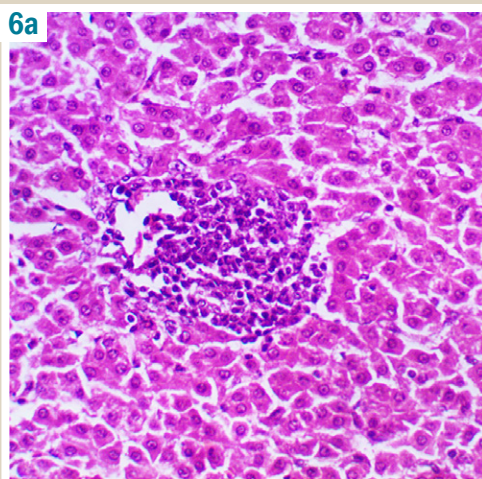


Fig. 6. Chicken liver fragment after tetracycline administration ($\times 200$). Focus of colliquative necrosis, round cell infiltration (a–b). Infiltration of lobule (b). Hematoxylin-eosin staining.

After the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline there was pronounced decrease of hydropic degeneration in all chickens liver, while fatty degeneration of hepatocytes was absent. The structure of liver plates was fully restored (Fig. 10). Granular cell dystrophy remained in restricted loci of several lobules (Fig. 11).

In some cases there were small single loci of colliquative necrosis. In the group as a whole there was decrease of hepatocytes coagulative necrosis (Fig. 12). As for inflammation reaction in the zones of portal tracts, the level of their expression varied in different chickens (Fig. 13).

Moderate proliferation of ductular epithelium was visible in some cases (Fig. 14a, b).

Thiotriazoline administration as the comparison drug had a definite positive effect on the liver parenchyma morphological state of most chickens (80 %). The birds did not have hydropic and fatty degeneration of hepatocytes, but there was moderate granular cell dystrophy. The plates pattern was generally restored, but hepatocytes were somewhat swollen, sinusoidal capillaries were often

clearly dilated, which somewhat obscured the picture clarity (Fig. 15).

Almost all these chickens had traceable local small foci of colliquative and coagulative necrosis with abundant lymphoid-macrophagal infiltration (Fig. 15, Fig. 16).

However, none of these chickens had an inflammatory reaction.

Unlike the vast majority of cases, one chicken of this group showed complete parenchyma melting with neutrophilic infiltration of detritus in a significant portion of the liver micrpreparation sample (Fig. 17).

In other parts of this micrpreparate sample massive necrosis of lobules agglomerates with abundant lymphoid cells infiltration, which replaced hepatocytes, was observed (Fig. 18).

Consequently, the prophylactic administration of PKR-173 compound to chickens aged 7–18 days visually prevented from non-specific morphological changes development in the birds' liver, which was characteristic for acute moderate lesions. The PKR-173 compound promoted the organ his-

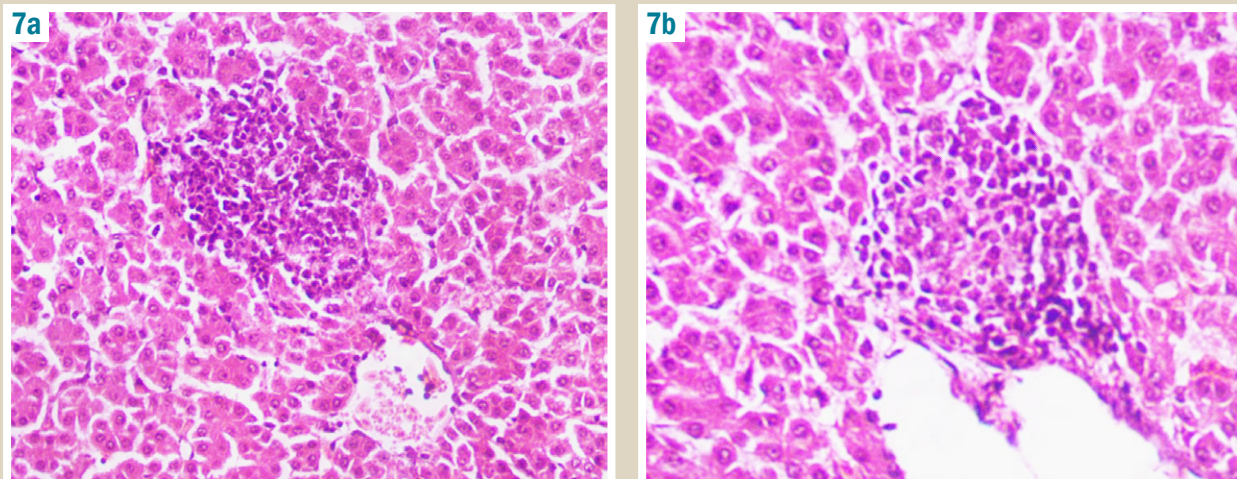


Fig. 7. Chicken liver fragment after tetracycline administration (×200, ×250). Foci of coagulative necrosis, lymphoid-macrophagal infiltration (a–b). In several infiltrative cells there were hepatocytes elements. Hematoxylin-eosin staining.

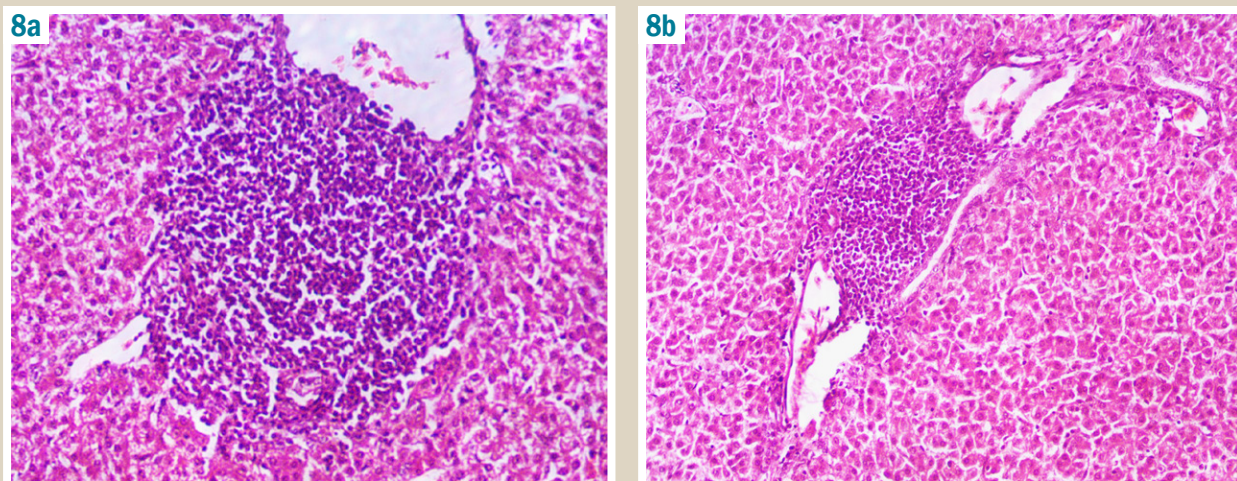


Fig. 8. Chicken liver fragment after tetracycline administration (×200). Expressive inflammatory reaction in a portal zone. Hematoxylin-eosin staining.

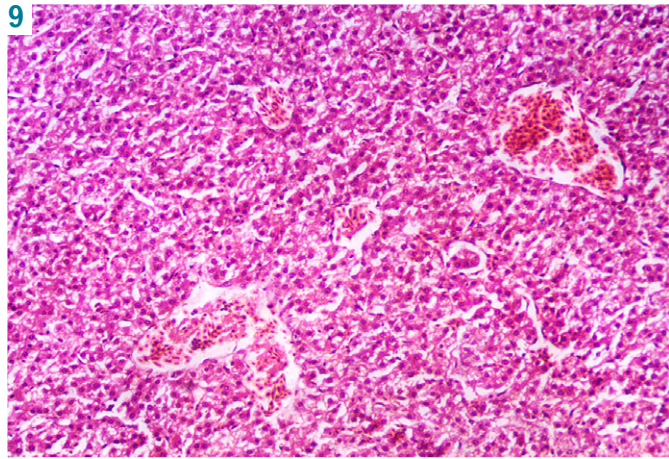


Fig. 9. Chicken liver fragment after tetracycline administration ($\times 200$). Thrombosis of venous vessels. Hematoxylin-eosin staining.

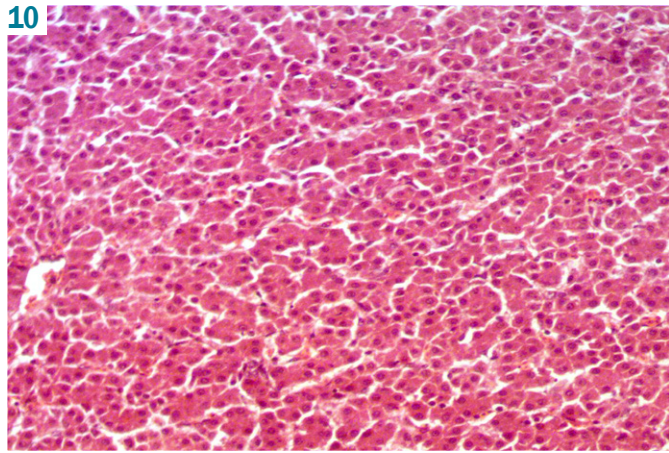


Fig. 10. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline ($\times 200$). Liver plates structure restoration, absence of hepatocytes dystrophy. Hematoxylin-eosin staining.

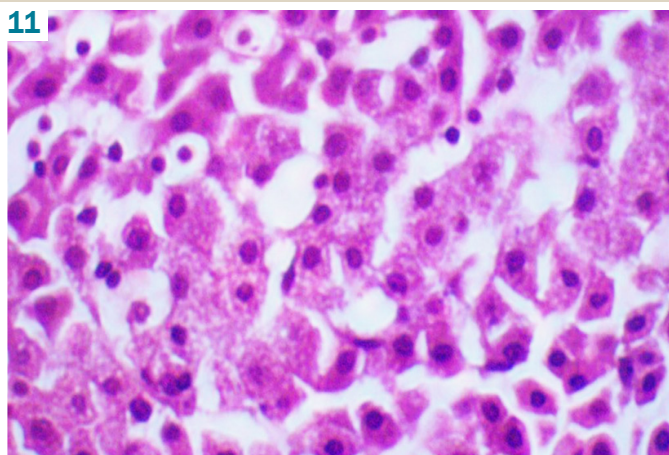


Fig. 11. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline ($\times 400$). Granular dystrophy of hepatocytes. Hematoxylin-eosin staining.

tostructure normalization, prevented from dystrophy manifestations, significantly reduced hepatocytes necrosis and inflammatory reaction around the veins in the triad system.

Comparative drug thiotriazoline prevented hepatocytes dystrophy, in the vast majority of chickens it helped to restore the hepatic plates structure and reduce the inflammatory response.

In order to confirm the visual data, in accordance with the task, a semi-quantitative (ball) assessment of the PKR-173 compound and thiotriazoline corrective effects on the chickens hepatic parenchyma morphological state was carried out. The score points are given in the *Table 1*.

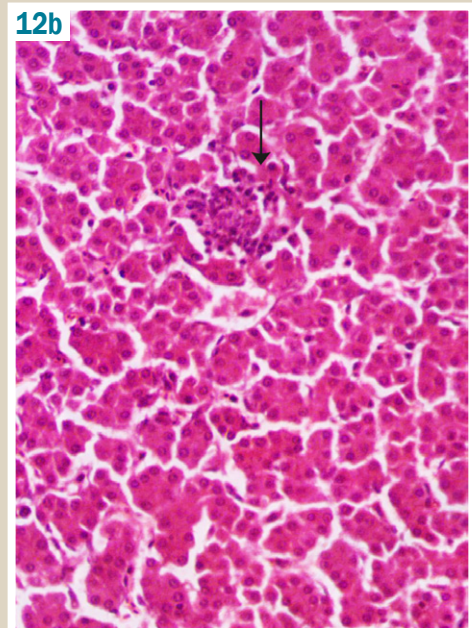
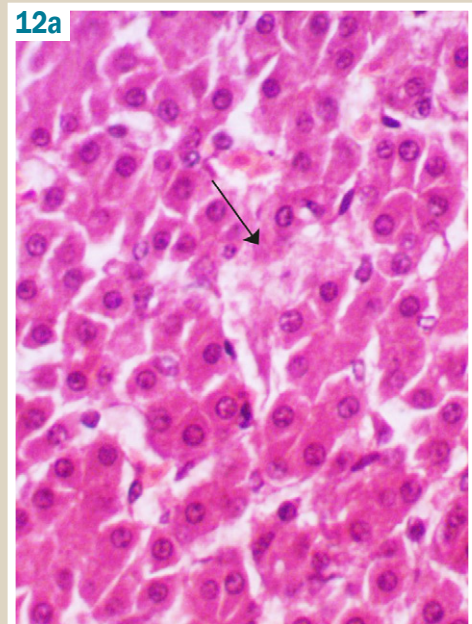


Fig. 12. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline. Small colliquative foci (a: $\times 250$) and small foci of coagulative (b: $\times 200$) necrosis of hepatocytes. Hematoxylin-eosin staining.

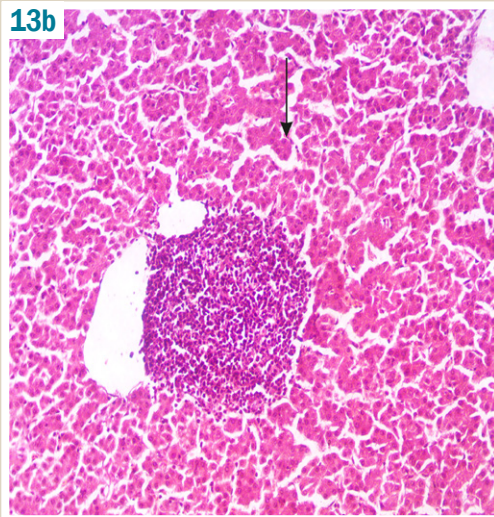
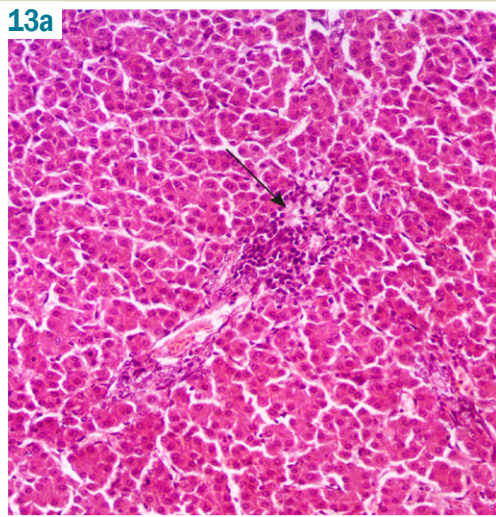


Fig. 13. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline, ($\times 200$). Different inflammatory infiltration in the zones of portal tracts (a-b). Hematoxylin-eosin staining.

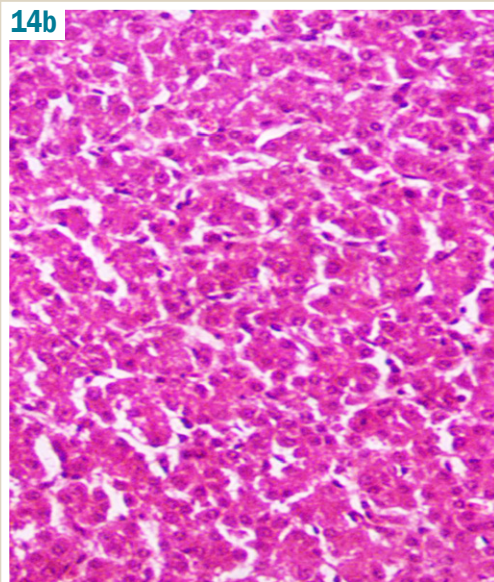
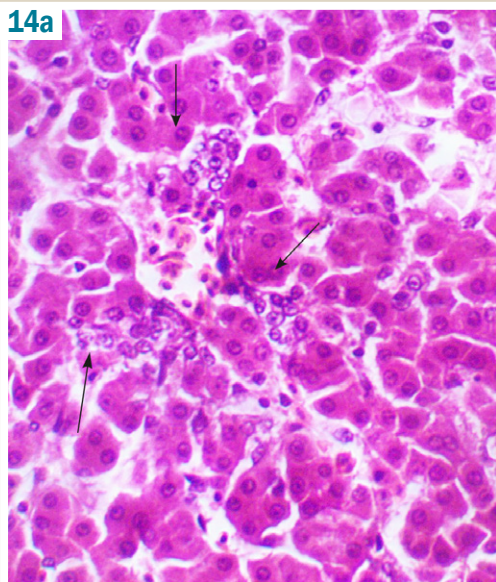


Fig. 14a. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline ($\times 250$). Moderate proliferation of ductular epithelium. Hematoxylin-eosin staining.

Fig. 14b. Chicken liver fragment after the PKR-173 compound administration for prophylactic purpose before tetracycline ($\times 250$). Hepatocellular granular degeneration, somewhat blurred contours of the plates structure. Hematoxylin-eosin staining.

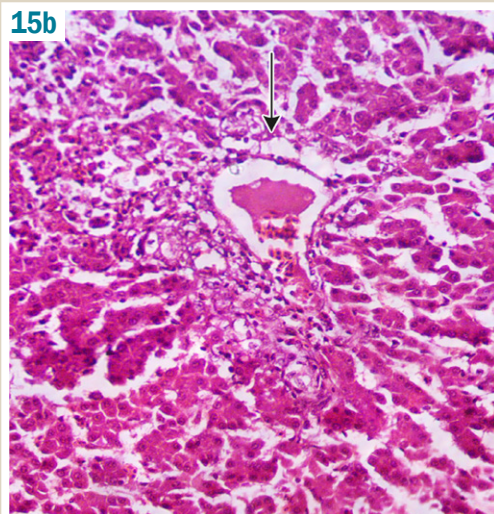
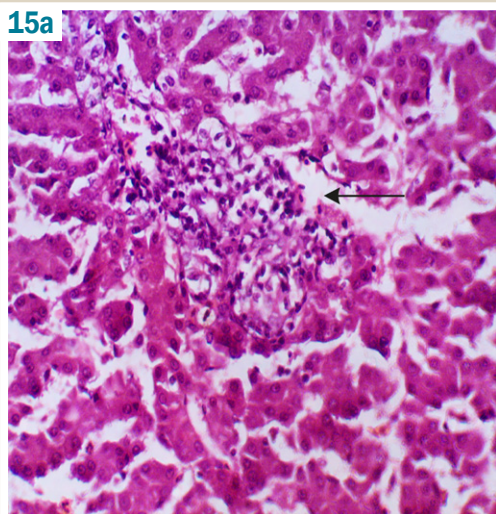


Fig.15. Chicken liver fragment after thiothiazoline prophylactic administration before tetracycline administration ($\times 200$). Periportal foci of hepatocytes colliquative necrosis with perifocal infiltration (a-b). Hematoxylin-eosin staining.

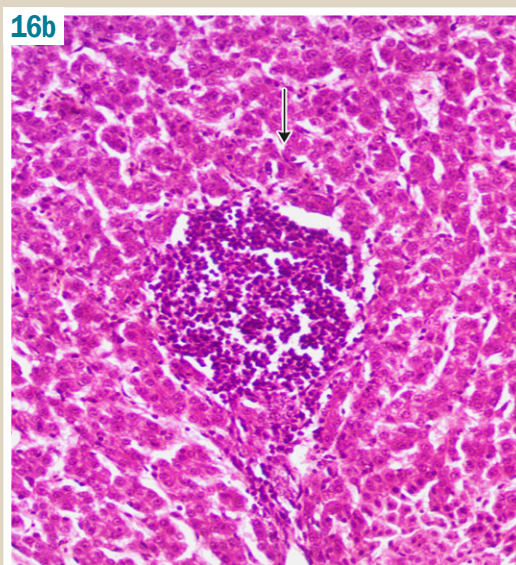
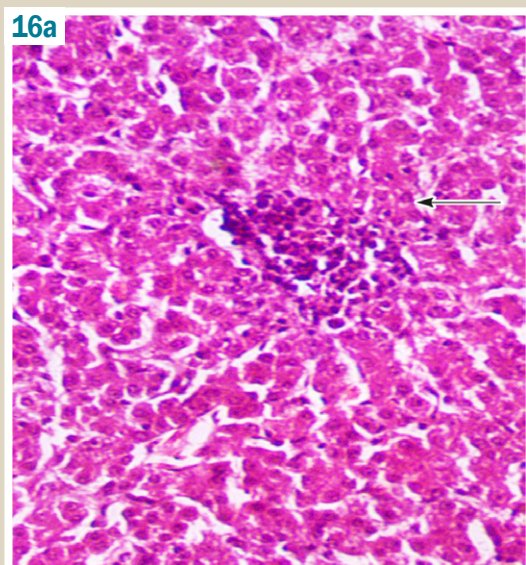


Fig. 16. Chicken liver fragment after thiotriazolol prophylactic administration before tetracycline administration ($\times 200$). Focuses on different sizes coagulative necrosis in the lobules (a–b). Hematoxylin-eosin staining.

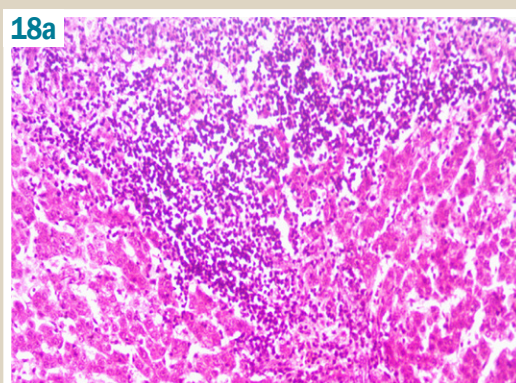
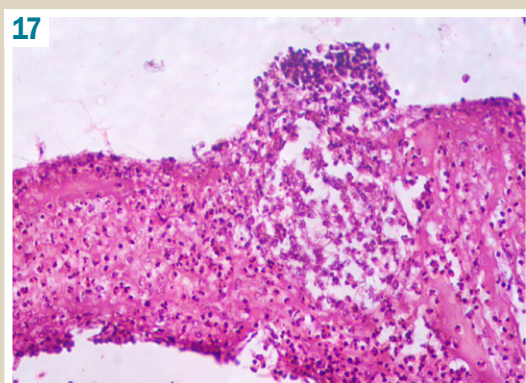


Fig. 17. Chicken liver fragment after thiotriazolol prophylactic administration before tetracycline administration ($\times 200$). Total melting of parenchyma lobules, neutrophilic infiltration of detritus. Hematoxylin-eosin staining.

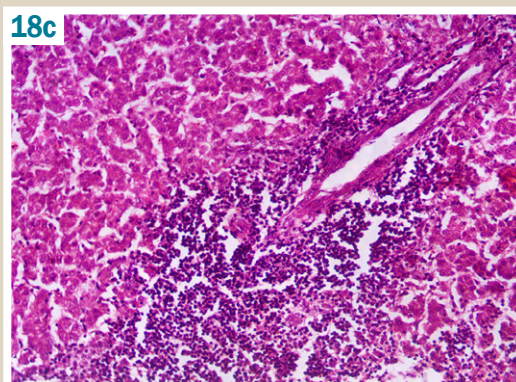
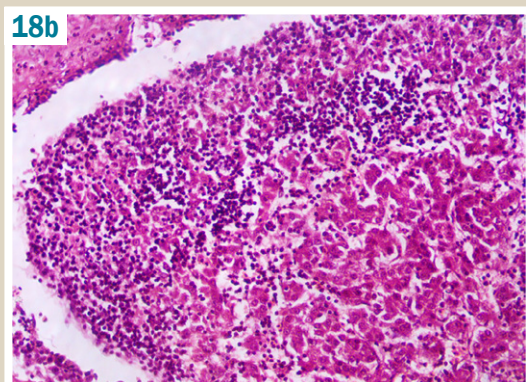


Fig. 18. Chicken liver fragment after thiotriazolol prophylactic administration before tetracycline administration ($\times 100$). Massive necrosis with lymphoid cells infiltrates in different zones of the micropreparate. Hematoxylin-eosin staining.

Table 1. Semi-quantitative assessment of the PKR-173 and thiotriazolol corrective effects on the chicken liver (points), Me (LQ; UQ)

Experimental groups	Signs, points (medium)			
	Expression of hepatocyte dystrophy	Necrotic changes of hepatocytes	Violation of the plates structure	Inflammatory reaction
Intact control	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,5 (0;2)
Tetracycline (CP)	2.8 (2;3)*	2.6 (2;3)*	2.2 (1;3)*	2.8 (2;3)*
Tetracycline + PKR-173	0.2 (0;1)**	0.6 (0;1)**	0 (0;0)**	1.0 (0;3)**
Tetracycline + thiotriazolol	0.8 (0;1)***	2.2 (1;4)*#	0.8 (0;4)	0.8 (0;4)
P	0.008	0.008	0.0028	0.0408

p: is the level of statistical significance when comparing the samples using the Kruskal–Wallis criterion; *: the level of statistical significance when comparing experimental groups with the IR group using the Mann–Whitney criterion; **: the level of statistical significance when comparing the experimental groups with the CP group using the Mann–Whitney criterion; #: the level of statistical significance when comparing the experimental groups with the SCR group using the Mann–Whitney criterion.

Conclusions

1. Analysis of quantitative characteristics of pathological process which developed in the liver of chickens after tetracycline administration and corrective influence of investigated drugs on it showed that the PKR-173 compound significantly reduced the occurrence of all defined pathological test signs comparing to control disease.

2. The PKR-173 compound is probably not inferior to comparative drug thiotriazoline by normalizing effect on the organ histostructure restoration and antidystrophic action intensity.

3. The compound PKR-173 was significantly better than the comparison drug thiotriazoline by anti-necrotic and anti-inflammatory effects.

Prospects for further research are the more detailed study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on the ability to have hepatoprotective effect on various models of hepatitis.

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

Information about authors:

Shcherbyna R. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Vashchuk Ye. V., PhD, Associate Professor, Department of Veterinary Sanitary Examination, Microbiology and Zoohygiene Safety and Quality of Animal Products, Sumy National Agrarian University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Щербина Р. О., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Вашич Є. В., канд. вет. наук, доцент, докторант каф. ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки та якості продуктів тваринництва, Сумський національний аграрний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Щербина Р. А., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Вашич Е. В., канд. вет. наук, доцент, докторант каф. ветсанэкспертизы, микробиологии, зооигиены и безопасности и качества продуктов животноводства, Сумский национальный аграрный университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 26.10.2017
Після доопрацювання / Revised: 14.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2017

References

- [1] Xiao, S. (2014). *Liver Pathology*. Demos Medical Publishing.
- [2] World Health Organization (2017): Russian. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/global-hepatitis-report/ru/>.
- [3] Danilchenko, D. M., Zvenigorodska, T. V., & Parchenko, V. V. (2017). Natrii 2-(4-amino-(5-(furan-2-il)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetat, syntez, doslidzhennia biokhimichnykh pokaznykiv syrovatky krvi koriv pry yoho vykorystanni [Sodium 2-(4-amino-(5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate, synthesis, the study of its biochemical indicators of blood serum in cows]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 1(23), 76–80. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93446.
- [4] Bilay, I. M., Mihayluk, E. O., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. G., Panasenko, A. I., & Knysh, E. G. (2014). Doslidzhennia hepatoprotektoinoi aktyvnosti pry eksperymentalnomu hepattyi pid vplyvom

- pokhidnykh 1,2,4-triazolu [The research of hepatoprotective activity in experimental hepatitis influenced by 1,2,4-triazole derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(15), 57–59. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26165>.
- [5] Belay, I. M., Mikhaylyuk, E. O., Parchenko, V. V., Panasenko, A. I., & Knysh, E. G. (2014). Vliyanie 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiola na pokazateli gepatoprotektoinoi aktyvnosti pri alkohol'nom gepatite u kryss [Influence of 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol on the indicators of hepatoprotective activity in alcohol hepatitis in rats]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 13(2), 132–137 [in Russian].
- [6] Shcherbyna, R. O. (2017). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti v riadu solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 1(23), 4–8. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93424.
- [7] Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likskykh zakhodiv [Preclinic investigation medicines]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [8] Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoy tekhniki [Course of pathological histology]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [9] Sokolovskij, V. V. (1971). *Gistokhimicheskiye issledovaniya v toksikologii [Histochemical studies in toxicology]*. Saint Petersburg: Medicina. [in Russian].
- [10] Khalafyan, A. A. (2007) *Statistica 6. Statisticheskij analiz dannykh [Statistica 6. Statistical analysis of data]*. Moscow: Binom-Press. [in Russian].
- [11] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babych, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [12] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
- [13] Kol'berg, N. A., Buzanov, A. D., & Valishyi, R. R. (2010). Morfologicheskie izmeneniya v pecheni pticy pri ispol'zovanii antigomotoksicheskoy terapii [Morphological changes in poultry liver using antihomotoxic therapy]. *Agrarnyj vestnik Urala*, 1(67). [in Russian].
- [14] Khamitova, L. Ye. (2015) *Social'nyj analiz morfofunkcional'nykh pokazatelej pecheni golubej i kur-brojlerov v kritichnykh periodakh ontogeneza (Dis... kand. biol. nauk)*. [Comparative analysis of morphofunctional indicators of the liver of doves and broilers in the critical periods of ontogenesis. Dr. biol. sci. diss.]. Omsk. [in Russian].
- [15] Serov, V. V., & Lapysh, K. (1989). *Morfologicheskaya diagnostika zabolevanij pecheni [Morphological diagnostics of liver diseases]*. Moscow: Medicina. [in Russian].

2-([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-2-yl)alkyl-(alkaryl-,aryl)-amines and their derivatives. The synthesis of (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides N-protected aminoacids, using a variety of amine-protecting approaches. Physical-chemical properties and biological activity of synthesized compounds (Message 2)

Yu. V. Martynenko, M. S. Kazunin, I. S. Nosulenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko, O. M. Kamyshnyi, N. M. Polishchuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The synthetic potential of (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides of carboxylic acids is significant in the context of new s-triazoloquinazolines creation and the obtained data of biological activity is a valid reason for the development of new methods of their synthesis, using a variety of reagents. The introduction of N-protected aminoacids moieties into 4-hydrazinoquinazoline molecule is an important aspect, which solves this problem and extends the limits of hydrazides usage. The above would allow to change physical-chemical and biological properties of the corresponding hydrazides and it opens new perspectives of their practical application and further chemical transformations.

The aim of the work is synthesis of unknown (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides of N-protected aminoacids, using various approaches of the amino group protection, research of structure features and finding effective biologically active substances with antimicrobial and antiradical activities among them.

Materials and methods. The individuality and structure of synthesized compounds was proved by elemental analysis, chromatographic- and ¹H NMR spectra. In vitro research of antiradical activity was based on the interaction of synthesized compounds with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH). The study of microbiological activity was conducted by serial dilution method on Mueller-Hinton broth on following strains of microorganisms and fungi: *St. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 885653.

Conclusions. A synthetic method for (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides N-protected aminoacids, which was based on interaction of 4-hydrazinoquinazoline with "activated" N-protected aminoacids was elaborated. It was found, that benzoyl- and Boc-aminoacids were the most reliable substrates for the synthesis of the corresponding hydrazides. A detailed analysis of ¹H NMR spectra allowed the unambiguous establishing of peculiar to (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides N-protected aminoacids amid-imide tautomerism in DMSO solutions, due to the presence of hydrazide and amide groups. The microbiological screenings showed that hydrazides exhibited moderate antimicrobial activity against *P. aeruginosa* (MIC 50–100 µg/ml and MBC 100 µg/ml) and fungal activity against *C. albicans* (MIC 50 µg/ml, MBC 50–100 µg/ml). In addition, the synthesized compounds exhibited high antiradical activity, which indicated their prospects for further researches on other types of biological activity.

Key words:

N-protected aminoacids, carbonyldiimidazoles synthesis, (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides, physical-chemical properties, spectral features, biological activity.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 413–420

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130544

E-mail:
martynenkou20@gmail.com

2-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-алкіл-(алкаріл-,арил)-аміни та їхні похідні. Синтез (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозидів ациламінокислот із використанням різноманітних підходів захисту аміногрупи. Фізико-хімічні властивості та біологічна активність синтезованих сполук (Повідомлення 2)

Ю. В. Мартиненко, М. С. Казунін, І. С. Носуленко, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук

Синтетичний потенціал (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозидів карбонових кислот є значущим у контексті створення на їх основі нових s-триазолохіназолінів, а дані щодо біологічної активності є підставою для розробки нових методів їх побудови з використанням різноманітних реагентів. Важливим аспектом, що вирішує цю проблему та розширює межі застосування гідрозидів, є введення залишків N-захисених амінокислот у молекулу 4-гідразінохіназоліну. Це дасть змогу цілеспрямовано змінити фізико-хімічні та біологічні властивості відповідних гідрозидів і відкрити нові перспективи їх практичного застосування та наступних хімічних перетворень.

Мета роботи – синтез невідомих (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозидів N-захисених амінокислот із використанням різних підходів щодо захисту аміногрупи, вивчення особливостей їхньої будови та пошук серед них ефективних біологічно активних речовин із протимікробною та антирадикальною дією.

Матеріали та методи. Індивідуальність і будова синтезованих сполук доведена елементним аналізом, хромато-мас-та ¹H ЯМР-спектрами. Дослідження антирадикальної активності *in vitro* базується на взаємодії синтезованих сполук з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідрозилом (DPPH). Мікробіологічну активність вивчили методом серійних розведень на середовищі Мюллера-Хінтона на стандартних штаммах мікроорганізмів і грибів: *St. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 885653.

Висновки. Уперше розроблений препаративний метод синтезу (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозидів N-захисених амінокислот як результат взаємодії 4-гідразінохіназоліну та «активованих» N-захисених амінокислот із використанням різноманітних підходів захисту аміногрупи. Встановили, що найбільш надійними субстратами для синтезу відповідних

Ключові слова:

N-захисені амінокислоти, карбонілдїмідазольний синтез, (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозиди, фізико-хімічні властивості, спектральні особливості, біологічна активність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 413–420

гідразидів є бензоіл- і Вос-амінокислоти. Детальний аналіз ¹H ЯМР-спектрів дав змогу однозначно встановити, що для (3*H*-хіназолін-4-иліден)гідразидів *N*-захисених амінокислот у розчинах ДМСО характерна амід-імідольна таутомерія шляхом наявності гідразидної та амідної груп. Мікробіологічний скринінг показав, що гідразиди виявляють помірну протимікробну активність щодо *P. aeruginosa* (MIC 50–100 мкг/мл і MBC 100 мкг/мл) і фунгіцидну активність щодо *S. albicans* (MIC 50 мкг/мл, MFC 50–100 мкг/мл). Крім того, синтезовані сполуки мають високу антирадикальну дію, що вказує на їхню перспективність для наступних досліджень на інші види біологічної активності.

Ключевые слова:

N-защищенные аминокислоты, карбонилдиимидазольный синтез, (3*H*-хиназолин-4-илиден) гидразиды, физико-химические свойства, спектральные особенности, биологическая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 413–420

2-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)алкил-(алкарил-,арил-)амины и их производные. Синтез (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов ациламиноакилот с использованием различных подходов защиты аминогруппы. Физико-химические свойства и биологическая активность синтезированных соединений (Сообщение 2)

Ю. В. Мартыненко, М. С. Казунин, И. С. Носуленко, Г. Г. Берест, С. И. Коваленко, А. Н. Камышный, Н. М. Полищук

Синтетический потенциал (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов карбоновых кислот имеет важное значение в контексте создания на их основе новых s-триазолохиназолинов, а данные, касающиеся биологической активности, являются основой для разработки новых методов их формирования с помощью различных реагентов. Важным аспектом, который решает эту проблему и расширяет пределы применения гидразидов, является введение «активированных» *N*-защищенных аминокислот в молекулу 4-гидразинокхиноаза. Это позволит целенаправленно изменять физико-химические и биологические свойства соответствующих гидразидов и открывает новые перспективы для их практического применения и последующих химических превращений.

Цель работы – синтез неизвестных (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов *N*-защищенных аминокислот с использованием различных подходов защиты аминогруппы, изучение особенностей их структуры и поиск среди них эффективных биологически активных веществ с антимикробным и антирадикальным действием.

Материалы и методы. Индивидуальность и структура синтезированных соединений доказана элементным анализом, хромато-масс- и ¹H ЯМР-спектрами. Изучение антирадикальной активности синтезированных веществ проведено *in vitro* с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH). Изучение противомикробной активности проводили методом серийных разведений на среде Мюллера–Хинтона на стандартных штаммах микроорганизмов и грибов: *St. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. albicans* ATCC 885653.

Выводы. Впервые разработан препаративный метод синтеза (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов *N*-защищенных аминокислот как результат взаимодействия 4-гидразинокхиноаза и «активированных» *N*-защищенных аминокислот с использованием различных подходов к защите аминогруппы. Установлено, что наиболее надежными субстратами для синтеза соответствующих гидразидов оказались бензоил- и Вос-аминокислоты. Детальный анализ ¹H ЯМР-спектров позволил однозначно установить, что для (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов *N*-защищенных аминокислот в растворах ДМСО характерна амид-имидольная таутомерия вследствие наличия гидразидной и амидной групп. Микробиологический скрининг показал, что гидразиды проявляют умеренную антимикробную активность по отношению к *P. aeruginosa* (MIC 50–100 мкг/мл и MBC 100 мкг/мл) и фунгицидную активность по отношению к *S. albicans* (MIC 50 мкг/мл, MFC 50–100 мкг/мл). Кроме того, синтезированные вещества проявляют высокую антирадикальную активность, что указывает на их перспективность для изучения других видов биологической активности.

Introduction

Methods of (3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides synthesis in the context of functionalization and new condensed heterocycles obtaining on their basis remain insufficiently studied despite their significant synthetic potential [1–5]. Moreover, the data obtained over the last decade as for their biological activity and the “structure-activity relationship”, without any doubt is a valid reason for the development of new methods of their synthesis using various reagents [4–6]. (3*H*-Quinazoline-4-ylidene)hydrazides of (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-yl)alkyl(alkaryl-, aryl-)carboxylic acids were also of some interest in this regard. They were synthesized by the “carbonyldiimidazole method”, using protected by the phthalic residue [7] aminoacids. Mentioned above hydrazides proved the effectiveness as synthons in the synthesis of 2-([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-2-yl)-alkyl-(alkaryl-, aryl)-isoindole-1,3(2*H*)-diones. However, the insignificant solubility of the last in polar solvents limits the routes of their administration during the pharmacological screening and their further modification, in particular, the removal of phthalic protection. A variety of approaches

of the amino-group protection using acylating reagents is a positive factor, which can solve this problem and extend the scope of aminocarboxylic acids application. The introduction of *N*-protected aminoacids to 4-hydrazinoquinazoline molecule allows the purposeful modification of their physical, chemical and biological properties directly and it opens new perspectives for their application and subsequent chemical transformations.

The aim

Thus, the aim of this work is a synthesis of unknown (3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacids, using various approaches of the amino group protection, the research of their structure features and search of the effective biologically active substances as potential therapeutic agents.

Materials and methods

Experimental chemical part. Melting points were determined in open capillary tubes in a “Stuart SMP30” apparatus and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N) were

performed using the "ELEMENTAR vario EL cube" analyzer. ¹H NMR spectra (400 MHz) were recorded at "Varian-Mercury 400" spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. LC/MS spectra were recorded using chromatography/mass spectrometric system, which consists of high-performed liquid chromatograph "Agilent 1100 Series" equipped with diode-matrix and mass-selective detector "Agilent LC/MSD SL" (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). Ionization mode was a concurrent scanning of positive and negative ions in the mass range 80–1000 *m/z*.

Synthetic studies were conducted according to the general approach to the search of potential biologically active substances, using reagents of companies: "Sigma-Aldrich" (Missouri, USA) and "Enamine" (Kyiv, Ukraine).

N-Protected aminoacids (1.1a–1.20a) and 4-hydrazinoquinazoline (2.1) were synthesized according to the known methods a, b, c, d and their constants correspond to the literature [8, 9].

2.2. *The general procedure for the synthesis of (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides N-protected aminoacids (3.1–3.20)*. 1.62 g (0.01 M) of *N,N'*-carbonyldiimidazole was added to a suspension of 0.01 M of the corresponding acylaminoacid (1.1a–1.10a) in 30 ml of dioxane. The mixture was kept at temperature 60–70 °C for 50–60 minutes until the carbon dioxide was completely released. After addition of 1.6 g (0.01 M) 4-hydrazinoquinazoline (2.1) the mixture was kept at room temperature overnight or at 80 °C for 1.5 hour. If the reaction mixture was a solution, dioxane was distilled off. The water was added and the mixture was neutralized by 0.1 M of hydrochloric acid to pH 6–7. The solid product was filtered in the case of residue formation. If it was necessary, compounds were crystallized.

N-(2-Oxo-2-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)ethyl)acetamide (3.1). Yield: 83.9 %; M.p. 200–202 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 9.64 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.27–8.18 and 7.77–7.71 (brt, 1H, -NHCO-), 8.06/7.90 (d, *J* = 7.1/7.8 Hz, 1H, H-5), 7.98/7.79 (s, 1H, H-2), 7.43–7.12 (m, 3H, H-6,7,8), 4.23/3.81 (d, *J* = 5.3/5.6 Hz, 2H, -CH₂-), 1.92/1.86 (s, 3H, -CH₃); LC/MS, *m/z* = 260 [M+1], 261 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₂H₁₃N₅O₂: C, 55.59; H, 5.05; N, 27.01; Found: C, 55.64; H, 5.12; N, 27.07.

N-(4-(2-(Quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzyl)acetamide (3.2). Yield: 77.7 %; M.p. 244–246 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.18 (s, 1H, 3-NH), 9.93 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.30 (t, 1H, -NHCO-), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 8.03 (s, 1H, H-2), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.42–7.25 (m, 4H, H-6, 8, Ph H-3,5), 4.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, -CH₂-), 1.90 (s, 3H, -CH₃); LC-MS, *m/z* = 336 [M+1], 337 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇N₅O₂: C, 64.47; H, 5.11; N, 20.88; Found: C, 64.52; H, 5.17; N, 20.92.

N-(4-(2-(Quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)phenyl)acetamide (3.3). Yield: 71.3 %; M.p. 256–258 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 10.34 (brs, 1H, =NNHCO-), 9.99 (brs, 1H, -NHCO-), 8.54 (m, 1H, H-5, H-2), 8.20 (m, H-2, Ph H-2,6), 7.98–7.90 (m, 2H, H-7,8), 7.77–7.45 (m, 4H, H-6, Ph H-3,5), 2.10 (s, 3H, CH₃); LC/MS, *m/z* = 322 [M+1], 323 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅N₅O₂: C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79; Found: C, 63.62; H, 4.77; N, 21.83.

N-(2-Oxo-2-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)ethyl)benzamide (3.4). Yield: 85.9 %; M.p. 193–194 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.71 (brs, 1H, 3-NH), 10.48/10.38

(brs, 1H, =NNHCO-), 8.89/8.33 (br.s, 1H, -NHCO-), 8.20–7.70 (m, 4H, H-2,5, Ph H-2,6) 7.70–6.42 (m, 6H, H-6,7,8, Ph H-3,4,5), 4.45/4.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂); LC-MS, *m/z* = 322 [M+1], 323 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅N₅O₂: C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79; Found: C, 63.57; H, 4.78; N, 21.84.

N-(1-Oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propan-2-yl)benzamide (3.5). Yield: 91.1 %; M.p. 127–129 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 14.10 (brs, 1H, 3-NH), 11.21 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.86 (brs, 1H, -NHCO-), 8.42 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.98–7.84 (m, 1H, H-5), 7.75 (s, 1H, H-2), 7.63–7.24 (m, 3H, Ph H-3,4,5), 7.08 (m, 1H, H-7), 6.80 (m, 1H, H-6), 6.61 (m, 1H, H-8), 4.52–4.40 (m, 1H, -CH(CH₃)), 1.45 (s, 3H, -CH₃); LC/MS, *m/z* = 336 [M+1], 337 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇N₅O₂: C, 64.47; H, 5.11; N, 20.88; Found: C, 64.53; H, 5.18; N, 20.94.

N-(3-Oxo-3-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propyl)benzamide (3.6). Yield: 78.9 %; M.p. 142–144 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.46 (s, 1H, 3-NH), 10.08/9.56 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.48–8.38/8.33–8.23 (m, 1H, -NHCO-), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.88–7.81 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.75 (s, 1H, H-2), 7.47–7.30 (m, 4H, H-9, Ph H-3,4,5), 7.19 (s, 1H, H-10), 7.12 (s, 1H, H-8), 3.74–3.44 (m, 2H, -CH₂CH₂NH-), 2.62–2.55 (m, 2H, -CH₂CH₂NH-); LC/MS, *m/z* = 336 [M+1], 337 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇N₅O₂: C, 64.47; H, 5.11; N, 20.88; Found: C, 64.58; H, 5.20; N, 20.96.

N-(3-Methyl-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)butan-2-yl)benzamide (3.7). Yield: 99.5 %; M.p. 136–138 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.61 (s, 1H, 3-NH), 10.35/9.72 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.43 (m, 1H, -NHCO-), 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.87/7.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5), 7.78 (s, 1H, H-2), 7.53–7.35 (m, 4H, H-7, Ph H-3,4,5), 7.26 (t, 1H, H-6), 7.17 (d, 1H, H-8), 5.56–5.35/4.38–4.32 (m, 1H, CHCH(CH₃)), 2.46–2.37/2.36–2.23 (m, 1H, CH-CH(CH₃)), 1.04 (m, 6H, CHCH(CH₃)); LC/MS, *m/z* = 360 [M+1], 361 [M+2]; Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₅O₂: C, 66.10; H, 5.82; N, 19.27; Found: C, 60.13; H, 5.89; N, 19.34.

N-(4-Methyl-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)pentan-2-yl)benzamide (3.8). Yield: 51.3 %; M.p. 101–103 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.49 (s, 1H, 3-NH), 10.36/9.58 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.74–8.47/8.21–8.10 (m, 1H, -NHCO-), 8.01–7.87 (m, 3H, H-5, Ph H-2,6), 7.78 (s, 1H, H-2), 7.56–7.35 (m, 4H, H-7, Ph H-3,4,5), 7.32–6.90 (m, 2H, H-6,8), 5.52/4.64 (t, 1H, CHCH₂CH(CH₃)), 2.01–1.51 (m, 2H, CHCH₂CH(CH₃)), 1.29–1.05 (m, 1H, CHCH₂CH(CH₃)), 1.07–0.84 (m, 6H, CHCH₂CH(CH₃)); LC/MS, *m/z* = 378 [M+1], 379 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₁H₂₃N₅O₂: C, 66.83; H, 6.14; N, 18.55; Found: C, 66.80; H, 6.09; N, 18.44.

N-(4-(Methylthio)-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)butan-2-yl)benzamide (3.9). Yield: 85.7 %; M.p. 226–228 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 11.63 (s, 1H, 3-NH), 10.44/9.67 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.67/8.19 (d, *J* = 7.6/8.1 Hz, 1H, -NHCO-), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 8.03–7.88 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.59–7.10 (m, 6H, H-6,7,8, Ph H-3,4,5), 5.58–5.43 (m, 1H, -CHCH₂CH₂SCH₃), 4.80–4.55/2.68–2.54 (m, 2H, -CHCH₂CH₂SCH₃), 2.13–1.95 (m, 5H, -CHCH₂CH₂SCH₃); LC/MS, *m/z* = 396 [M+1], 398 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₅O₂S: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.71; Found: C, 60.83; H, 5.38; N, 17.76.

N-(1-Oxo-3-phenyl-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propan-2-yl)benzamide (3.10). Yield: 86.2 %; M.p. 144–146 °C; ¹H NMR, δ, ppm (*J*, Hz): 12.51 (brs, 1H,

=NNHCO-), 8.67 (m, 1H, -NHCO-), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.84-7.69 (m, 3H, H-2, Ph H-2,6), 7.55-7.10 (m, 11H, H-6,7,8, Ph H-3,4,5, Bz H-2,3,4,5,6), 4.96-4.03 (m, 1H, CHCH₂), 3.39-2.82 (m, 2H, CHCH₂); LC/MS, $m/z = 412$ [M+1], 413 [M+2]; Anal. Calcd for C₂₄H₂₁N₅O₂: C, 70.06; H, 5.14; N, 17.02; Found: C, 70.15; H, 5.20; N, 17.06.

N-(4-(2-(Quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzyl)benzamide (3.11). Yield: 98.7 %; M.p. 215-217 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.08 (brs, 1H, =NNHCO-), 9.05 (t, 1H, -NHCO-), 8.62 (s, 1H, H-2), 8.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 7.98-7.77 (m, 6H, H-7,8, Ph H-2,6, Bz H-2,6), 7.71-7.57 (m, 1H, H-6), 7.56-7.29 (m, 5H, Ph H-3,5, Bz H-3,4,5), 4.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, -CH₂); LC/MS, $m/z = 398$ [M+1], 399 [M+2]; Anal. Calcd for C₂₃H₁₉N₅O₂: C, 69.51; H, 4.82; N, 17.62; Found: C, 69.47; H, 4.79; N, 17.56.

N-(3-(1H-Indole-3-yl)-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propan-2-yl)benzamide (3.12). Yield: 48.7 %; M.p. 164-166 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 10.66 (brs, 1H, =NNHCO-), 10.62 (s, 1H, indole H-2), 10.47/9.81 (s, 1H, -NHCO-), 8.86-6.50 (m, 14H, H-2,5,6,7,8, Ph H-2,3,4,5,6, indole H-4,5,6,7), 5.00-4.87/4.87-4.62 (m, 1H, CHCH₂), 3.54-3.14 (m, 2H, CHCH₂); LC/MS, $m/z = 451$ [M+1], 452 [M+2], 453 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₆H₂₂N₆O₂: C, 69.32; H, 5.35; N, 18.57; Found: C, 69.36; H, 5.39; N, 18.58.

N-(4-(2-(Quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)phenyl)benzamide (3.13). Yield: 97.2 %; M.p. 294-296 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 10.80 (brs, 1H, =NNHCO-), 10.39 (s, 1H, -NHCO-), 8.41-8.21 (m, 2H, H-2, 5), 8.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Bz H-2,6), 7.98-7.90 (m, 4H, H-7,8, Ph H-2,6), 7.77-7.45 (m, 6H, H-6, Bz H-3,4,5, Ph H-3,5); LC/MS, $m/z = 384$ [M+1], 385 [M+2]; Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₅O₂: C, 68.92; H, 4.47; N, 18.27; Found: C, 69.01; H, 4.56; N, 18.34.

Tert-butyl (2-oxo-2-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)ethyl)carbamate (3.14). Yield: 69.4 %; M.p. 206-207 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.43 (s, 1H, 3-NH), 10.31/9.59 (brs, 1H, =NNHCO-), 7.99/7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 7.76 (s, 1H, H-2), 7.38 (t, 1H, H-7), 7.20 (t, 1H, H-6), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 6.20/6.04 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, -NH₂Boc), 4.13/3.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, -CH₂-), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 318$ [M+1], 319 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₅H₁₉N₅O₃: C, 56.77; H, 6.03; N, 22.07; Found: C, 56.84; H, 6.06; N, 22.12.

Tert-butyl (3-methyl-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)butan-2-yl)carbamate (3.15). Yield: 96.0 %; M.p. 154-156 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.57 (s, 1H, 3-NH), 10.20/9.61 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.04/7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 7.92/7.77 (s, 1H, H-2), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.52-7.43/7.42-7.34 (m, 1H, H-7), 7.32-7.25/7.25-7.19 (m, 1H, H-6), 7.32-7.25/7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, -NH₂Boc), 5.92-5.54 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂) and 4.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCH(CH₃)₂), 2.25-2.17/2.09 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.60-1.23 (m, 9H, (CH₃)₃C), 1.09-0.64 (m, 6H, CHCH(CH₃)₂); LC/MS, $m/z = 360$ [M+1], 361 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₈H₂₅N₅O₃: C, 60.15; H, 7.01; N, 19.47; Found: C, 60.23; H, 7.08; N, 19.54.

Tert-butyl (4-(methylthio)-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)butan-2-yl)carbamate (3.16). Yield: 38.3 %; M.p. 134-136 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.44 (s, 1H, 3-NH), 10.37/9.56 (brs, 1H, =NNHCO), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-7), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.12 (d, $J = 7.3$

Hz, 1H, H-8), 6.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, -NH₂Boc), 5.22-4.85 (m, 1H, CHCH₂CH₂SCH₃), 4.32-3.88/2.65-2.51 (m, 2H, -CHCH₂CH₂SCH₃), 2.22-1.94 (m, 5H, -CHCH₂CH₂SCH₃), 1.53-1.26 (m, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 392$ [M+1], 394 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₈H₂₅N₅O₃S: C, 55.22; H, 6.44; N, 17.89; Found: C, 55.31; H, 6.49; N, 17.93.

Tert-butyl (1-oxo-3-phenyl-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propan-2-yl)carbamate (3.17). Yield: 76.9 %; M.p. 157-159 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.48 (s, 1H, 3-NH), 10.38/9.62 (brs, 1H, =NNHCO-), 7.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 7.29-7.10 (m, 5H, Ph H-2, 3, 4, 5, 6), 6.99-6.45 (m, 2H, H-6,8), 6.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, -NH₂Boc), 5.34-5.01/4.50-3.95 (m, 1H, -CHCH₂Ph), 3.35-2.70 (m, 2H, -CHCH₂Ph), 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 408$ [M+1], 410 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₂H₂₅N₅O₃: C, 64.85; H, 6.16; N, 17.19; Found: C, 64.91; H, 6.21; N, 17.26.

Tert-butyl (3-(1H-indole-3-yl)-1-oxo-1-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazinyl)propan-2-yl)carbamate (3.18). Yield: 26.9 %; M.p. 163-165 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.48 (s, 1H, 3-NH), 10.61/10.56 (brs, 1H, indole NH), 10.26/9.65 (brs, 1H, =NNHCO-), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.80 (s, 1H, H-2), 7.66-7.55 (m, 1H, indole H-4), 7.46-7.35 (m, 1H, H-7), 7.34-7.26 (m, 1H, indole H-7), 7.27-7.19 (m, 1H, H-6), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (s, 1H, indole H-2), 7.06-6.87 (m, 2H, indole H-5,6), 6.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, -NH₂Boc), 5.25-5.12/4.45-4.01 (m, 1H, CHCH₂), 3.42-3.23 (m, 2H, CHCH₂), 1.40/1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 447$ [M+1], 449 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₆O₃: C, 64.56; H, 5.87; N, 18.82; Found: C, 64.62; H, 5.92; N, 18.86.

Tert-butyl (4-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzyl)carbamate (3.19). Yield: 75.0 %; M.p. 240-242 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): 11.46 (s, 1H, 3-NH), 10.55 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.20-8.11 (m, 3H, H-2, Ph H-2,6), 7.86-7.77 (m, 1H, H-5), 7.58-7.48 (m, 1H, H-7), 7.43-7.30 (m, 4H, H-6,8, Ph H-3,5), 7.18-7.05 (m, 1H, -NH₂Boc), 4.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂-), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 394$ [M+1], 396 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₁H₂₅N₅O₃: C, 64.11; H, 5.89; N, 17.80; Found: C, 64.17; H, 5.93; N, 17.87.

Tert-butyl (4-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)phenyl)carbamate (3.20). Yield: 98.7 %; M.p. 173-175 °C; ¹H NMR, δ , ppm (J , Hz): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (brs, 1H, =NNHCO-), 8.20-8.11 (m, 3H, H-2, Ph H-2,6), 8.25 (m, 1H, H-5), 7.58-7.48 (m, 1H, H-7), 7.63-7.30 (m, 4H, H-6,8, Ph H-3,5), 7.55 (m, 1H, -NH₂Boc), 1.86 (s, 9H, (CH₃)₃C-); LC/MS, $m/z = 380$ [M+1], 381 [M+2]; Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₅O₃: C, 63.31; H, 5.58; N, 18.46; Found: C, 63.36; H, 5.64; N, 18.54.

The synthesized compounds 3.1-3.20 are yellow substances, soluble in DMF, DMSO, dioxane, alcohol, insoluble in water.

Antiradical activity. Research of antiradical activity *in vitro* was based on the interaction of synthesized compounds with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) [10, 11]. DPPH is a stable free radical and its alcohol solutions are colored in intense purple color ($\lambda_{max} = 517$ nm). DPPH interacted with compounds that are able to bind with free radicals yields products, which are yellow colored and does not absorb the light at the specified above wavelengths.

Research methodology. 2 ml of 1 mM solution of

compound in DMSO was mixed with 2 ml of 0.1 mM DPPH methanol solution and it was incubated for 30 minutes at the temperature of 25 °C and optical density (A_d) was measured [10,11]. The optical density of 2 ml of 0.1 mM DPPH solution in 2 ml of methanol (A_{DPPH}) was determined simultaneously. Antiradical activity (ARA) was calculated by the next formula: $ARA \% = (A_{DPPH} - A_d) / A_{DPPH} \times 100 \%$. In the case of a negative meaning ARA in % was estimated like 0. Weighing reagents and synthesized compounds were conducted on electronic scales "ANG200C" and the optical density was measured by a spectrophotometer ULAB108UV.

Statistical data processing was carried out by using the standard package of statistical program analysis processing results, version Microsoft Office Excel 2003, Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D-833214FAN5). Parameters of arithmetic mean (M) and standard error and representativeness of the arithmetic mean (m) for each investigated compound were calculated. At the level of significance $P < 0.05$ the null hypotheses was rejected when the statistical hypotheses was checked.

Antimicrobial and antifungal activity. Sensitivity of microorganisms to the synthesized compounds was evaluated according to the described methods [12]. The assay was conducted on Mueller–Hinton broth by two-fold serial dilution of compound in 1 ml. After that 0.1 ml of microbial seeding (10^6 cells/ml) was added. Minimal inhibit concentration of compound was determined by the absence of visual growth in the test tube with the minimal concentration of substance, minimal bactericide/fungicide concentration was determined by absence of growth in broth after inoculation of microorganism from transparent test-tubes. DMSO was used as a solvent, initial solution concentration was 1 mg/ml. For preliminary screening the mentioned ahead standard test cultures were used: *St. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *C. albicans*

ATCC 885-653. All test strains were received from bacteriological laboratory in Zaporizhzhya Regional Laboratory Center of State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine. Nitrofurazone and Ketoconazole were used as reference compounds with proved antibacterial/antifungal activity. Additional quality control of culture medium and solvents was conducted by commonly used methods [12].

Results and discussion

The protection of amino group in the corresponding aminoacids (1.1–1.10) was performed on the first stage, using various reagents (acetic anhydride, benzoylchloride, Boc_2O) [8] to continue our research dedicated to the synthesis of (3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacids as promising biologically active substances. Hydrazides 3.1–3.20 were obtained *via* interaction of generated *in situ* imidazolides of the *N*-protected aminoacids (1.1a–1.20a) with 4-hydrazinoquinazoline (2.1, Scheme 1). The most reliable substrates for the synthesis of 3.1–3.20 derivatives were benzoyl- and Boc-aminoacids, which unlike to acetylaminoacids during the process of the carboxyl group activation did not form side products as a result of intra- and intermolecular cyclization. The reaction proceeded regioselectively with high yields (LC/MS control) in case of these aminoacids usage. It is important to note, that the presence of an anhydrous solvent (dioxane) and the temperature conditions control (not above 80 °C) is obligatory for the occurrence of the indicated reaction. Abovementioned conditions prevented the subsequent cyclocondensation of compounds 3.1–3.20 and the formation of triazoloquinazolines as side-products.

Structure and individuality of compounds 3.1–3.20 were confirmed by data of chromato-mass-spectrometry and 1H NMR spectroscopy. In chromato-mass spectra of the compounds 3.1–3.20 the signals of molecular ions

Scheme 1.

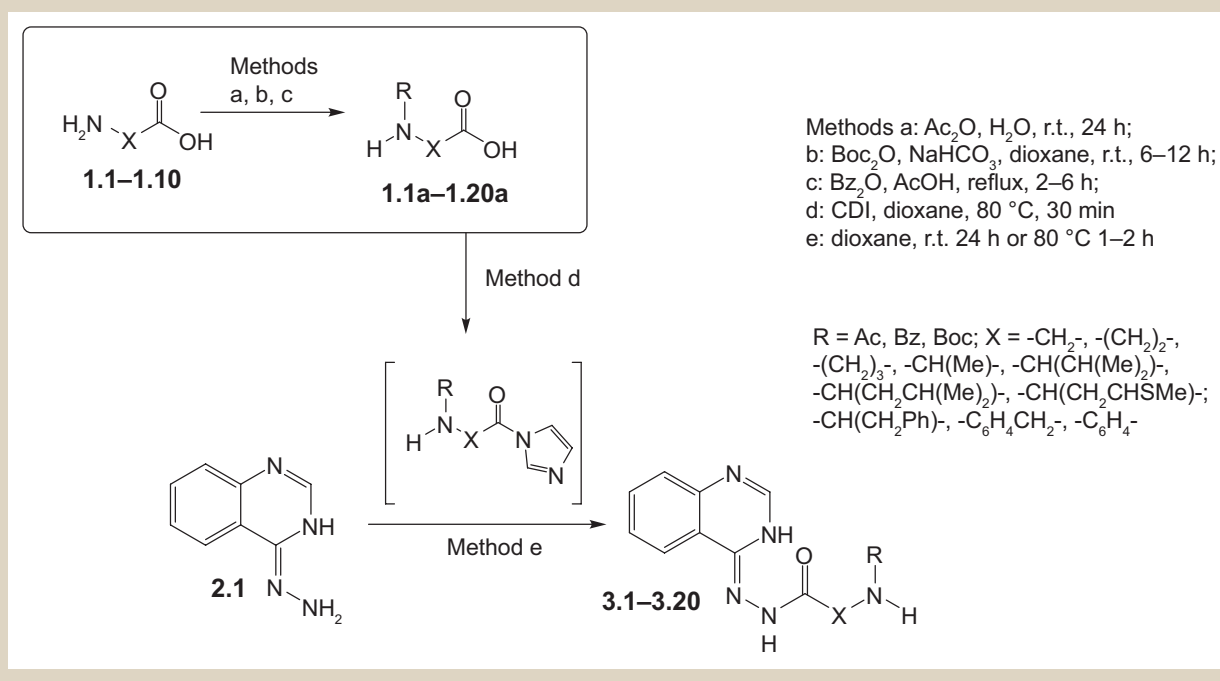


Table 1. Antimicrobial and antifungal activity data of the synthesized compounds, $\mu\text{g/ml}^*$

Sub. ^[a]	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MFC
3.1	100	200	100	200	50	100	50	100
3.3	100	200	100	200	50	100	50	100
3.4	100	200	100	200	50	100	50	100
3.6	100	200	100	200	50	100	50	100
3.7	100	200	100	200	50	100	50	50
3.8	100	200	100	200	100	200	50	50
3.9	100	200	100	200	50	100	50	100
3.10	100	200	100	200	50	100	50	100
3.11	100	200	100	200	50	100	50	100
3.12	100	200	100	200	100	200	50	100
3.13	100	200	100	200	100	200	50	100
3.14	100	200	100	200	50	100	50	100
3.16	100	200	100	200	50	100	50	50
3.17	100	200	100	200	50	100	50	100
3.18	100	200	100	200	100	100	50	100
3.19	100	200	100	200	50	100	50	100
Nitrofurantoin	1.5	–	6.25	–	6.25	–	–	–
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25	50

MIC: minimal inhibitory concentration; **MBC:** minimal bactericidal concentration; **MFC:** minimal fungicidal concentration.

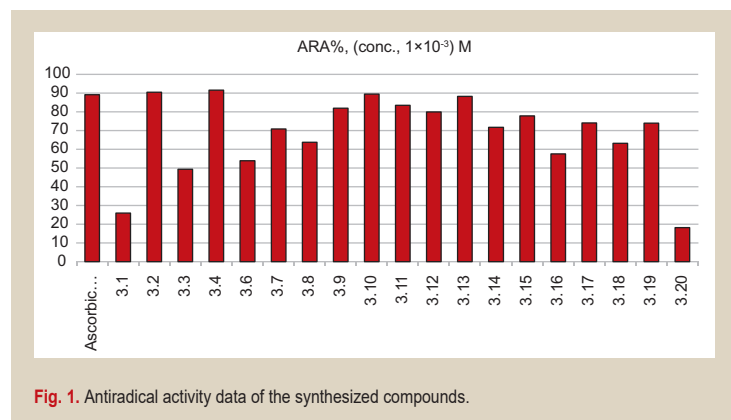


Fig. 1. Antiradical activity data of the synthesized compounds.

[M+1], [M+2] and [M+3] with m/z values that correspond to proposed structures were observed. Mentioned fact indicated the nucleophilic substitution reaction and the formation of the corresponding hydrazides. The ^1H NMR spectra of compounds 3.1–3.20 were characterized by the signals of hydrazide group and amide fragments NH -protons. Signals of hydrazide moiety NH -protons were observed as a broad singlet or doublets at the 11.08–9.55 ppm. Signals of amide group NH -protons depending on the magnetic environment resonated as triplets, broad triplets or singlets. In some cases, abovementioned protons were additionally doubled, what indicated the prototropic (amide-imide) tautomeric transformations in molecules of synthesized compounds. It is important, that the hydrazine-hydrazone tautomerism is not typical for the 4-hydrazinoquinazoline ring, that exists in the 4(3H)-form [7]. Abovementioned fact was proved by the signals in the low field (14.10–10.66 ppm), that associated with protons in position 3. Signals of protective groups protons were registered as three-proton singlet at the 2.10–1.86 ppm for compounds 3.1–3.3, multiplets of H-2,6 and H-3,4,5 in “aromatic area”, which in some cases were overlapped with the signals of the quinazoline

cycle or aromatic fragment in position 2 for 3.4–3.13 and a nine-proton singlets of *tert*-butyloxycarbonyl group at the 1.86–1.23 ppm for compounds 3.14–3.20. The signals of the quinazoline cycle protons were registered in the form of broad wide multiplets in the “aromatic” part of the spectrum together with benzoyl and phenyl groups and were less informative. However, signals of protons in positions 2 and 5 of quinazoline cycle were observed in relatively lower field as singlets at the 8.62–7.69 ppm and doublets at the 8.54–7.84 ppm, respectively.

The aromatic protons of the “linker” phenylene substituent (3.2, 3.3, 3.11, 3.13, 3.19, 3.20) were registered as A_2B_2 -system formed by signals of H-2,6 protons as doublets and the signals of H-3,5 protons, that were overlapped with signals of H-5 and H-6 of quinazoline cycle. As for signals of the aliphatic groups protons in the ^1H NMR spectra of compounds 3.1–3.20, their multiplicity and chemical shift were determined by the magnetic environment. For example, the signals of methylene group protons of compounds 3.1, 3.2, 3.4, 3.11, 3.14 were characterized by doubled of doublets at the 4.57–3.67 ppm. Additional splitting was caused by the NH -group and the tautomeric transformations in the molecules. Elongation or branching of aliphatic residue (3.5–3.10, 3.15–3.18) led to more complex spectral patterns and signals appeared predominantly as multiplets.

The study of antiradical activity of the synthesized compounds as one of the possible mechanisms of the pharmacological properties was conducted to evaluate promising areas of bioactivity screening. This decision was caused by the fact, that compounds with tautomeric transitions in molecules are characterized by this activity, but not enough explored [13–16]. The conducted studies confirmed this assumption. Indeed, compounds 3.1–3.20 exhibited high antiradical activity at a concentration of 10^{-3} M, which competed with the reference drug activity, namely Ascorbic acid (Fig. 1). It is important, that more expressed activity was characteristic for (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides benzoylaminoacids (3.4–3.13), which inhibited the formation of free radicals at 54–92 %. This fact probably caused by higher acidic properties of the amide fragment in molecules of abovementioned compounds. In addition, this type of activity is characteristic not only for compounds 3.1–3.13, but also for insufficient known Boc-protected derivatives (3.14–3.20). Named compounds inhibited the radicals by 18–78 %.

Analysis of the obtained results of microbiological study showed, that synthesized compounds 3.1–3.20 revealed low activity against *E. coli* and *St. aureus* (MIC 100 $\mu\text{g/ml}$, MBC 200 $\mu\text{g/ml}$). However, they exhibited moderate antimicrobial activity against *P. aeruginosa* (MIC 50–100 $\mu\text{g/ml}$ and MBC 100 $\mu\text{g/ml}$) and antifungal activity against *C. albicans* (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$, MFC 50–100 $\mu\text{g/ml}$). It is important, that antifungal activity of compounds 3.1–3.20 competed with the reference compound Ketoconazole.

So, conducted studies showed, that (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacids (3.1–3.20) is the promising class of biologically active compounds and requires further investigations of the pharmacological activity, based on the metabolotropic mechanisms. In addition, transformation of 3.1–3.20 in corresponding *s*-triazolo[*c*]-quinazolines with subsequent removal of protective groups

may be considered as promising pathway of chemical optimization. Modified 2-([1,2,4]triazolo[c]quinazoline-2-yl-)alkyl-(alkaryl-,aryl-)amines are the promising and insufficient known class of compounds, that is a valid reason for their pharmacological activity research.

Conclusions

1. The synthetic approach for the synthesis of 3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacids, based on the interaction of 4-hydrazinoquinazoline and corresponding imidazolides obtained *in situ* was elaborated. It was found, that benzoyl- and Boc-aminoacids were the most reliable substrates for the synthesis of the corresponding hydrazides.

2. A detailed analysis of the ¹H NMR spectra allowed to establish unambiguously, that of (3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacids in DMSO solutions are characterized by amid-imide tautomerism due to the presence of hydrazide and amide groups.

3. Synthesized compounds exhibited high antiradical activity, which showed perspectives of further screening for other types of biological activity of abovementioned objects.

4. The antibacterial activity of the synthesized compounds was evaluated by serial dilution method and it was found, that they exhibited high antimicrobial activity against *P. aeruginosa* (MIC 50–100 µg/ml and MBC 100 µg/ml) and antifungal activity against *C. albicans* (MIC 50 µg/ml, MBC 50–100 µg/ml).

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Спрямований пошук біологічно активних речовин серед анельованих похідних хіназоліну та птеридину» № держреєстрації 0117U006961 (2017–2021).

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

Information about authors:

Martynenko Yu. V., Postgraduate Student of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kazunin M. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nosulenko I. S., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Berest G. G., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medical Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., Dr.hab, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kamyshnyi O. M., MD, PhD, D.Sci, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Мартиненко Ю. В., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Казунін М. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Носуленко І. С., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та медичної ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Камышний О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Мартыненко Ю. В., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Казунин М. С., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и медицинской ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Камышный А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Полищук Н. М., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

References

- [1] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2005). Syntez 2-R-triazolo[1,5-c]hinazoliniv. Povidomlennia 1 [Synthesis of 2-R-triazolo[1,5-c]quinazolines. Message 1]. *Zhurnal orhanichnoi ta pharimatsevtichnoi khimii*, 3, 2(10), 47–54. [in Ukrainian].
- [2] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2005). Sintez 2-R-triazolo[1,5-c]hinazoliniv. Povidomlennia 2 [Synthesis of 2-R-triazolo[1,5-c]quinazolines. Message 2]. *Zhurnal orhanichnoi ta pharimatsevtichnoi khimii*, 3, 4(12), 61–69. [in Ukrainian].
- [3] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2006). Sintez 2-R-triazolo[1,5-c]hinazoliniv. Povidomlennia 3 [Synthesis of 2-R-triazolo[1,5-c]quinazolines. Message 3]. *Zhurnal orhanichnoi ta pharimatsevtichnoi khimii*, 4, 2(14), 65–70. [in Ukrainian].
- [4] Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, O. V., Antypenko, O. M., Mykhaylova, N. S., et al. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-,aryl-,heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. *SciPharm*, 81(2), 359–391. doi: 10.3797/scipharm.1211-08.
- [5] Karpenko, O. V., Belenichev, I. F., Kovalenko, S. I., & Sidorova, I. V. (2006). Antyoksydantna ta antyradykalna aktyvnist *N*-(khinazolin-4-il)hidrazidiv (get)arylkarbonovykh kyslot i 2-(get)aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]khinazoliniv [Antioxidant and antiradical activity of *N*-(quinazoline-4-yl)hydrazides (get)arylcarboxylic acids and 2-(get)aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c] quinazolines]. *Pharimatsevtichniy zhurnal*, 4, 49–54. [in Ukrainian].

- [6] Karpenko, O. V., Sidorova, I. V., & Belenichev, I. F. (2005). Doslidzhennia antyoksydantnoi ta antyradykalnoi aktyvnosti 4-(N-akyl)hidrazinohinazoliniv ta ikh kondensovanykh analogiv [Investigation of antioxidant and antiradical activity of 4-(N-acyl)hydrazinoquinazolines and their condensed analogues]. *Pharmakom*, 4, 61–67. [in Ukrainian].
- [7] Martynenko, Yu. V., Kazunin, M. S., Selivanova, E. A., & Kovalenko, S. I. (2016). 2-([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)-alkyl-(alkaryl-, aryl)-amines and their derivatives. Message 1. (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazides (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)alkyl-(alkaryl-, aryl)-carboxylic acids: features of synthesis, modification and antibacterial activity of synthesized compounds. *Zaporozhye medical journal*, 4(97), 89–96. doi: 10.14739/2310-1210.2016.4.79709.
- [8] Isidro-Llobet, A., Ivarez, M. A., & Albericio, F. (2009). Amino Acid-Protecting Groups. *Chem. Rev.*, 109(6), 2455–2504. doi: 10.1021/cr800323s.
- [9] Hudhes, A. B. (2011). Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry. Protection reactions, medicinal chemistry, combinatorial synthesis.
- [10] Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J Food Sci Technol.*, 48, 412–422. doi: 10.1007/s13197-011-0251-1.
- [11] Szabo, M. R., Idoiou, C., Chambre, D., & Lupea, A. X. (2007). Improved DPPH Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay. *Chem. Pap.*, 61, 214–216. doi: 10.2478/s11696-007-0022-7.
- [12] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanismiv do antibakterialnykh preparativ» vid 05.04.2007 roku №167 [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of guidance Methodological Instructions «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics» from April, 05, 2007 №167]. [in Ukrainian].
- [13] Laxmikanth, C., Surenda, B., & Onoka, I. (2016). Thoretical study of the electronic spectra, static first hyperpolarizability and antiradical capacity of 2-pyridone tautomers by density functional theory (DFT). *Anveshana International Journal of Research in Pharmacy and Life Sciences*, 1(1).
- [14] Ilkevich, N. S., Ribachenko, V. I., Shreder, G., Dmitruk, A. F., & Chotiy, K. Yu. (2010). Izuchenie reactsii gossipola i ego imino-proizvodnykh s 2,2-difenyl-1-picrilhidrazilom [Study of the reaction of gossypol and its imino-derivatives with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl]. *Zhurnal obshchej khimii*, 80(2), 276–282. [in Russian].
- [15] Kulakov, I. V., Talipov, S. A., Shulga, Z. T., & Seilkhanov, T. M. (2014). Sintez, stroenie i antiradikal'naya aktivnost' novykh proizvodnykh metano[1,3]thiazolo[2,3-d][1,3,5]benzoksadiazokina [Synthesis, structure and antiradical activity of new methano[1,3]thiazolo[2,3-d][1,3,5]benzoxadiazocine derivatives]. *Khimiya heterociklicheskih soedinenij*, 10, 1604–1613. [in Russian].
- [16] Dautova, I. F., & Khursan, S. L. (2009). Energii dissociacii N-H svyazej 5,6-dizameshchennykh proizvodnykh uracila [The dissociation energy of N-H bonds of 5,6-disubstituted uracil derivatives]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 14(12), 57–63. [in Russian].

The search for new 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity

T. V. Kravchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

1,2,4-Triazole derivatives have been widely used in medical practice due to their wide spectrum of biological activities and low toxicity, as they have 1,2,4-triazole cycle in their structure. That makes 1,2,4-triazole derivatives a very promising and attractive class of organic compounds in research of their physical and chemical properties, and biological activity determining. In order to find new substances with potential biological activity 20 new compounds of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives were synthesized, which have never been described in literature before.

The objective of this study was the research of bioactivity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives.

Materials and methods. Compounds of research were synthesized in Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of ZSMU. Berchin method was used in order to estimate the effect of compounds on excretory function of kidneys.

Results. Diuretic activities of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives were studied. The compounds exhibit both diuretic and antidiuretic effects. It is worth noting that 4-((*R*-idene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives demonstrated both moderate and high diuretic activity. In such way, introduction of 3,4-methoxybenzyl, 3,5-methoxybenzyl and 2-chloro-6-fluorobenzyl substituents into the structure of 4-((*R*-idene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion slightly increased diuretic effect. Reduction of compounds 4-((4-bromobenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion, 5-methyl-4-((thiophen-2-ylmethylene)amino)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion, 4-((2-chloro-6-fluorobenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion caused decline of diuretic activity. The most potent bioactivity was observed in 4-((4-methoxybenzyl)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion.

Conclusion. Derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion exhibit both diuretic and antidiuretic effects. "Structure – effect" relation was shown. The most potent activity was observed in 4-((4-methoxybenzyl)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion.

Key words:

1,2,4-triazole, diuretic effect, derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 421–424

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.3.130548

E-mail:

tk8724210@gmail.com

Пошук нових діуретичних речовин серед похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону

T. V. Kravchenko

Похідні 1,2,4-тріазолу широко застосовують у медичній практиці завдяки великому спектру біологічної дії та низькій токсичності, що зумовлено наявністю в їхній структурі триазольного циклу. Цей факт робить особливо перспективним і цікавим дослідження фізико-хімічних і біологічних властивостей цього класу органічних сполук. Для пошуку нових потенційно біологічно активних речовин синтезували 20 нових сполук, які раніше не описані у фаховій літературі, – похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Мета роботи – дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Матеріали та методи. Сполуки синтезували на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ. Для встановлення впливу сполук на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна.

Результати. Дослідили діуретичну активність похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Вони проявляють як діуретичний, так антидіуретичний ефект. Досліджуючи діуретичну дію 4-((*R*-іден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, слід відзначити, що вони виявляють помірний і високий діуретичний ефект. Так, введення в молекулу 4-((*R*-іден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону 3,4-метоксибензильового, 3,5-метоксибензильового та 2-хлор-6-фторбензильового радикалу призводить до незначного посилення діуретичного ефекту. Відновлення сполук II, III, IX призводить до послаблення діуретичної дії. Найбільш активним є 4-((4-метоксибензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон.

Висновки. Похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів проявляють як діуретичний, так і антидіуретичний ефект. Встановили взаємозв'язок «структура – дія». Найбільш активною сполукою є 4-((4-метоксибензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон.

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, діуретичний ефект, похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 421–424

Поиск новых диуретических веществ среди производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиона

T. V. Kravchenko

Производные 1,2,4-триазола получили широкое применение в медицинской практике благодаря значительному спектру биологического действия и низкой токсичности, что обусловлено наличием в их структуре триазольного цикла. Этот факт делает особенно перспективным и интересным исследование физико-химических и биологических свойств данного класса органических соединений. Для поиска новых потенциально биологически активных веществ синтезировали 20 новых соединений, ранее не описанных в специализированной литературе, – производные 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов.

Цель работы – исследование диуретической активности производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов.

Ключевые слова:

1,2,4-триазол, диуретический эффект, производные 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 421–424

Материалы и методы. Исследуемые соединения были синтезированы на кафедре токсикологической и неорганической химии ЗГМУ. Для установления влияния соединений на экскреторную функцию почек использовали метод Е. Б. Берхина.

Результаты. Исследована диуретическая активность производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов. Они проявляют как диуретический, так антидиуретический эффекты. При исследовании диуретического действия 4-((*R*-иден)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов следует отметить, что они проявляют умеренный и высокий диуретический эффект. Введение в молекулу 4-((*R*-иден)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиона 3,4-метоксибензильного, 3,5-метоксибензильного и 2-хлор-6-фторбензильного радикала приводит к незначительному усилению диуретического эффекта. Восстановление соединений II, III, IX приводит к снижению диуретического действия. Наиболее активным является 4-((4-метоксибензил)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тион.

Выводы. Производные 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов проявляют как диуретический, так и антидиуретический эффект. Установлена взаимосвязь «структура – действие». Наиболее активным соединением является 4-((4-метоксибензил)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тион.

Introduction

1,2,4-triazoles are one of the novel and promising substances among high variety of organic heterocyclic compounds, which show wide range of biological activities and have low toxicity. In literature, scientists have been paying attention in their researches on diuretic activity of thioderivatives of 1,2,4-triazole. Considering results of the studies, further researches in this field may hold promise to obtain such substances [1–7].

It is known that therapeutic and clinical effects of diuretic agents are related not only to increasing of diuresis. Diuretics are often being prescribed also to treat arterial hypertension and cardiovascular, liver and kidney diseases, which are followed by edema [8–16].

Diuretic activity of studied new substances may be highly valuable for medical treatment of various severe conditions of the body. This had determined objective of the study, which was conducted to estimate effects of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-tiazole-3-thion derivatives on excretory function of kidneys.

The aim

The aim of work was to study diuretic activities of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-tiazole-3-thion derivatives.

Materials and methods

Compounds for research were synthesized at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of ZSMU.

Berchin [17] method was used in order to estimate the effect of compounds on excretory function of kidneys. 7 Rats were used in each series of experiment, which were continuously held on a diet and had free access to water. Before the experiment animals were deprived from food and water for 2 hours. Then, gastric tube was used to introduce dose of 1/10 LD₅₀ of the substances in water suspension stabilized in Tween-80 into animals' stomach. 30 minutes later drinking water was introduced with loading of 5 ml per 100 g of body mass. Urine was collected in 2 and 4 hours.

Results and discussion

Statistical analysis of the obtained results was conducted using parametric statistics (Student's t-test). Substances "Hypothiazid" by Sanofi-Aventis Ukraine®, "Furosemide" by Darnytzia® were used for comparison.

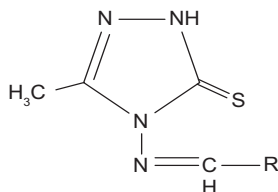
Studies of diuretic activities among 1,2,4-triazole derivatives were reviewed. The studies of our state's scientists approve that 4-*R*-5-*R*1-1,2,4-triazol-3-thione derivatives demonstrate diuretic activities [18, 19].

Researchers have also obtained patents of Ukraine for 3-((2-chloroethyl)thio)-4-ethyl-5-(phenoxyethyl)-4*H*-1,2,4-triazole and 4-ethyl-3-(phenoxyethyl)-5-((2-((5-(phenoxyethyl)-4-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-ethyl)thio)-4*H*-1,2,4-triazole [20].

Therefore, the objects of this research of diuretic activities were new 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones.

Diuretic activities of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-tiazole-3-thion derivatives were studied. It is worth noting that 4-((*R*-идене)амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тион derivatives demonstrated both moderate and high diuretic activity. In such way, introduction of 3,4-dimethoxyben-

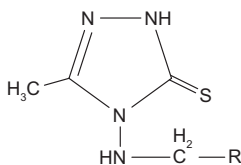
Table 1. The structure of 4-((*R*-идене)-амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов



Substance №	R	Substance №	R
I	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	II	4-BrC ₆ H ₄
III	2-S-C ₄ H ₉	IV	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄ *
V	3-FC ₆ H ₄	VI	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃ *
VII	3-Br-4F-C ₆ H ₃	VIII	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
IX	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	X	4-FC ₆ H ₄

*: compounds (IV, VI) [17] were studied in other researches before, but their diuretic activities were not investigated; thus, our study has evaluated diuretic activities of the substances for the first time.

Table 2. The structure of 4-((*R*-амино)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов



Substance №	R	Substance №	R
XI	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	XII	4-BrC ₆ H ₄
XIII	2-S-C ₄ H ₉	XIV	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄
XV	3-FC ₆ H ₄	XVI	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
XVII	3-Br-4F-C ₆ H ₃	XVIII	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
XIX	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	XX	4-FC ₆ H ₄

Table 3. Diuretic activities of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thions derivatives

Substance №	120 min, M ± m, mL	Δ % of the reference	240 min, M ± m, mL	Δ % of the reference
Reference	1.390 ± 0.103	–	2.110 ± 0.122	–
Furosemide	3.890 ± 0.296	180.41	6.030 ± 0.113	185.14
Hypothiazid	2.530 ± 0.280	82.47	3.590 ± 0.215	69.59
I	1.560 ± 0.078*	12.37	3.360 ± 0.194	58.78
II	2.230 ± 0.228	60.82	4.6700 ± 0.0306	120.95
III	1.700 ± 0.271*	22.68	4.2400 ± 0.0461*	100.68
IV	2.010 ± 0.132	45.36	4.000 ± 0.600	89.19
V	2.040 ± 0.232	47.42	4.010 ± 0.322	89.86
VI	1.790 ± 0.233*	28.87	3.210 ± 0.438	52.03
Reference	1.610 ± 0.180	–	2.43±0.113	–
VII	3.060 ± 0.333	90.05	6.13±0.436	152.35
VIII	3.010 ± 0.280	87.38	5.770 ± 0.458*	137.65
IX	1.760 ± 0.134	9.23	3.960 ± 0.226	62.94
X	2.430 ± 0.248	50.97	4.560 ± 0.348	87.65
XI	2.700 ± 0.395	67.85	4.010 ± 0.261	65.29
XII	1.400 ± 0.208*	-12.97	2.300 ± 0.375*	-5.29
XIII	1.530 ± 0.115	-4.98	2.270 ± 0.087	-6.47
Reference	1.360 ± 0.107	–	2.310 ± 0.130	–
XIV	1.870 ± 0.148	37.89	5.940 ± 0.352	157.73
XV	1.570 ± 0.117	15.79	2.990 ± 0.254	29.48
XVI	1.590 ± 0.179*	16.84	2.910 ± 0.192	26.38
XVII	2.430 ± 0.586	78.95	4.810 ± 0.486	108.78
XVIII	1.710 ± 0.135	26.32	3.260 ± 0.221	41.25
XIX	1.090 ± 0.202*	-20.00	2.070 ± 0.191*	-10.17
Reference	1.310 ± 0.059	–	2.350 ± 0.256	–
XX	1.970 ± 0.224*	50.00	4.290 ± 0.264	82.38

*: P < 0.05 in relation to the reference.

zyl, 3,5-dimethoxybenzyl and 2-chloro-6-fluorobenzyl radicals into the structure of 4-((R-idene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion slightly increased the diuretic effect. Compounds 4-((4-fluorobenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion, 4-((3-fluorobenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion and 4-((4-methoxybenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion showed more potent activity, then substance hypothiazide used for comparison.

It is worth mentioning that introduction of thiophene-2-yl-methyl, 2,3-dimethoxybenzyl and 4-bromobenzyl radicals into the structure of 4-((R-idene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion increased its diuretic effect as well. The highest bioactivity among 4-((R-benzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives was observed for 4-((3-bromo-4-fluorobenzylidene)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion.

Reduction of compounds II, III, IX caused decline of diuretic activity (substances XII, XIII, XIX).

Substitution of thiophene-2-ylmethyl radical by 3-fluorobenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,3-dimethoxybenzyl radicals in the structure of 4-((R)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion slightly increased the diuretic effect.

Reduction of compound VII led to decline of diuretic effect (substance XVII). Reduction of compound IV caused significant enhancement of diuretic activity.

Conclusions

1. Diuretic activities of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives were studied using Berchin method.
2. Derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion demonstrate both diuretic and antidiuretic effects.
3. "Structure – effect" relation was shown.
4. The most potent activity was observed for 4-((4-methoxybenzyl)amino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Kravchenko T. V., Assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Кравченко Т. В., асистент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Кравченко Т. В., ассистент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 20.01.2018
Після доопрацювання / Revised: 19.02.2018
Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

References

[1] Pruglo, Ye. S. (2015) Diuretychna aktivnist 3-(5-bromfuran-2-il)-4-R-(4N)-1,2,4-triazol-5-tioniv, yikh S-pokhidnykh ta 2-(5-bromfuran-2-il)-5-R'-tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5N)-oniv [Diuretic activity of 3-(5-bromfuran-2-yl)-4-R-(4h)-1,2,4-triazole-5-thione, their S-derivatives and 2-(5-bromfuran-2-yl)-5-r'-tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5h)-ones]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 9-13. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52274>.

[2] Kucheryavii, Yu. M., Kaplaushenko, A. G., & Pruhlo, Ye. S. (2014) Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-r-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Zaporozhye medical journal*, 6(87), 101-104. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35871>.

[3] Danilchenko, D. M., & Safonov, A. A. (2017) Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Zaporozhye medical journal* 19, 4(103), 517-519. doi: [10.14739/2310-1210.2017.4.105283](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.4.105283).

[4] Britanova, T. S., Pruglo, Ye. S., Hotsulya, A. S., Panasenka, A. I., & Knysh, Ye. G. (2013) Vyvchennia diuretychnoi aktivnosti ilidenpokhidnykh halohenidiv 3,5-R-4H-amino-R1-1,2,4-triazolu [Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-R-4-amino-1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(11), 18-20. [in Ukrainian].

[5] Shcherbyna, R. O., Panasenka, A. I., Knysh, Ye. H., Bilai, I. M., Pruglo, Ye. S., & Mikhaiiuk, Ye. O. (2011) Vplyv pokhidnykh 4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-tionu na vydilnu funktsiiu nyrok [Effect of 4-R-5-R1-1,2,4-triazole-3-thione derivatives on excretory function of kidneys]. *Liky – liudyny*. Proceedings of the XXVIII All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation, (P. 15-16). Kharkiv. [in Ukrainian].

[6] Parchenko, V. V. (2014) *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v radii 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical, chemical and biological properties in the row of 1,2,4-triazol-3-thione 5-furyl-derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[7] Panasenka, O. I. (2005) *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical, chemical and biological properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].

[8] Safonov, A. A. (2014) *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 5-geteryl-4-R-amino-1,2,4-triazol-3-tioliv* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of 5-geteryl-4-R-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[9] Ermakova, X. G., Shaulina, L. P., Kuznetsova, N. P., et al. (2012) Sorption Recovery of Noble Metal Ions with a Copolymer of l-Vinyl-1,2,4-triazole with Acrylonitrile. *Rus. J. of Applied Chem.*, 85(8), 1289-1295.

[10] Salionov, V. O. (2016) *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 5-tienil-4-(alkil-, aril)-1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of 5-thienyl-4-(alkyl-, aryl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[11] Shcherbyna, R. O., Panasenka, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016) Vyvchennia antyoksydantnoi aktivnosti soi 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-r-3-(morpholinomethylen)-4h-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 37-40. [in Ukrainian].

[12] Yanchenko, V. O. (2005) *Syntez ta vlastyvoli pokhidnykh 4-amino-3-merkapt-4N-1,2,4-tryazolu* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis and properties of 4-amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazole derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

[13] Kaplaushenko, A. G. (2015) Khimichni vlastyvoli amino- i tiozamishchenykh 1,2,4-triazoliv [Chemical properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(17), 101-106. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41702>.

[14] Fizer, M. M. (2016) *Syntez kondensovanykh azaheterotsykliv na osnovi pokhidnykh 5-amino-1,2,4-tryazol-3-tionu* (Dis...kand. khim. nauk). [Synthesis of condensed azaheterocyclic compounds based on 5-amino-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. Dr. chem. sci. diss.]. Uzhhorod. [in Ukrainian].

[15] Gotsulya, A. S., Kamyshnyi, O. M., Polishchuk, N. M., Panasenka, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Research of the antimicrobial and antifungal activity of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)methyl)theophylline S-derivatives. *Zaporozhye medical journal*, 4(91), 95-99. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50302>.

[16] Barmin, M. I., & Mel'nykov, V. V. (2002) *Novye amino-1,2,4-triazolii i tetrazolii alkany [New 1,2,4-triazolyl and tetrazolyl alkanes]*. Saint Petersburg [in Russian].

[17] Berkhin, E. B. (1977) Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funktsiyu pochek [Approaches to determine effects of chemical compounds on kidney functions]. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 11(5), 3-11. [in Russian].

[18] Pruglo, Ye. S., Bilai, I. M., Scherbyna, R. O., et al. (2010) Vplyv S-pokhidnykh 4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-tionu na vydilnu funktsiiu nyrok pry eksperymentalni hiperlipidemii [Effect of S-derivatives of 4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-thione on excretory function of kidneys during the experimental hyperlipidemia]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 62-67. [in Ukrainian].

[19] Kucheraviyi, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., & Pruglo, Ye. S. (patentee) (2015) Patent 98923 Ukraina, C07D 249/00, A61K 31/41. 3-((2-hloretil)tio)-4-etyl-5-(fenoksymetyl)-4H-1,2,4-triazol, scho vyvchailie diuretychnu aktivnist [Patent of Ukraine №98923. C07D 249/00, A61K 31/41. The 3-((2-chloroethyl)thio)-4-ethyl-5-(phenoxyethyl)-4H-1,2,4-triazole, which demonstrates diuretic activity]. *Biulleten*, 9. [in Ukrainian].

[20] Kucheraviyi, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Pruglo, Ye. S. (patentee) (2015) Patent 98919 Ukraina, C07D 249/00, A61K 31/41. 4-etyl-3-(fenoksymetyl)-5-((2-((5-(fenoksymetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)-etil)tio)-4H-1,2,4-triazol, scho vyvchailie diuretychnu aktivnist [Patent of Ukraine №98919. C07D 249/00, A61K 31/41. 4-ethyl-3-(phenoxyethyl)-5-((2-((5-(phenoxyethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-ethyl)thio)-4H-1,2,4-triazole, which demonstrates diuretic activity]. *Biulleten*, 9. [in Ukrainian].

Triazolo[1,5-c]quinazolines. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity [quinazolin-4(3H)-ylidene]hydrazides of carboxylic acids (Message 1)

K. P. Schabelnyk, S. V. Kholodnyak, G. G. Berest, S. I. Kovalenko, N. M. Polishchuk, O. M. Kamyshnyi

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The modern standards and algorithms of antimicrobial therapy, that ensure a high level of the treatment's quality and prevention of the most infectious-inflammatory diseases, provide wide using of chemotherapeutic agents. However, the modern medicines do not always have satisfactory chemotherapeutic and pharmacological properties; this fact is most often associated with the resistance of microorganisms to them. That is why the creation of the new chemotherapeutic drugs by natural antibiotics' chemical and microbiological modification, the chemical synthesis of the new substances among the various classes of organic compounds is a topical problem.

The aim of the study is the developing of simple and accessible methods for the synthesis of new [quinazolin-4(3H)-ylidene]hydrazides of cycloalkyl-(hetaryl) carboxylic acids, analysis of their physical-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity.

Materials and methods. The study of the antimicrobial activity of synthesized compounds was carried out by the method of two-fold serial dilutions in the Mueller Hinton broth (for strains *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) and in the Saburo broth (for *Candida albicans* ATCC 885-653). Minimal inhibitory concentration, minimal bactericidal and fungicidal concentration were defined.

Results. It was found that synthesized compounds show antimicrobial and antifungal activity to researched strains.

Conclusions. There have been considered a number of preparative methods for the synthesis of [quinazolin-4(3H)-ylidene]hydrazides of cycloalkyl-(hetaryl)carboxylic acids, which are significant as chemical reagents for the preparation of condensed heterocyclic and biologically active compounds. The structure and individuality have been proved by elementary analysis and physical-chemical methods (¹H NMR-spectroscopy, HPLC/MS). The antimicrobial analysis shows that N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2(3)-heteril hydrazides containing a pyridinecarboxylic acid residue in the molecule have the highest activity, which exceeds the activity of the reference standard "Trimethoprim". N'-(6-bromohinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuryl-2-carbohydrazide demonstrates the highest antifungal activity, which is comparable with the reference standard "Ketoconazole".

Key words:

N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]carbohydrazides, synthesis, antimicrobial agents, antifungal agents.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 425–431

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130525

E-mail:
kshabelnik@gmail.com

Тріазоло[1,5-с]хіназоліни. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність [хіназолін-4(3H)-іліден]гідразидів карбонових кислот (Повідомлення 1)

К. П. Шабельник, С. В. Холодняк, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, Н. М. Поліщук, О. М. Камишний

Сучасні стандарти та алгоритми антимікробної терапії, що забезпечують високий рівень якості лікування та профілактики більшості захворювань інфекційно-запального характеру, передбачають широке використання хіміотерапевтичних засобів. Однак сучасні лікарські засоби не завжди мають задовільні хіміотерапевтичні та фармакологічні властивості, що найчастіше пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до них. Саме тому створення нових хіміотерапевтичних препаратів шляхом хімічної та мікробіологічної модифікації природних антибіотиків, хімічного синтезу нових речовин серед різних класів органічних сполук є актуальною проблемою.

Мета роботи – розроблення простих і доступних методів синтезу нових [хіназолін-4(3H)-іліден]гідразидів циклоалкіл-(гетарил)-карбонових кислот, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, дослідження протимікробної та протигрибкової активності.

Матеріали та методи. Протимікробну активність синтезованих хімічних сполук виконали методом дворазових серійних розведень у бульйоні Мюллера–Хінтона (для штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) і в бульйоні Сабуро (для *Candida albicans* ATCC 885–653). Визначали МІК (мінімальна інгібуюча концентрація), МБЦК і МФЦК (мінімальна бактерицидна і фунгіцидна концентрації відповідно).

Результати. Встановлено, що синтезовані сполуки проявляють протимікробну та протигрибкову активність до досліджуваних штамів.

Висновки. Розглянули препаративні методи синтезу [хіназолін-4(3H)-іліден]гідразидів циклоалкіл-(гетарил)-карбонових кислот, які є цінними хімічними реагентами для отримання конденсованих гетероциклічних і біологічно активних сполук. Будова й індивідуальність підтверджені за допомогою елементного аналізу та фізико-хімічних методів (¹H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія). Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показує, що серед синтезованих сполук найбільшу протимікробну активність мають N'-[хіназолін-4(3H)-іліден]-2(3)-гетерил-гідразиди, які містять у молекулі залишок піридинкарбонової кислоти, що перевищує активність еталону порівняння триметоприму. Найбільшу протигрибкову активність проявляє N'-(6-бромохіназолін-4(3H)-іліден)бензофуро-2-карбогідразид, який можна порівняти з еталонним порівнянням кетоконазолом.

Ключові слова:

[хіназолін-4(3H)-іліден]гідразиди, синтез, протимікробна активність, протигрибкова активність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 425–431

Ключевые слова:

[хиназолин-4(3*H*)-илиден]гидразиды, синтез, противомикробная активность, противогрибковая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 425–431

Триазоло[1,5-с]хиназолины. Синтез, противомикробная и противогрибковая активность [хиназолин-4(3*H*)-илиден]гидразидов карбоновых кислот (Сообщение 1)

К. П. Шабельник, С. В. Холодняк, Г. Г. Берест, С. И. Коваленко, Н. М. Полищук, А. М. Камышный

Современные стандарты и алгоритмы антимикробной терапии, обеспечивающие высокий уровень качества лечения и профилактики большинства заболеваний инфекционно-воспалительного характера, предусматривают широкое использование химиотерапевтических средств. Однако современные лекарственные средства не всегда имеют удовлетворительные химиотерапевтические и фармакологические свойства, что чаще всего связано с резистентностью микроорганизмов к ним. Именно поэтому создание новых химиотерапевтических препаратов путем химической и микробиологической модификации природных антибиотиков, химического синтеза новых веществ среди различных классов органических соединений является актуальной проблемой.

Цель работы – разработка простых и доступных методов синтеза новых [хиназолин-4(3*H*)-илиден]гидразидов циклоалкил-(гетарил)-карбоновых кислот, изучение их физико-химических свойств, исследование противомикробной и противогрибковой активности.

Материалы и методы. Изучение противомикробной активности синтезированных соединений проводили методом двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (для штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и в бульоне Сабуро (для *Candida albicans* ATCC 885–653). Определяли МИК (минимальная ингибирующая концентрация), МБЦК и МФЦК (минимальная бактерицидная и фунгицидная концентрации соответственно).

Результаты. Установлено, что синтезированные соединения проявляют противомикробную и противогрибковую активность к исследуемым штаммам.

Выводы. Рассмотрены препаративные методы синтеза [хиназолин-4(3*H*)-илиден]гидразидов циклоалкил-(гетарил)-карбоновых кислот, которые представляют ценность как химические реагенты для получения конденсированных гетероциклических и биологически активных соединений. Строение и индивидуальность подтверждены с помощью элементного анализа и физико-химических методов (¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия). Анализ результатов микробиологического исследования показывает, что среди синтезированных соединений наибольшую противомикробную активность проявляют *N*-[хиназолин-4(3*H*)-илиден]-2(3)-гетарил-гидразиды, содержащие в молекуле остаток пиридинкарбоновой кислоты, что превышает активность эталона сравнения триметоприма. Наибольшую противогрибковую активность проявляет *N*'-(6-бромохиназолин-4(3*H*)-илиден)бензофурил-2-карбогидразид, который сопоставим с эталоном сравнения кетоконазолом.

The modern standards and algorithms of antimicrobial therapy, that ensure a high level of the treatment's quality and prevention of the most infectious-inflammatory diseases, provide the wide using of chemotherapeutic agents.

However, the modern medicines do not always have satisfactory chemotherapeutic and pharmacological properties; this fact is most often associated with the resistance of microorganisms to them.

That is why the creation of the new chemotherapeutic drugs by natural antibiotics' chemical and microbiological modification, the chemical synthesis of the new substances among the various classes of organic compounds is a topical problem [1].

The quinazoline derivatives belong to one of the most perspective types of heterocyclic compounds that are used in modern pharmaceutical practice.

Sufficiently ample opportunity of the quinazoline cycle's chemical modification creates the significant prerequisites for the design of the new potential medical drugs [2]. The results of the previous studies [3], showed that some (3*H*-quinazolin-4-ylidene)hydrazides of carboxylic acids have the expressed antimicrobial, antifungal and other activities.

This fact substantiates the reasonability of the further researches aimed at the creation of new antimicrobial medical drugs with the greater efficiency and less toxicity in comparison with the available on the pharmaceutical market drugs.

Moreover, hydrazides of carboxylic acids are an interesting group of the organic compounds [4]. This group due to the combination of two reaction centers in the molecule is

widely used in cyclocondensation reactions for the heterocyclic systems' forming [5].

The aim

The aim of the study is the developing of the simple and accessible methods for the synthesis of new [quinazoline-4(3*H*)-ylidene]hydrazides of cycloalkyl-(hetaryl) carboxylic acids, analysis of their physical-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity.

Materials and methods

The experimental chemical part. Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using the ELEMENTAR vario EL Cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the symbols of the elements or functions within $\pm 0.3\%$ of the theoretical values. The ¹H NMR spectra (400 MHz) and ¹³C NMR spectra (100 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometer with TMS as the internal standard in DMSO-*d*₆ solution. The LC-MS were recorded using a chromat-mass spectrometric system which consisted of a high-performance liquid chromatograph "Agilent 1100 Series" (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with a diode-matrix and mass-selective detector "Agilent LC/MSD SL" (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). The purity of all obtained compounds was checked by ¹H-NMR and LC-MS.

Synthesis of the derivatives of 4-hydrazinoquinazoline

(1.1–1.5) and 4-chloroquinazoline (2.1–2.5) was implemented by well-known methods, with constants that correspond to literature data [6].

Methods of synthesis of N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)carbohydrazides (3.1–3.25).

Method A. 1.95 g (11 mmol) of carbonyldiimidazole was added to the solution of 11 mmol of the corresponding carboxylic acid in 10 ml of anhydrous dioxane. The formed mixture was heated on a water bath at 60–80 °C for 1 hour, protecting from the air moisture, using tube filled by calcium chloride. Then 10 mmol of the corresponding substituted 4-hydrazinoquinazolines (1.1–1.5) were added to the reaction mixture with stirring. Then it was left for 8 hours at ambient temperature. The formed mixture was poured into water and acidified by acetic acid to pH 6–7. The formed precipitate was filtered off, dried, crystallized if necessary.

Method B. 11 mmol of the corresponding carboxylic acid hydrazide was added to the solution of 10 mmol of the corresponding substituted 4-chloroquinazoline (2.1–2.5) in 10 ml of dioxane; kept it on a water bath at 60 °C for 8 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into water, alkalinized to pH 6–7 by 5 % sodium hydrocarbonate solute. The formed precipitate was filtered off, dried, crystallized if necessary.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)cyclopropanecarbohydrazide (3.1). Yield: 86.90 % (Method A), mp 122–124 °C; ¹H NMR: δ = 0.95 – 0.65 (m, 4H, cyclopropyl H-2,2', H-3,3'), 1.72–1.83 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-6), 7.97 – 7.84 (m, 1H, H-5), 8.43 (s, 1H, H-2), 10.14 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 247 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₂H₁₁FN₄O: C, 58.53; H, 4.50; N, 22.75; Found: C, 58.54; H, 4.49; N, 22.77.

N'-(6-chloroquinazolin-4(3H)-ylidene)cyclopropanecarbohydrazide (3.2). Yield: 92.12 % (Method A), mp 130–132 °C; ¹H NMR: δ = 0.97 – 0.63 (m, 4H, cyclopropyl H-2,2', H-3,3'), 1.67–1.84 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 8.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-2), 10.15 (s, 1H, NH), 11.46 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 263 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₂H₁₁ClN₄O: C, 54.87; H, 4.22; N, 21.33; Found: C, 54.85; H, 4.23; N, 21.31.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)adamantane-1-carbohydrazide (3.3). Yield: 99.1 % (Method A), mp 221–223 °C; ¹H NMR: δ = 1.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H, adamantyl-1 H-4,4', H-6,6', H-10,10'), 1.92 (s, 6H, adamantyl-1 H-2,2', H-8,8', H-9,9'), 2.06 (s, 3H, adamantyl-1 H-3, H-5, H-7), 7.51 – 6.88 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 7.72 (s, 1H, H-5), 7.93 (s, 1H, H-2), 10.01 (s, 1H, NH), 11.44 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 323 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₄O: C, 70.78; H, 6.88; N, 17.38; Found: C, 70.79; H, 6.86; N, 17.38.

N'-(8-methylquinazolin-4(3H)-ylidene)adamantane-1-carbohydrazide (3.4). Yield: 90.95 % (Method A), mp 256–258 °C; ¹H NMR: δ = 1.75 (s, 9H, adamantyl-1 H-4,4', H-6,6', H-10,10', -CH₃), 1.94 (s, 6H, adamantyl-1 H-2,2', H-8,8', H-9,9'), 2.17–2.02 (m, 3H, adamantyl-1 H-3, H-5, H-7), 8.63 – 6.76 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-7), 9.90 (s, 1H, NH), 10.87 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 337 [M+1]; Anal. Calcd for C₂₀H₂₄N₄O: C, 71.40; H, 7.19; N, 16.65; Found: C, 71.39; H, 7.20; N, 16.67.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)adamantane-1-carbohydrazide (3.5). Yield: 98.9 % (Method A), mp

225–227 °C; ¹H NMR: δ = 2.22 – 1.55 (m, 15H, adamantyl-1 H-2,2', H-3, H-4,4', H-5, H-6,6', H-7, H-8,8', H-9,9', H-10,10'), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 8.08 – 7.65 (m, 1H, H-5), 8.41 (s, 1H, H-2), 9.98 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 341 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FN₄O: C, 67.04; H, 6.22; N, 16.46; Found: C, 67.03; H, 6.20; N, 16.45.

N'-(6-chloroquinazolin-4(3H)-ylidene)adamantane-1-carbohydrazide (3.6). Yield: 98.4 % (Method A), mp 239–241 °C; ¹H NMR: δ = 2.16 – 1.58 (m, 15H, adamantyl-1 H-2,2', H-3, H-4,4', H-5, H-6,6', H-7, H-8,8', H-9,9', H-10,10'), 7.13 (s, 1H, H-8), 7.95–7.58 (m, 2H, H-5, H-7), 8.44 (s, 1H, H-2), 9.98 (s, 1H, NH), 11.55 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 357 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁ClN₄O: C, 63.95; H, 5.93; N, 15.70; Found: C, 63.96; H, 5.95; N, 15.69.

N'-(8-methylquinazolin-4(3H)-ylidene)furan-3-carbohydrazide (3.7). Yield: 95.42 % (Method A), mp 228–230 °C; ¹H NMR: δ = 2.53 (s, 3H, -CH₃), 6.92 (s, 1H, furan-3-yl H-4), 7.77 – 7.10 (m, 3H, H-6,7, furan-3-yl H-5), 8.54–8.10 (m, 3H, H-2, H-5, furan-3-yl H-2), 10.24 (s, 1H, NH), 10.94 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 269 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₂N₄O₂: C, 62.68; H, 4.51; N, 20.88; Found: C, 62.67; H, 4.53; N, 20.86.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)furan-3-carbohydrazide (3.8). Yield: 90.36 % (Method A), mp 236–238 °C; ¹H NMR: δ = 7.09 – 6.77 (m, 2H, H-6, furan-3-yl H-4), 7.29 (s, 1H, H-8), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, furan-3-yl H-5), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 8.65 – 8.07 (m, 2H, H-2, furan-3-yl H-2), 10.28 (s, 1H, NH), 11.56 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 273 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉FN₄O₂: C, 57.36; H, 3.33; N, 20.58; Found: C, 57.38; H, 3.32; N, 20.57.

N'-(6-chloroquinazolin-4(3H)-ylidene)furan-3-carbohydrazide (3.9). Yield: 92.14 % (Method A), mp 258–260 °C; ¹H NMR: δ = 6.92 (s, 1H, furan-3-yl H-4), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-7), 7.99 – 7.51 (m, 2H, H-5, furan-3-yl H-5), 8.23 (s, 1H, H-2), 8.49 (s, 1H, furan-3-yl H-2), 10.29 (s, 1H, NH), 11.83 – 11.49 (m, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 289 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉ClN₄O₂: C, 54.09; H, 3.14; N, 19.41; Found: C, 54.07; H, 3.15; N, 19.41.

N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)furan-3-carbohydrazide (3.10). Yield: 76.54 % (Method A), mp 237–239 °C; ¹H NMR: δ = 6.91 (s, 1H, furan-3-yl H-4), 7.74 – 7.44 (m, 2H, H-7, H-8), 7.93 – 7.75 (m, 1H, furan-3-yl H-5), 7.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-5), 8.22 (s, 1H, H-2), 8.47 (s, 1H furan-3-yl H-2), 10.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 289 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉BrN₄O₂: C, 46.87; H, 2.72; N, 16.82; Found: C, 46.85; H, 2.71; N, 16.83.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-2-carbohydrazide (3.11). Yield: 99.27% (Method A), 52.7 (Method B), mp 205–207 °C; ¹H NMR: δ = 8.46–7.07 (m, 8H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8, thiophene-2-yl H-3, H-4, H-5), 10.67/9.94 (b.s, 1H, NH), 11.76 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 271 [M+1], 273 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₃H₁₀N₄OS: C, 57.76; H, 3.73; N, 20.73; S, 11.86; Found: C, 57.76; H, 3.71; N, 20.74; S, 11.88.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-2-carbohydrazide (3.12). Yield: 93.65 % (Method A), mp 259–261 °C; ¹H NMR: δ = 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.33 – 7.09 (m, 1H, thiophene-2-yl H-4), 7.94 – 7.57 (m, 2H, thiophene-2-yl H-3, H-5), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 8.29 (s, 1H, H-2), 10.53/9.80 (s, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 289 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉FN₄OS: C, 54.16; H, 3.15; F, 6.59; N, 19.43;

O, 5.55; S, 11.12; Found: C, 54.18; H, 3.14; F, 6.58; N, 19.45; O, 5.54; S, 11.11.

N'-(8-methylquinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-3-carbohydrazide (3.13). Yield: 73.85 % (Method A), mp 228-230 °C; ¹H NMR: δ = 2.49 (s, 3H, CH₃), 7.82 – 7.11 (m, 4H, H₆, H₇, thiophene-3-yl H-4, H-5), 8.56 – 7.96 (m, 3H, H-2, H-5, thiophene-3-yl H-2), 10.37 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 285 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₂N₄O₂S: C, 59.14; H, 4.25; N, 19.70; S, 11.28; Found: C, 59.12; H, 4.26; N, 19.71; S, 11.27.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-3-carbohydrazide (3.14). Yield: 93.65 % (Method A), mp 228-230 °C; ¹H NMR: δ = 8.66 – 6.79 (m, 7H, H-2, H-5, H-6, H-8, thiophene-3-yl H-2, H-4, H-5), 10.33 (s, 1H, NH), 11.58 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 285 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉FN₄O₂S: C, 54.16; H, 3.15; N, 19.43; S, 11.12; Found: C, 54.15; H, 3.17; N, 19.41; S, 11.13.

N'-(6-chloroquinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-3-carbohydrazide (3.15). Yield: 86.00 % (Method A), mp 262-264 °C; ¹H NMR: δ = 8.70 – 7.05 (m, 7H, H-2, H-5, H-7, H-8, thiophene-3-yl H-2, H-4, H-5), 10.41 (s, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 305 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉ClN₄O₂S: C, 51.24; H, 2.98; N, 18.38; S, 10.52; Found: C, 51.24; H, 2.99; N, 18.36; S, 10.53.

N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)thiophene-3-carbohydrazide (3.16). Yield: 65.86 % (Method A), mp 249-251 °C; ¹H NMR: δ = 8.75 – 7.35 (m, 7H, H-2, H-5, H-7, H-8, thiophene-3-yl H-2, H-4, H-5), 10.42 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 350 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₉BrN₄O₂S: C, 44.71; H, 2.60; N, 16.04; S, 9.18; Found: C, 44.69; H, 2.61; N, 16.03; S, 9.20.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuran-2-carbohydrazide (3.17). Yield: 92.56 % (Method A), 62.5 (Method B), mp 286-288 °C; ¹H NMR: δ = 7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz, benzofuran-2-yl H-4), 7.37 (m, 2H, benzofuran-2-yl H-5, H-6), 7.50 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-7), 7.57 (τ, 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 7.64 (s, 1H, benzofuran-2-yl H-3), 7.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz, benzofuran-2-yl H-7), 7.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-8), 8.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-5), 8.12 (s, 1H, H-2), 11.03 (s, 1H, NH), 11.96 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 305 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₄O₂: C, 67.10; H, 3.97; N, 18.41; Found: C, 67.08; H, 3.98; N, 18.39.

N'-(8-methylquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuran-2-carbohydrazide (3.18). Yield: 84.81 % (Method A), mp 284-286 °C; ¹H NMR: δ = 2.50 (s, 3H, CH₃), 8.03 – 7.12 (m, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7, benzofuran-2-yl H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 11.05 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 319 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂: C, 67.92; H, 4.43; N, 17.60; Found: C, 67.90; H, 4.43; N, 17.59.

N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuran-2-carbohydrazide (3.19). Yield: 92.00 % (Method A), mp 309-311 °C; ¹H NMR: δ = 7.81 – 6.72 (m, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7), 11.70 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 323 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₁FN₄O₂: C, 63.35; H, 3.44; N, 17.38; Found: C, 63.34; H, 3.46; N, 17.37.

N'-(6-chloroquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuran-2-carbohydrazide (3.20). Yield: 85.00 % (Method A), mp 294-296 °C; ¹H NMR: δ = 7.78 – 7.15 (m, 7H, H-5, H-8, benzofuran-2-yl H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 8.43 (s, 1H, H-2), 10.90 (s, 1H, NH), 11.80 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 339 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₁ClN₄O₂: C, 60.28; H, 3.27; N, 16.54; Found: C, 60.27; H, 3.26; N, 16.55.

N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofu-

ran-2-carbohydrazide (3.21). Yield: 68.50 % (Method A), mp 267-269 °C; ¹H NMR: δ = 8.43 – 7.05 (m, 9H, H-2, H-5, H-7, H-8, benzofuran-2-yl H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 10.90 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 384 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₁BrN₄O₂: C, 53.28; H, 2.89; N, 14.62; Found: C, 53.27; H, 2.90; N, 14.64.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)picolinohydrazide (3.22). Yield: 94.87 % (Method A), mp 270-272 °C; ¹H NMR: δ = 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H-7), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H, picolinoyl H-5), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5), 8.25 (m, 1H, picolinoyl H-3,4), 8.61 (s, 1H, H-2), 8.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H, picolinoyl H-6), 11.46 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 266 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₁N₅O: C, 63.39; H, 4.18; N, 26.40; Found: C, 63.41; H, 4.19; N, 26.42.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)nicotinohydrazide (3.23). Yield: 98.00 % (Method A), mp 251-253 °C; ¹H NMR: δ = 8.44 – 7.06 (m, 7H, H-5, H-6, H-7, H-8, nicotinoyl H-3, H-4, H-5), 8.69 (s, 1H, H-2), 9.09 (s, 1H, nicotinoyl H-2), 10.72 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 266 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₁N₅O: C, 63.39; H, 4.18; N, 26.40; Found: C, 63.37; H, 4.19; N, 26.41.

N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)isonicotinohydrazide (3.24). Yield: 83.30 % (Method A), mp 255-257 °C; ¹H NMR: δ = 8.84 – 7.05 (m, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8, isonicotinoyl H-2, H-3, H-5, H-6), 10.76 (s, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 266 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₁N₅O: C, 63.39; H, 4.18; N, 26.40; Found: C, 63.36; H, 4.20; N, 26.41.

N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)isonicotinohydrazide (3.25). Yield: 61.01 % (Method A), mp 245-247 °C; ¹H NMR: δ = 8.24 – 7.49 (m, 6H, H-5, H-6, H-7, H-8, isonicotinoyl H-3, H-5), 8.49 (s, 1H, H-2), 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H, isonicotinoyl H-2, H-6), 10.79 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH); LC-MS, m/z = 344 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₀BrN₅O: C, 48.86; H, 2.93; N, 20.35; Found: C, 48.85; H, 2.92; N, 20.36.

Synthesized compounds (3.1–3.25) are white (3.1, 3.2), yellow (3.3–3.25) crystalline substances, insoluble in water, slightly soluble in alcohols, soluble in dioxane and DMF. The compounds 3.1–3.9, were purified by recrystallization from the mixture of dioxane-water (1:1), DMF-water (1:1) for the analysis.

The experimental biological part. The sensitivity of the microorganisms to the synthesized compounds was evaluated according the described methods [7]. The assay was conducted on Mueller–Hinton medium by two-fold serial dilution of the compound in 1 ml, after that 0.1 ml of microbial seeding (10⁶ cells/ml) was added. The minimal inhibitory concentration of the compound was determined by the absence of visual growth in the test tube with a minimal concentration of the substance, and then the minimal bactericide/fungicide concentration was determined by the absence of growth on agar after inoculation of the microorganism from the transparent test tubes. Dimethylsulfoxide was used as a solvent, with an initial solution concentration of 1 mg/ml. Preliminary screening was performed on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Candida albicans* ATCC 885-653 standard test cultures. Nitrofurazone, Trimetoprim and Ketoconazole were used as the reference compounds with proven antibacterial/antifungal activity. Additional quality control of the culture medium and solvents was conducted by commonly used methods [8, 9].

Results and its discussion

Synthesis of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazides cycloalkyl-(hetaryl) carboxylic acid 3.1–3.25 as the convenient precursors for the preparation of the corresponding tricyclic derivatives [10], was carried out in two alternative ways: by acylation of the corresponding substituted 4-hydrazinoquinazolines (1.1–1.5) by activated cycloalkyl-(hetaryl) carboxylic acids (Method A, *scheme 1*) and by interaction substituted 4-chloroquinazolines (2.1–2.5) with the hydrazides of the corresponding acids (Method B, *scheme 1*) [11,12]. The acylation of the compounds 1.1–1.5 was realized by imidazolides of alicyclic or heterocyclic acids (Method A). It should be noted that the regioselectivity of the reaction is determined by the place of the primary nucleophilic attack, that may be represented by the final nitrogen atom of the hydrazine moiety or by the endocyclic N (1) and N (3) atoms of quinazoline. Later, the alternative synthesis of some N-acyl derivatives (3.11, 3.17) was carried out, it was based on the interaction of substituted 4-chloroquinazolines (2.1–2.5) with hydrazides of the corresponding alicyclic acids (Method B). The using of this approach allowed the definitely establishing of the reactions' direction.

Each of the mentioned approaches has both advantages and disadvantages. Among the characteristics of the carbonyldiimidazole method, it is necessary to note the rate of performing, high yields and purity of the final products, which, in our opinion, are significant advantages, despite of the necessity of anhydrous solvents' using. One of the features of this method is the possible one-stage heterocyclization of the corresponding hydrazides into triazoloquinazoline systems, provided by the extended time and the increased temperature regime of the reaction. But the chosen reaction conditions made it possible to get the individual N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2-(3)-cycloalkyl(hetaryl)-hydrazides with the high yields.

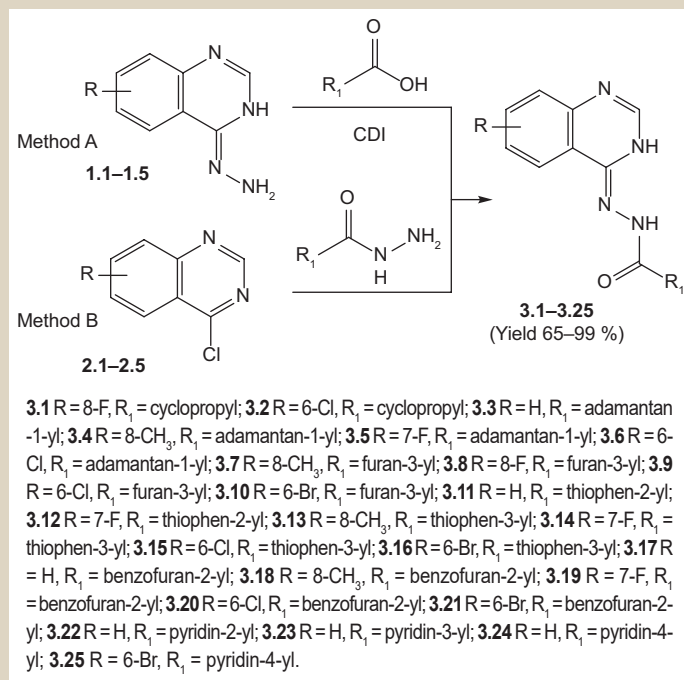
Among the disadvantage of the second method, it is necessary to note the duration of hydrazides of alicyclic or heterocyclic acids' synthesis and also the using of short-lived substituted 4-chloroquinazolines (2.1–2.5) as initial compounds.

In the LC-MS spectra (APCI) of the compounds 3.1–3.25, the signals of positive ions [M+1] were recorded which confirms the expected molecular weight of the synthesized compounds. For compounds 3.11–3.16, the signals of positive ions [M+3] were additionally recorded, which characterizes the «isotopic profile» of sulfur [13].

¹H-NMR-spectra were characterized by the appearance of a low-field proton singlet of the exocyclic NH-group of the quinazoline cycle at the 11.96–10.37 ppm [11,12] and the amide NH-proton at the 11.03–9.90 ppm, which in some cases (3.13, 3.18, 3.19, 3.22, 3.23) did not appear due to rapid deuterium exchange or doubles due to hydrazide hydrazone tautomerism (3.9, 3.12). It is necessary to note that it was not possible to describe the multiplicity and characteristic chemical shifts of the aromatic protons of both quinazoline residue and the heterocyclic component of the molecule for hydrazides 3.11, 3.13–3.16, 3.18–3.21, 3.23–3.25, since they were observed as multiplets, which was a consequence of prototropic tautomerism and their significant solubility in DMSO.

In the ¹H NMR spectra of compounds 3.1–3.6, the signals of protons of the alicyclic residue were registered in a

Scheme 1



high field. In some cases mentioned signals were doubled, that was also caused by the tautomeric transitions. As for compounds 3.1 and 3.2 four protons of 2nd and 3rd position of the cyclopropyl moiety were registered as a multiplet at the 0.97–0.63 ppm, and the proton of 1st position as a multiplet at 1.67–1.84 ppm. The splitting of the protons of the adamantan residue of compound 3.3 was interesting: they resonated as two six-proton doublets of «bridge» protons at the 1.75 ppm (H-4.4', H-6.6', H-10.10') and the 1.92 ppm (H-2,2', H-8,8', H-9,9'), and three-proton singlet of «nodal» protons at the 2.06 ppm (H-3, H-5, H-7); for compounds 3.5 and 3.6, the protons of the adamantan residue resonated as multiplets at 2.23–1.55 ppm. In the ¹H NMR spectra of compounds 3.4, 3.7, 3.13, 3.18, there was a three-proton singlet of the methyl group of the position 8 at the 2.49–2.53 ppm.

It is interesting to notice that the ¹H-NMR spectrum of compound 3.17 made it possible to characterize both aromatic and heterocyclic protons. The aromatic protons of the quinazoline ring form the characteristic ABCD system: H-5 and H-8 were observed as doublets at the 8.00 and the 7.80 ppm respectively, and H-6 and H-7 – triplets at the 7.57 and the 7.50 ppm respectively [11,12,14]. As for proton H-2 of quinazoline cycle, it resonated as a singlet at the 8.12 ppm, that is typical for most compounds of this series [2,15]. Protons of heteryl substituents had classical chemical shifts and multiplicity [16,17].

As a result of the study of antimicrobial and antifungal activity, it was established (*Table 1*) that synthesized compounds in the concentration range of 200.0–12.5 µg/ml were active against the studied strains. The results' analysis of the effect of the test compounds on the growth of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, showed that the greatest bacteriostatic (12.5–50.0 µg/ml) and bacteri-

Table 1. Antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds*

Compound	Investigated strains							
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
	MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml
3.1	100	200	100	>200	50	100	50	50
3.2	100	200	100	200	50	100	200	200
3.3	200	200	50	200	100	100	50	100
3.21	100	200	50	100	100	200	25	50
3.22	50	100	12.5	50	50	100	50	100
3.23	100	100	12.5	200	100	100	50	100
Nitrofurantoin	1.5	–	6.25	–	6.25	–	25.0	–
Trimethoprim	50	50	31.2	62.5	62.5	125	62.5	125
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25	–

*: the antimicrobial and antifungal activity of other synthesized compounds is MIC-100–200 µg/ml, MBC-100–200 µg/ml, MFC-100–200 µg/ml.

dal (50–100 µg/ml) effects were exhibited by substances 3.22 and 3.23, which in hydrazide fragment contain a pyridine residue (3.22, 3.23). Towards to *Pseudomonas aeruginosa*, the investigated substances did not exhibit significant bacteriostatic and bactericidal activity (MIC-50–100 µg/ml, MBC-100–200 µg/ml).

The compound 3.21 N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuryl-2-carbohydrazide (MIC 25 µg/ml, MFC 50 µg/ml) was comparable to the reference standard and exhibited the greatest antifungal activity. Interestingly, that compound 3.1 (N'-(7-fluoroquinazolin-4(3H)-ylidene)cyclopropanecarbohydrazide) did not show the activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* (100–200 µg/ml), but revealed bactericidal effect against *Pseudomonas aeruginosa* (MIC-50 µg/ml, MBC-100 µg/ml). The study of the fungistatic and fungicidal action of this compound against *Candida albicans* showed that it exhibited high activity (MIC and MFC 50 µg/ml). It is also necessary to mention the compounds 2.22 and 2.23, which exhibited fungicidal activity on *Candida albicans* (MIC 50 µg/ml, MFC 100 µg/ml).

So the studies of N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2(3)hydrazides antimicrobial and antifungal activity showed that the most active compounds were N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2(3)-heterylcarbohydrazides.

Conclusions

1. Preparative methods for the synthesis of [quinazolin-4(3H)-ylidene]hydrazides of cycloalkyl-(hetaryl) carboxylic acids are considered. The choice of presented methods depends on order of receiving of the condensed heterocyclic and biologically active compounds.

2. The individuality and structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, ¹H-NMR and LC-MS spectra. It was shown, that prototropic (hydrazine-hydrazone) tautomerism is typical for synthesized compounds and, importantly, this tautomeric process leads to the changes in the integrated intensity and chemical shifts of both aromatic protons and protons of alicyclic groups.

3. The antimicrobial and antifungal activity of the new N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2(3)-cycloalkyl(hetaryl)-hydrazide derivatives was studied. It was shown, that N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]-2(3)-heterylcarbohydrazides exhibited the greatest antimicrobial activity, containing a pyridine moiety in the molecule, that exceeded the activity of the trimethoprim reference standard. The greatest anti-

fungal activity was shown by N'-(6-bromoquinazolin-4(3H)-ylidene)benzofuryl-2-carbohydrazide, that is comparable to the comparison standard ketoconazole.

Prospects for further research. During the next stage of our studies, it is planned to establish acute toxicity indicators, as well as to study the biological activity of synthesized compounds. In addition, the obtained compounds are prospective synthons in order to receive the tricyclic derivatives.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Спрямований пошук біологічно активних речовин серед аельованих похідних хіназоліну та птеридину» № держреєстрації 0117U006961 (2017–2021).

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

Information about authors:

Schabelnyk K. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kholodnyak S.V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Berest G.G., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., Drhab, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia state medical university, Ukraine.

Kamyshnyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia state medical university, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Холодняк С. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Камишний О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шабельник К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Холодняк С. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Полищук Н. М., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Камишний А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

- [11] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2005). Syntez 2-R-tryazolo[1,5-s] khinazoliniv. Povidomlennia 1. [Synthesis of 2-R-triazolo [1,5-c] quinazoline. Message 1]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*, 3, 2(10), 47–54 [in Ukrainian].
- [12] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2005). Syntez 2-R-tryazolo[1,5-s] khinazoliniv. Povidomlennia 2. [Synthesis of 2-R-triazolo [1,5-c] quinazoline. Message 2]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*, 3, 4(12), 61–69 [in Ukrainian].
- [13] Zaikin, V. G., Varlamov, A. V., Mikaya, A. I., & Prostavok, N. S. (2001). *Osnovy mass-spektrometrii organicheskikh soedinenij [Fundamentals of mass spectrometry of organic compounds]*. Moscow: Nauka, Inter-periodika [in Russian].
- [14] Karpenko, O. V., & Kovalenko, S. I. (2006). Syntez 2-R-tryazolo[1,5-s] khinazoliniv. Povidomlennia 3. [Synthesis of 2-R-triazolo [1,5-c]quinazoline. Message 3]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*, 4, 2(14), 65–70 [in Ukrainian].
- [15] Voloshyna, V. O. (2011). *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli zamishchenykh 1,2,4-tryazolu ta yoho kondensovanykh pokhidnykh (Avtoref. dis...kand. farm. nauk) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of 1,2,4-triazole substituted and its fused derivatives]*. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [16] Khausser, K. Kh., & Kal'bitser, Kh. R. (1993). *YAMR v medicine i biologii: struktura molekul, tomografiya, spektroskopiya in vivo [NMR in medicine and biology: molecular structure, tomography, in vivo spectroscopy]*. Kyiv: Nauk. dumka [in Russian].
- [17] E'rst R., Bodenkhauzen, Dzh., & Vokaun, A. (1990). *YAMR v odnom i dvukh izmerenyakh [NMR in one and two dimensions]*. Moscow: Mir [in Russian].

Надійшла до редакції / Received: 06.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 08.12.2017

References

- [1] (2012) World Health Statistics 2012: Monitoring health for the SDGs (2012) Retrieved from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012.
- [2] Karpenko, O. V. (2007). *Syntez anelovanykh heterotsykhlichnykh spoluk pokhidnykh 4-hidrazynokhinazolinu ta yikh biolohichna aktyvnist (Avtoref. dis...kand. farm. nauk) [Synthesis of annelated heterocyclic compounds of 4-hydrasinoquinazoline and their biological activity]*. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [3] Nesterova, N. O., Kovalenko, S. I., Karpenko, O. V., Bielienechev, I. F., Maksimov, Yu. M., Vrynchanu, N. O., & Novik, L. V. (2004). Syntez i protymikrobna aktyvnist N-[(5-R-furan-2-il)-metylen]-N-[3-(5-R-furan-2-il)aliliden]-N'-khinazolin-4-il-hidrazyniv. [Synthesis and antimicrobial activity of N-[(5-R-furan-2-yl)-methylene] and N-[3-(5-R-furan-2-yl) allylidene]-N'-quinazoline-4-yl-hydrazines]. *Farmatsevychnyj zhurnal*, 6, 79–83 [in Ukrainian].
- [4] Ioffe, B. V., Kuznecov M. A., & Potekhin, A. A. (1979). *Khimiya organicheskikh proizvodnykh gidrazina [Chemistry of organic derivatives of hydrazine]*. Leningrad: Khimiya [in Russian].
- [5] El-Hashash, M. A., Rizk, S. A., El-Bassiouny, F. A., & Darwish, K. M. (2012) Reactivity of 2-ethoxyquinazolin-4-yl hydrazine and its Use in Synthesis of Novel Quinazoline Derivatives of Antimicrobial Activity. *Global Journal of Health Science*. 4(1), 174–183. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p174.
- [6] Claesen M., & Wanderhaeghe M. (1959) Derives de quinazoline. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 68, 220–222.
- [7] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., et al. (2004) *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv [Specific activity studying of antimicrobial drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [8] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» vid 05.04.2007 roku №167 [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of guidance «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics» from April, 05, 2007, №167]. [in Ukrainian].
- [9] Wayne, P. A. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M2-A9.
- [10] Gizatullina, E'. M., & Karcev, V. G. (1993). Annelirovanie 1,2,4-triazol'nogo yadra na osnove α -gidrazinozameshchennykh geterociklov i ikh gidrazonov [Annelation of 1,2,4-triazole nucleus on the basis of α -hydrazino-substituted heterocycles and their hydrazones]. *Khimiya geterociklicheskikh soedinenij*, 12, 1587–1613 [in Russian].

Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis

M. M. Ananieva

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

Key words:

anaerobic bacteria, bacterial vaginosis, nonspecific vaginosis, pathogenesis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 432–436

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132124

E-mail: anfila@ukr.net

The aim of this review was the biological properties analysis of microorganisms known as the main contributors to the non-specific bacterial vaginosis development.

The mechanisms of anaerobic vaginal microflora pathogenic action have been found out to be the main cause of non-specific inflammatory processes. Special attention was given to the genera of *Mobiluncus spp.*, *Atopobium spp.*, *Prevotella sp.* representatives, which were studied as vaginal flora due to the modern diagnostic methods and techniques development.

The homeostasis of the vaginal ecosystem results from complex interactions and synergies among the host and different microorganisms that colonize the vaginal mucosa and healthy vaginal microbiota is generally dominated by *Lactobacillus spp.* Lactobacilli which have been known to be antagonistic toward a variety of microorganisms.

In cases of bacterial vaginosis, the proportion of *Lactobacillus spp.* sharply decreases, while the share of anaerobic microorganisms increases: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella sp.* The virulence factors of *Gardnerella vaginalis* pathogenicity are: its ability to form biofilms; the presence of genes responsible for cytotoxicity.

The ability of *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella sp.* to produce short chain volatile fatty acids isomers results in the vaginal mucosa irritation (itching or burning) and discharge with unpleasant odour in BV associated with these microorganisms.

Atopobium vaginae, together with *Mobiluncus spp.* and *Prevotella spp.*, provoke the accumulation of pro-inflammatory cytokines. The whole mechanism leads to an inflammation worsening in BV and stimulates the chronic process development.

Both microorganisms *Mobiluncus spp.* and *A. vaginae* are competitive lactobacilli in relation to the glycogen consumption.

Conclusions. Analysis of literature shows that pathogens of non-specific bacterial vaginosis have wide range of pathogenicity factors. This provides pathogenesis and clinical signs of the disease.

Ключові слова:

анаеробна мікрофлора, бактеріальний вагіноз, неспецифічний вагіноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 432–436

Етіологічні та патогенетичні аспекти неспецифічного бактеріального вагінозу

М. М. Ананьєва

Мета роботи – на основі відомостей фахової літератури виконати аналіз даних щодо біологічних властивостей мікроорганізмів, які є основними учасниками неспецифічного бактеріального вагінозу.

У результаті розкрито механізми патогенної дії анаеробної вагінальної мікрофлори як основної причини неспецифічних запальних процесів. Особливу увагу приділили представникам родів *Mobiluncus spp.*, *Atopobium spp.*, *Prevotella sp.*, що вивчені як флора піхви завдяки розвитку сучасних методів дослідження.

Гомеостаз серед представників бактеріальної мікрофлори в піхві підтримується завдяки антагонізму лактобацил щодо решти представників. У нормі лактобацили становлять 90 % вагінальної мікрофлори. Завдяки виділенню великої кількості кислот, підтримці рН на рівні 3,5–4,4, виділенню бактеріоцинів лактобацили стримують патогенну мікрофлору.

При неспецифічних бактеріальних вагінозах різко зменшується частка *Lactobacillus spp.*, збільшується кількість анаеробних мікроорганізмів *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium sp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella sp.* Потужними факторами патогенності *Gardnerella vaginalis* є здатність до утворення біоплівки, наявність генів, що відповідають за цитотоксичність. Здатність *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella sp.* до утворення летючих коротколанцюгових жирних кислот з ізомерами призводить до того, що при бактеріальних вагінозах, що викликані цими мікроорганізмами, з'являються подразнення слизових оболонок і виділення з неприємним запахом.

Бактерії роду *Atopobium* завдяки наявності специфічних ферментів здатні блокувати функцію системи комплементу (C5a і C1q). *Atopobium vaginae* разом із *Mobiluncus spp.* і *Prevotella spp.* викликає накопичення прозапальних цитокінів. Увесь механізм призводить до посилення запалення при бактеріальному вагінозі та стимулює розвиток хронічного процесу. *Mobiluncus spp.* і *A. vaginae* є конкурентами лактобацил щодо споживання глікогену.

Висновки. Аналіз фахової літератури вказує на наявність широкого спектра факторів патогенності серед мікроорганізмів, що викликають неспецифічний бактеріальний вагіноз. Це зумовлює його патогенез, перебіг та особливості клінічних симптомів.

Ключевые слова:

анаэробная микрофлора, бактериальный вагиноз, неспецифический вагиноз.

Этиологические и патогенетические аспекты неспецифического бактериального вагиноза

М. Н. Ананьева

Цель работы – на основе сведений специализированной литературы проанализировать данные о биологических свойствах микроорганизмов, основных участниках неспецифического бактериального вагиноза.

На основании научной литературы раскрыты механизмы патогенного действия анаэробной влагалищной микрофлоры как основной причины неспецифических воспалительных процессов. Особое внимание уделено представителям родов

Mobiluncus spp., *Atopobium spp.*, *Prevotella sp.*, которые изучены как флора влагалища благодаря развитию современных методов исследования.

Гомеостаз среди представителей бактериальной микрофлоры во влагалище поддерживается благодаря антагонизму лактобацилл по отношению к остальным представителям. В норме лактобациллы составляют 90 % вагинальной микрофлоры. Благодаря выделению большого количества кислот, поддержанию pH на уровне 3,5–4,4, выделению бактериоцинов лактобациллы сдерживают патогенную микрофлору.

При бактериальных вагинозах резко уменьшается доля *Lactobacillus spp.* и увеличивается количество анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium sp.*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.* Мощными факторами патогенности *Gardnerella vaginalis* являются способность к образованию биопленки, наличие генов, отвечающих за цитотоксичность.

Способность *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.* к образованию летучих короткоцепочечных жирных кислот с изомерами приводит к тому, что при бактериальных вагинозах, вызванных этими микроорганизмами, появляются раздражение слизистых оболочек и выделения с неприятным запахом.

Бактерии рода *Atopobium* благодаря наличию специфических ферментов способны блокировать функцию системы комплемента (C5a и C1q). *Atopobium vaginae* совместно с *Mobiluncus spp.* и *Prevotella spp.* провоцирует накопление провоспалительных цитокинов. Весь механизм приводит к усилению воспаления при бактериальном вагинозе и стимулирует развитие хронического процесса.

Mobiluncus spp. и *A. vaginae*. – конкуренты лактобацилл по отношению к потреблению гликогена. Микроорганизмы рода *Mobiluncus* обладают таким ферментом агрессии, как нейраминидаза.

Выводы. Анализ научной литературы указывает на наличие широкого спектра факторов патогенности микроорганизмов, которые принимают участие в развитии неспецифического бактериального вагиноза. Это обуславливает его патогенез, течение и особенности клинических симптомов.

Actuality

Bacterial vaginosis, also known as vaginal bacteriosis, is a non-specific inflammatory process caused by the combined action produced by bacterial microflora, microbiota composition imbalance with the anaerobic microflora predominance that can lead to serious reproductive health consequences for women.

Shift in the qualitative and quantitative composition of vaginal microbiota (a decrease in the number of facultative anaerobic lactobacilli and an increase in the number of anaerobic bacteria) now is associated with a variety of causes, including irregular use of antibiotics, alcohol consumption, smoking, and having sex with different partners (more than 3 persons a year) [1]. Moreover, acquired immunodeficiency conditions, diabetes mellitus, thyroid disorders, chronic inflammatory processes contribute not only to a decrease in the body reactivity, but also to a change in the pH of biological fluids that in turn potentiates increased proliferation of opportunistic microflora and the development of pathological inflammatory processes [2–5].

An important factor for the restoration of vaginal microflora is an imbalance in the level of sex hormones which regulate the composition and thickness of the vaginal mucous membrane. Equilibrium can be impaired by incorrect prescription or incorrect use of contraceptives as well as may develop in the post-menopausal period [6].

BV, in turn, can cause inflammatory diseases of the female genital organs, endometriosis, endometritis [7,8], salpingitis that can result in premature pregnancy termination, or infertility [9]. Bacterial vaginosis enhance the risk of infection with viruses, HIV infection and other sexually transmitted infections [6].

Nowadays the resistance of the BV causative agents to metronidazole as the main antibacterial agent is one of challenge facing the practical healthcare. In light of this, the biological characteristics of BV main causative agents and the influence of their properties on the pathogenesis and clinical picture determine the relevance of the study.

The aim

The aim of this review is the identification and description of microorganisms' biological properties, known as agents of bacterial vaginosis, and their contribution into the pathogenesis of this condition.

Vaginal microflora is a fairly constant biotope, 90 % of which is represented by aerobic and facultative anaerobic microflora, mainly by *Lactobacillus sp.* (10^7 – 10^8) [10].

Lactobacilli belong to the family *Lactobacillaceae*, genus *Lactobacillus*. At present, 120 species of lactobacilli have been identified, which are divided into 6 types according to their DNA structure (based on the DNA hybridization method). The vaginal lactobacilli are predominantly represented by *L. acidophilus* type, or more precisely, by 4 species: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*. The fact that one or the other species predominate among women of different races [11] requires a more detailed study.

Lactobacilli are Gram-positive rod-shaped or slightly curved facultative anaerobic or organotrophic. In smears they may be in singles, in pairs or in short chains, immobile, non-spore-forming, non-capsule-forming; bacteria subjected to Gram staining contain cytoplasmic granules [12].

The quantitative and specific composition of vaginal lactobacilli has been known as hormone-dependent. Estrogens stimulate glycogen production and the formation of receptors for lactobacilli on the surface of epithelial cells. Glycogen, in turn, is the energy and nutrient substrate for bacteria of the genus *Lactobacillus*. In the process of their vital functioning and glycogen synthesis, lactobacilli produce a large amount of acids (lactic, succinic, butyric, acetic) that helps maintain pH 3.5–4.4 [11]. Besides the acids, the bacteria release CO₂ and H₂O₂. The interaction between H₂O₂, chlorides released by lactobacilli, and myeloperoxidase (a product of lymphocytes) generates hypochloric acid, which exerts bactericidal properties.

Moreover, lactobacilli cell wall antigens stimulate the cellular and humoral local immunity by leukocytes, macrophages activation and IgA production. Under conditions

of microbial antagonism, lactobacilli secrete bacteriocins (lactacidin, acidodacin), which prevent the spread of pathogenic microflora [13]. The combined effect of the above mentioned factors and the fact that *Lactobacillus spp.* has no pathogenicity factors contribute to maintaining homeostasis (colonization resistance) of the vaginal biotope [4].

With bacterial vaginosis the proportion of *Lactobacillus spp.* representatives sharply decreases and the amount of anaerobic microorganisms *Gardnerella vaginalis* (98–100 %) increases: *Atopobium sp.*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.* up to 10^8 – 10^{10} , the ratio between anaerobes and aerobes is 100: 1–1000: 1; there is no or reduced concentration of *Lactobacillus sp.*, about 10^4 – 10^5 bacteria/ml [1].

Gardnerella vaginalis was first described in the mid-50s of the XX century and due to the works of H. Gardner has been thought to be the predominant microorganism associated with bacterial vaginosis. *Atopobium sp.*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.* have been described in details during the last two decades. These microorganisms are difficult to cultivate and their isolation is directly related to the development of modern identification methods and techniques.

The use of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of bacterial infections has considerably expanded the doctors' view on the species composition of all biotopes of the human body, including the female genitourinary system. The discovery of 16S rRNA enables to study the qualitative and quantitative composition of healthy women microbiota and at different stages of bacterial vaginosis [14]. Later, scientists developed conditions and cultivation methods of conditionally pathogenic anaerobic microorganisms which can cause inflammatory diseases of female reproductive system.

Gardnerella vaginalis is a facultative anaerobic Gram-variable rod sized of 0.5–1.5 μm . In smears taken from the clinical material it looks like a coccoid bacterium. Usually, it is pleomorphic gram-negative to gram-variable bacteria; immobile; non-spore-forming, non-capsule-forming. Being a facultative anaerobic bacterium during cultivation it prefers 5–10 % CO_2 , is fastidious about the composition of the nutrient medium. Optimum required temperature is 35–37 °C. On the blood agar with adding of human erythrocytes the microorganisms grow into small colourless semitransparent colonies with the β -hemolysis zone. The microorganisms are catalase- and oxidase-negative; have a fermentative type of metabolism, inhibit H_2O_2 , which is actively released by lactobacilli; hydrolyze starch, dextrin, maltose, ribose forming short chain volatile fatty acids with isomers (fractions C2–C6), mainly acetic C2. These compounds produce unpleasant smell of rotten fish [1,12]

An influential factor in the pathogenicity of *Gardnerella vaginalis* is its adhesive ability, which enables bacteria to attach to the epithelium of the vaginal mucosa, colonize it and form a biofilm [15]. In experiments with the clinical material taken from 30 patients it has been shown that *Gardnerella* acts as the primary colonizer and probably contributes to the attachment of other opportunistic microorganisms [16]. On the other hand, in bacterial vaginosis, there have been isolated strains of *Gardnerella vaginalis* with vaginolysin (vly) virulence genes responsible for bacterial cytotoxicity. Adhesive ability was studied in experiments on HeLa cell cultures. The experiment demonstrated how *Gardnerella* displaced previously attached lactobacilli from epithelial cells. The authors suggested that the increased virulence

was not directly related to the accumulation of biofilm, but depended on the presence of *G. vaginalis* subspecies, which had additional virulence factors [17,18].

R. Verhelst et al. published their report on the isolation (during the cloning of genes 16s rRNA) of *Atopobium vaginae* in association with *Gardnerella vaginalis* in vaginosis of I, II, III degrees [19]. Later studies of Swidsinski et al. [20] confirmed that 1–40% of the mass of biofilm in the clinical material were made up of *Atopobium vaginae*. Recent studies of the bacterial vaginosis etiology have shown that *Atopobium vaginae* is found in microbial associations in 80 % to 95 % of cases [21, 22].

Bacteria of genus *Atopobium sp.* in the family *Coriobacteriaceae* were first described in 1992 by Rodriguez et al. Earlier representatives of this genus were classified as lactobacilli by morphological and biochemical characteristics (the ability to release a large amount of lactic acid). Subsequently, by using molecular genetic methods it was found that the 16s rRNA gene of *A. vaginae* differed from other species belonging to a genus of *Atopobium* approximately by 3–8 % [23]. H. Mendes-Soares et al. in their research [24] based on the above method, have found the taxonomic diversity of representatives of the genus *Atopobium* in the vaginal secretions.

A. vaginae is a Gram-positive anaerobic rod of 0.5–1.2 \times 1.0–5.0 μm , sometimes resembles coccobacilli. In the field of view the microorganisms are located in singles, in pairs or in short chains [12,23].

A. vaginae are classified as hard-to-cultivate microflora. On blood agar under strictly anaerobic conditions in 48 hours they grow into small gray-white colonies raised above the nutrient medium [19,23].

A. vaginae had a fermentative type of metabolism with a large amount of volatile amines formation (methylamine, dimethylamine, trimethylamine, etc.) and short chain volatile fatty acids (C18: 1 – cis-vaccenic) that can explain unpleasant odor of vaginal discharge caused by anaerobic microorganisms [1,12].

The anaerobic respiration of the bacteria of the genus *Atopobium* involves the glycolytic pathway which is carried out through numerous enzymes. In this way, the enzyme D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) acts as a pathogenicity factor blocking the complement system (C5a and C1q) function [21].

According to the reports of Onderdonk A. B. et al. [25] the main pro-inflammatory tumour-necrosis factor, as well as the pro-inflammatory cytokines IL8, MIP-3 α activation in vaginal epithelial cells under the influence of *A. vaginae*, plays an important role in the BV pathogenesis (an important pathogenetic aspect). Moreover, in case of *Trichomonas vaginalis* infection, *Atopobium* enters into close interaction with this pathogen, and is absorbed by epithelial cells that makes it inaccessible to antibiotics and increases the risk of disease recurrence [25].

One of the potential markers of bacterial vaginosis is opportunistic microorganisms of the genus *Mobiluncus*, family of *Actinomycetaceae*: *Mobiluncus curtisii curtisii*, *Mobiluncus curtisii holmesii* and *Mobiluncus mulieris*. They are found not only in healthy women, but also in patients with endometritis, chorioamnionitis, bacterial vaginosis [25, 26], because of *Lactobacillus spp.* replacement by *Mobiluncus spp.* [27].

Mobiluncus spp. are anaerobic thin curved rods of $0.4\text{--}0.6 \times 1.2\text{--}4.0 \mu\text{m}$, narrow-ended and different in their shape and size. In the field of view they are located in singles or in pairs in the form of gull wings. Tinctorial properties are variable, but the cell wall is of Gram-positive type [12]. They are motile due to numerous flagella. The optimum growth temperature is 37°C . On complex nutrient media with the addition of blood serum of a rabbit or a horse they form colorless, transparent, smooth, convex colonies. Like *A. vaginae*, they have a fermentative type of metabolism. The products of glucose fermentation are acetate and succinate [12,25]. They compete with lactobacillus in relation to the glycogen consumption [25]. The ability of *Mobiluncus spp.* to form succinic acid and trimethylamine results in irritation of vaginal lining and discharge with unpleasant odor in BV associated with these microorganisms [28]. Culhane J. F. et al. show the presence of such aggressive enzymes as neuraminidase in the genus *Mobiluncus* microorganisms [18].

Like *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.* provokes the accumulation of pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-1 β , TNF- α and IL-8, which increase the inflammation severity [32]. H. Girerd considers that the IL-1 β amount assessment the vaginal fluid is a more sensitive test than the clinical signs for BV diagnosis [30].

Microorganisms of the genus *Prevotella*, especially in association with *Gardnerella vaginalis*, are quite often detected in bacterial vaginosis [30]. This microorganism is mainly known as an etiological factor of periodontal diseases [33]. The family *Prevotellaceae*, the genus *Prevotella* (formerly called *Bacteroides*) includes a variety of species inhabiting the human mucous membranes, most often it is intestine, oral cavity, vagina and respiratory tract. Most of the representatives are commensal, but in association with other microorganisms or in the optimum growth conditions, *Prevotella spp.* may cause inflammatory and purulent processes [31].

Prevotella spp. is Gram-negative rod-shaped microorganisms prone to polymorphism. In the field of view the microorganisms are arranged chaotically or in small clusters, they have a thin capsule. Many species have pili, which promote bacterial adhesion to and penetration into epithelial cells [12]. They are obligate anaerobes, nutritionally fastidious. In culture with 5 % blood agar they grow into small, dark colonies in 4–5 days.

Bacteria of the genus *Prevotella* secrete a large number of hydrolytic enzymes: cysteine protease promotes the suppression of the C3 complement factor [32]; IgA proteases destroy IgA1 and IgA2, which are the factors of primary immune defense [33]. In severe inflammatory processes additional nutrients for *Prevotella spp.* are released from the tissue that promotes their rapid growth. Furthermore, to obtain hemin and vitamin K, *Prevotella spp.* penetrates to epithelial cells, where it becomes inaccessible to immune defense factors [33].

Larsen J. M. in his work has demonstrated that a potent pathogenicity factor is the cell wall lipopolysaccharide (LPS) of *Prevotella spp.* LPS activates macrophages for IL-1 β IL-6, IL-23 production. These substances stimulate Th17 to release IL-17, which is opsonin for neutrophils. The whole mechanism leads to an increase in inflammatory response to BV and promotes the chronic process development [31].

At the same time, macrophages release IL-12, which activates Th1. Additional CCL5 receptors expression on

the Th1 membrane is regarded as a risk factor associated with HIV infection [31].

Conclusions

Thus, the endogenous and exogenous factors influence can significantly affect the state of vaginal homeostasis. Once there are the qualitative and quantitative abnormalities of lactobacilli composition, there is growth of microorganisms with pathogenicity factors sufficient to develop local or generalized inflammation.

Due to their biological characteristics *Atopobium sp.*, *Mobiluncus sp.* and *Prevotella sp.* involve the host's immune system factors into the pathological process (lead to a "surge" of cytokines and other pro-inflammatory factors) that contributes to subsequent tissue damage.

Prospects for further research. The ability to parasitize inside epithelial cells makes these microorganisms inaccessible to traditional BV therapy, thus, motivating the search for new therapeutic agents that do not affect lactobacilli.

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

Information about author:

Ananieva M. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, HSEEU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Відомості про автора:

Ананьєва М. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Сведения об авторе:

Ананьєва М. Н., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, ВГУЗУ «Українська медична стоматологічна академія», г. Полтава.

Надійшла до редакції / Received: 03.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.12.2017

References

- [1] Badygina, N., Kostjuk, S., Shimanskaya, I., Rudenkova, T., & Poluyan, O. (2014). Laboratornaya diagnostika bakterial'nogo vaginoza – ocenka sostoyaniya vlagalishnogo biotopa [Bacterial vaginosis laboratory diagnostics – vaginal biotope status estimation]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 1(09), 112–111. [in Russian].
- [2] Hirji, I., Andersson, S. W., Guo, Z., Hammar, N., & Gomez-Camineiro, A. (2012). Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *Journal of diabetes and its complications*, 26(6), 501–505. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012.
- [3] Xu, M.-Q., Cao, H.-L., Wang, W.-Q., Wang, S., Cao, X.-C., Yan, F., et al. (2015). Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 102–111. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.102.
- [4] Rishchuk, S. V. (2016). Disbioz vlagalishcha: novyj vzglyad na problemu [Vaginal dysbiosis: a new look at the problem]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 15(3), 54–63. [in Russian].
- [5] Faustova, M. O., Nazarchuk, O. A., & Ananieva, M. M. (2017). Etiologichna struktura, biolohichni vlastyivosti dominuiuchykh zbudnykiv peryimplantatnoho mukozytu [The etiological structure, biological properties of causative agents of peri-implant mucositis]. *Zaporozhye medical journal*, 19, 5(104), 652–657. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110226 [in Ukrainian].

- [6] Moncla, B. J., Chappell, C. A., Debo, B. M., & Meyn, L. A. (2016). The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS ONE*, 11(7), e0158687. doi: 10.1371/journal.pone.0158687.
- [7] Khan, K. N., Fujishita, A., Kitajima, M., Hiraki, K., Nakashima, M., & Masuzaki, H. (2014). Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Human reproduction*, 29(11), 2446–2456. doi: 10.1093/humrep/deu222.
- [8] Voronin, K. V., Alale, A. M., Alale, I. I., & Chervonyi, S. I. (2015). Aktivnaya profilaktika poslerodovogo e'ndometrita u beremennykh s anae'robnym disbiozom i planiruemyim kesarevym secheniem [Active prevention of postpartum endometritis in pregnant women with anaerobic dysbiosis and planned cesarian section]. *Klinichna medytsyna*, 20(3), 42–47. [in Russian].
- [9] Taylor, B. DeP., Darville, T., & Haggerty, C. L. (2013). Does Bacterial Vaginosis Cause Pelvic Inflammatory Disease? *Sexually Transmitted Diseases*, 40(2), 117–122. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
- [10] Mishin, V. V., Gricenko, L. Z., Anan'eva, M. N., & Shipov, D. (2012). *Probiotiki [Probiotics]*. Doneck. [in Russian].
- [11] Budilovskaya, O. V. (2016). Sovremennye predstavleniya o laktobacillakh vlagalishcha zhenschin reproduktivnogo vozrasta [Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 65(4), 34–43. [in Russian]. doi: 10.17816/JOWD65434-43.
- [12] Hole, J., Krieg, N., Snyt, P., Staley, J., & Williams, (Eds.). (1997). *Opredelitel' bakterij Berdzhi [The determinant of Berjee bacteria]*. (Vols. 1). Moscow: Mir. [in Russian].
- [13] Bondarenko, V. M., & Bondarenko, K. R. (2014). Vaginal'naya mikro'kossistema v norme i patologii [The vaginal microecosystem in norm and pathology]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra URO RA*, 1. [in Russian].
- [14] Clark, N., Tal, R., Sharma, H., & Segars, J. (2014). Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Seminars in Reproductive Medicine*, 32(01), 043–049. doi: 10.1055/s-0033-1361822.
- [15] Shalepo, K. V., Mihailenko, T. G., & Savicheva, A. M. (2016). Rol' bakterial'nykh plenok v formirovani khronicheskikh patologicheskikh processov vo vlagalishche i e'ndometrii [The role of bacterial biofilms in the development of chronic pathological processes in the vagina and endometrium]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 65(4), 65–75. [in Russian]. doi: 10.17816/JOWD65465-75.
- [16] Stanley, N. R., & Lazazzera, B. A. (2004). Environmental signals and regulatory pathways that influence biofilm formation. *Molecular Microbiology*, 52, 917–924. doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04036.x.
- [17] Castro, J., Alves, P., Sousa, C., Cereija, T., Franca, A., Jefferson, K. K., & Cerca, N. (2015). Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. *Scientific reports*, 5, 11640. doi: 10.1038/srep11640.
- [18] Machado, A., & Cerca, N. (2015). Influence of Biofilm Formation by Gardnerella vaginalis and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(12), 1856–1861. doi: 10.1093/infdis/jiv338.
- [19] Verhelst, R., Verstraelen, H., Claeys, G., Verschraegen, G., Delanghe, J., Simaey, L. V., et al. (2004). Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology*, 4, 16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16
- [20] Swidsinki, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Ladhoff, A., Swidsinki, S., Hale, L. P., & Lochs H. (2005). Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstetrics & Gynecology*, 106, 1013–1023. doi: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
- [21] Querol-García, J., Fernández, F. J., Marin, A. V., Gómez, S., Fullà, D., Melchor-Tafur, C., et al. (2017). Crystal Structure of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase from the Gram-Positive Bacterial Pathogen A. vaginae, an Immuno-evasive Factor that Interacts with the Human C5a Anaphylatoxin. *Frontiers in Microbiology*, 8, 541. doi: 10.3389/fmicb.2017.00541.
- [22] Hardy, L., Jaspers, V., Abdellati, S., De Baetselier, I., Mwambarangwe, L., Musengamana, V., et al. (2016). A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sexually transmitted infection*, 92(7), 487–491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475.
- [23] Polatti, F. (2012). Bacterial Vaginosis, Atopobium vaginae and Nifuratel. *Current Clinical Pharmacology*, 7(1), 36–40. doi: 10.2174/157488412799218824.
- [24] Mendes-Soares, H., Krishnan, V., Settles, M. L., Ravel, J., Brown, C. J., & Forney, L. J. (2015). Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal Atopobium spp. *Pathogens and Disease*, 73(4), ftv020. doi: 10.1093/femspd/ftv020.
- [25] Onderdonk, A. B., Delaney, M. L., & Fichorova, R. N. (2016). The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 223–238. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
- [26] Zubkov, M. N. (2005). Sovremennaya taksonomiya i nomenklatura obligatno-anae'robnnykh bakterij, vydelennykh ot cheloveka [Modern Taxonomy and Classification of Anaerobic Bacteria]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 7(4), 312–322. [in Russian].
- [27] Anahtar, M. N., Byrne, E. H., Doherty, K. E., Bowman, B. A., Yamamoto, H. S., Soumillon, M., et al. (2015). Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*, 42(5), 965–976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- [28] Africa, C. W., Nel, J., & Stemmet, M. (2014). Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 6979–7000. doi: 10.3390/ijerph110706979.
- [29] Anahtar, M. N., Byrne, E. H., Doherty, K. E., Bowman, B. A., Yamamoto, H. S., Soumillon, M., et al. (2015). Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*, 42(5), 965–976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- [30] Girerd, P. H., & Rivlin, M. E. (Eds.). (2016). Bacterial Vaginosis. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/254342-overview>.
- [31] Larsen, J. M. (2017). The Immune Response to Prevotella Bacteria in Chronic Inflammatory Disease. *Immunology*, 151(4), 363–374. doi: 10.1111/imm.12760.
- [32] Potempa, M., Potempa, J., Kantyka, T., Nguyen, K. A., Wawrzonek, K., Manandhar, S. P., et al. (2009). Interpain A, a Cysteine Proteinase from Prevotella intermedia, Inhibits Complement by Degrading Complement Factor C3. *PLoS Pathogens*, 5(2), e1000316. doi: 10.1371/journal.ppat.1000316.
- [33] Prevotella intermedia. Technne qPCR test. 150 tests. For general laboratory and research use only. 1. Quantification of Prevotella intermedia genomes. Retrieved from www.technne.com/docs/p_intermedia.pdf.

Гематоспермія: норма чи патологія? Сучасні підходи до етіопатогенезу, діагностики та лікування

О. А. Нікіфоров, Н. В. Авраменко, О. О. Ломейко, В. В. Михайлов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Здебільшого причина появи крові у спермі залишається невідомою. За даними ВООЗ, приблизно 15 % чоловіків мають тільки один епізод гематоспермії, який більше ніколи не повторюється. Для виявлення причини гематоспермії необхідне клінічне обстеження в уролога-андролога та ретельний збір анамнезу. Основною метою обстеження є виявлення або виключення андропатології, а також визначення тактики ведення пацієнтів із гематоспермією.

Мета роботи – на підставі аналізу даних наукової літератури висвітлити актуальність проблеми гематоспермії в репродуктивній медицині, показати етіопатогенез, а також розглянути сучасні методи діагностики й лікування.

Наявність крові у спермі може свідчити про серйозне захворювання, що є результатом андропатології. Точний відсоток випадків виникнення гематоспермії невідомий, оскільки часто у процесі незахищеного статевого акту огляд еякуляту неможливий. Більша частина пацієнтів звертається на консультацію до фахівця відразу після першого епізоду гематоспермії. Основоположним моментом є клінічне обстеження та ретельний збір анамнезу.

Основна мета обстеження пацієнтів із гематоспермією – визначення причини або специфічного стану, що потребує лікування, а отже іррадіація симптоматики й патологічного стану. Для підтвердження факту гематоспермії, якщо це необхідно, використовується «контрацептивний тест», який полягає у зборі патологічного еякуляту у презерватив для дослідження. Надалі пацієнта оглядає уролог-андролог, з'ясовує дані анамнезу, призначає аналіз сім'яної рідини, загальний аналіз сечі та її культуральне дослідження, дослідження крові на фактори згортання, загальний аналіз крові, ультразвукове дослідження передміхурової залози за методом трансректального УЗД (ТРУЗД), треба виключити онкопатологію шляхом аналізу на простатоспецифічний антиген (ПСА), альфа-фетопротеїн (АФП), β -субодиницю хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) крові. Головним у лікуванні пацієнтів із гематоспермією є вплив на етіологічний фактор. У зв'язку зі збільшенням кількості відомостей фахової літератури й великим кроком вперед у галузі променевої діагностики встановили багато причин гематоспермії. Методики лікування цього симптому також різні: консервативні та хірургічні, повністю залежать від етіологічного фактора. Якщо патологічний стан не виявили, лікар має взяти на себе роль психотерапевта для корекції сексуальної поведінки таких чоловіків.

Висновки. Кров у спермі може свідчити про серйозне захворювання, що є результатом андропатології. Для виявлення причини гематоспермії необхідне клінічне обстеження в уролога-андролога та ретельний збір анамнезу. Основною метою обстеження є виявлення, виключення патології; якщо така не визначена, потрібно переконати пацієнта в тому, що він здоровий. Обов'язковими процедурами є аналіз сім'яної рідини, загальний аналіз сечі та її культуральне дослідження, дослідження крові на фактори згортання, загальний аналіз крові, ультразвукове дослідження передміхурової залози за методом ТРУЗД, а також аналіз на ПСА, АФП, ХГЛ, ЛДГ крові для виключення злоякісної етіології гематоспермії. Сучасні методи дослідження дають змогу виявити причину виникнення гематоспермії в багатьох випадках, і більшість пацієнтів потребують консервативного лікування етіологічного фактора, але також можуть бути застосовані хірургічні методи корекції.

Ключові слова:

гематоспермія, огляд, андрологія, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 437–442

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130529

E-mail:

doc.nik.aa@gmail.com, zocrffs@meta.ua

Гематоспермия: норма или патология? Современные подходы к этиопатогенезу, диагностике и лечению

О. А. Никифоров, Н. В. Авраменко, Е. А. Ломейко, В. В. Михайлов

В большинстве случаев причина появления крови в сперме остается неизвестной. По данным ВОЗ, около 15 % мужчин имеют всего лишь один эпизод гематоспермии, который больше никогда не повторяется. Для установления причины гематоспермии необходимо проведение клинического обследования у уролога-андролога и тщательный сбор анамнеза. Основная цель обследования – установление или исключение андропатологии, а также определение тактики ведения пациентов с гематоспермией.

Цель работы – на основании анализа данных научной литературы показать актуальность проблемы в репродуктивной медицине, описать этиопатогенез гематоспермии, а также рассмотреть современные методы диагностики и лечения.

Наличие крови в сперме может свидетельствовать о серьезном заболевании, что является результатом андропатологии. Точный процент случаев возникновения гематоспермии неизвестен, поскольку часто в процессе незащищенного полового акта обзор эякулята невозможен. Большая часть пациентов обращается на консультацию к специалисту сразу же после первого эпизода гематоспермии. Основоположающим моментом является клиническое обследование и тщательный сбор анамнеза.

Основная цель обследования пациентов с гематоспермией – определение причины или специфического состояния, подлежащего лечению, а значит иррадиация симптоматики и патологического состояния. Для подтверждения факта гематоспермии, если это необходимо, используют «контрацептивный тест», который заключается в сборе патологического эякулята в презерватив для исследования. Далее пациента осматривает уролог-андролог, выясняет данные анамнеза, назначает анализ семенной жидкости, общий анализ мочи и ее культуральное исследование, исследование крови на факторы свертывания, общий анализ крови, ультразвуковое исследование предстательной железы методом

Ключевые слова:

гематоспермия, обзор, андрология, диагностика, лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 437–442

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130529

E-mail:

doc.nik.aa@gmail.com, zocrffs@meta.ua

трансректального УЗИ (ТРУЗИ), необходимо исключить онкопатологию, для чего назначают анализ на простато-специфический антиген (ПСА), альфа-фетопротеин (АФП), β -субъединицу хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) крови. Главным в лечении пациентов с гематоспермией является воздействие на этиологический фактор. В связи с увеличением количества данных научной литературы и большим шагом вперед в области лучевой диагностики, выделено много причин гематоспермии. Методики лечения данного симптома разные: консервативные и хирургические, которые полностью зависят от этиологического фактора. Если патологическое состояние не обнаружено, врач должен выступить в качестве психотерапевта для коррекции сексуального поведения таких мужчин.

Выводы. Кровь в сперме может свидетельствовать о серьезном заболевании, что является результатом андропатологии. Для установления причины гематоспермии необходимо клиническое обследование у уролога-андролога и тщательный сбор анамнеза. Основная цель обследования – обнаружение или исключения патологии; если таковая не определена, нужно убедить пациента в том, что он здоров. Обязательными процедурами являются анализ семенной жидкости, общий анализ мочи и ее культуральное исследование, исследование крови на факторы свертывания, общий анализ крови, ультразвуковое исследование предстательной железы методом ТРУЗИ, а также анализ на ПСА, АФП, ХГЧ, ЛДГ крови для исключения злокачественной этиологии гематоспермии. Современные методы исследования позволяют установить причину возникновения гематоспермии во многих случаях, и основная часть пациентов подлежит консервативному лечению этиологического фактора, но также могут быть применены хирургические методы коррекции.

Key words:

hematospermia, review, andrology, diagnosis, treatment.

Zaporozhye

medical journal
2018; 20 (3), 437–442

Hematospermia: norm or pathology? Modern approaches to etiopathogenesis, diagnosis and treatment

O. A. Nikiforov, N. V. Avramenko, E. A. Lomeyko, V. V. Mykhailov

In most cases, the cause of blood appearance in the semen remains unknown. According to WHO, about 15 % of men experience only one episode of hematospermia, which is never repeated again. Hematospermia cause determination includes clinical examination by an urologist-andrologist and thorough patient history. The main purpose of the examination is to diagnose or exclude andropathology and also to determine the tactics of patients with hematospermia treatment.

Aim. To show the relevance of this problem in reproductive medicine, to describe etiopathogenesis of hematospermia and consider the basic methods of this pathological symptom modern diagnosis and treatment based on the specialized literature data analysis.

The presence of blood in the semen can indicate a serious disease, which is the result of andropathology. The exact percent of hematospermia cases is unknown, because ejaculates go unnoticed in the process of unprotected intercourse. The most of patients consult a specialist immediately after the first episode of hematospermia. The basic points are a clinical examination and careful anamnesis.

The main purpose of patients with hematospermia examination is determination of the cause or specific condition, which must be cured, and thus the symptomatology and pathological condition irradiation. To confirm the fact of hematospermia, if it's necessary, a «contraceptive test» can be used, which consists of pathological ejaculate collection into a condom for examination. Further an urologist-andrologist examine the patient, find out an anamnesis, assign a seminal fluid analysis, a clinical and urine culture analysis, a test of blood clotting factors, a clinical blood analysis, ultrasound of the prostate by the TRUS method, prostate-specific antigen (PSA) test, alpha-fetoprotein (AFP), β -subunit of human chorionic gonadotropin (hCG) and blood serum lactate dehydrogenase (LDH) for oncopathology exclusion. Etiologic factor elimination is essential for patients with hematospermia treatment. Due to increased amount of literature data and great advances in the ultrasound diagnostics, many causes of hematospermia have been identified, so the methods of this symptom treatment are also various: conservative and surgical, which completely depend on the etiologic factor. If the pathological condition is not found, then the doctor should be as a psychotherapist to correct the sexual behavior in such men.

Conclusions. Blood in the semen can evidence a serious disease, which is the result of andropathology. To determine the cause of hematospermia, it is necessary to perform a clinical examination by an urologist-andrologist and careful anamnesis. The main purpose of examination is to identify or exclude the pathology and, if it is not defined, doctor should encourage the patient on his good health. There are obligatory procedures: a seminal fluid analysis, a clinical and urine culture analysis, a test of blood clotting factors, a clinical blood analysis and ultrasound examination of the prostate by the TRUS method, PSA, AFP, hCG, LDH blood serum tests for malignant etiology of hematospermia exclusion. Modern methods of investigation allow identifying cause of hematospermia in many cases and the most patients are treated conservatively depending on the etiologic factor, but also surgical correction can be used.

Кров у спермі, або гематоспермія – поява крові в еякуляті. Здебільшого причина появи крові у спермі залишається невідомою, і цей симптом не має клінічного значення, але кров у спермі може свідчити про серйозне захворювання, що є результатом андропатології.

Цей симптом описували Гіппократ, Гален, Паре та Морганьї. У минулому урологи вважали гематоспермію «доброякісною» недугою і пов'язували появу крові у спермі з бурхливим статевим життям, тривалим утриманням і перерваним статевим актом, а отже рекомен-

дації щодо лікування завжди були консервативними.

У 2004 р. доведений зв'язок гематоспермії та раку простати [1,10]. У дослідженні, яке присвячене гематоспермії у хворих на рак простати, Han et al. повідомили про виявлення раку у 14 % пацієнтів [1]. Виходячи з цього, кожен пацієнт із наявністю крові в еякуляті має бути ретельно обстежений для виключення наявності злоякісного новоутворення.

У багатьох випадках у чоловіків віком до 40 років поява крові у спермі має транзиторний характер і не

пов'язана з патологічним станом. Якщо вік чоловіка до 40 років, турбуватися варто в тому випадку, коли епізоди появи крові у спермі виявляються не менше ніж у 10 випадках еякуляції. Якщо вік чоловіка понад 40 років, наявність крові у спермі в усіх випадках потребує обов'язкової діагностики причини й наступного лікування такого пацієнта [1,12].

Точний відсоток випадків гематоспермії невідомий, оскільки часто у процесі незахищеного статевого акту огляд еякуляту неможливий. Але, за даними ВООЗ, майже 15 % чоловіків мають епізод гематоспермії, який більше ніколи не повторюється. Основною метою обстеження є виключення патології. Якщо така не визначена, необхідно переконати пацієнта в тому, що він здоровий [3,11,12,13].

Мета роботи

На підставі аналізу відомостей наукової літератури висвітлити актуальність проблеми гематоспермії в репродуктивній медицині, показати етіопатогенез, а також розглянути сучасні методи діагностики й лікування.

Гематоспермія може бути асоційована з порушеннями в передміхуровій залозі, сім'яних пухирцях, яєчках, придатках яєчок і сім'явивідних протоках, сечовому міхурі та уретрі [2,4,9,10,17]. У зв'язку з поліпшенням і збільшенням кількості відомостей фахової літератури, великим кроком вперед у галузі променевої діагностики визначили причини гематоспермії, що наведені в таблиці 1.

Класифікують гематоспермію за двома станами:

1. Справжня гематоспермія, коли кров додається в яєчка ще до виходу з них сперми; спричинена патологією статевих залоз.

2. Хибна гематоспермія, коли еритроцити потрапляють у сперму в момент її руху статевими шляхами й уретрою [2,10,18].

Більшість пацієнтів звертається на консультацію до фахівця відразу після першого епізоду гематоспермії. Основоположним моментом є клінічне обстеження та ретельний збір анамнезу [1,5,10,17].

Розрізняють дві основні мети обстеження пацієнта з гематоспермією. Перша – визначення причини або специфічного стану, що потребує лікування, а отже іррадіація симптоматики й патологічного стану. Проте іноді кров у спермі може з'явитися, навіть коли патологія відсутня, тому друга мета – переконати пацієнта в тому, що він абсолютно здоровий, якщо не виявлено конкретних причин [3,4,12].

Типова ситуація – діapedез еритроцитів із судин із наступним потраплянням у сперму. Подібні випадки бувають при тривалому статевому утриманні, коли зменшується об'єм еякуляту. Під час статевого акту сім'яна рідина швидко виробляється з чималим підвищенням тиску у статевих шляхах. Важливо зрозуміти: чи не описує пацієнт гематурію, а не гематоспермію; однак в окремих випадках можуть виникати обидва явища. Якщо в пацієнта виявлена гематурія, алгоритм обстеження, спрямований на виявлення причини, повинен відповідати сучасним світовим стандартам [10,11].

Обстеження пацієнта за наявності гематоспермії має бути комплексним і послідовним. По-перше, не-

Таблиця 1. Причини гематоспермії

Інфекційні захворювання і наслідки запалення	Простатит, везикуліт, колпікуліт, орхіт, епідидиміт, кондиломи уретри, стриктури уретри
Неоплазії	Карцинома простати, рак сім'яних пухирців, рак сечового міхура, рак яєчка
Вторинні пухлинні утворення сім'яних пухирців	Меланома, лімфома, нирково-клітинний рак
Папілярна аденома чи гемангіома передміхурової частини уретри	
Судинні зміни	Варикоз вен передміхурової залози або телеангіоектазії, артеріовенозні мальформації малого таза
Травматичні пошкодження	Травми промежини, геніталій, таза
Ятрогенні (викликані лікарськими маніпуляціями)	Біопсія простати, ін'єкції передміхурової залози або сім'яних пухирців, локальні блокади нервів, літотрипсія в нижніх відділах сечівників, після вазорезекції (операція стерилізації), після склеротерапії гемороїдальних вузлів
Кістозні утворення	Кіста чоловічої маточки, кіста сім'яних пухирців, кіста Мюллера протоку, кіста сім'явивідного протоку, кісти простати при аденомі
Змішані	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, камені в передміхуровій залозі, камені в сім'яних пухирцях або сім'явивідних протоках, розширення сім'яних пухирців або сім'явивідних протоків, артеріальна гіпертензія, амілоїдоз сім'яних пухирців, геморагічні діатези

обхідно ретельно зібрати дані анамнезу про кількість епізодів гематоспермії, супутні симптоми (біль, печіння, дискомфорт під час еякуляції), травми або діагностичні процедури, використання лікарських засобів (антикоагулянти й антиагреганти), історію сексуальних відносин, а також наявність гострих або хронічних захворювань у пацієнта [2,4,10,13].

Для підтвердження факту гематоспермії, якщо це необхідно, використовується «контрацептивний тест», що полягає у зборі патологічного еякуляту у презерватив для дослідження. Далі пацієнта оглядає уролог-андролог, який оцінює загальний фізичний стан чоловіка, проводить пальпацію сім'яних канатиків, яєчок, оглядає промежину, статевий член, а також виконує ректальне дослідження передміхурової залози, сім'яних пухирців. Потім пацієнтові призначають аналіз сім'яної рідини на наявність шкідливих і хвороботворних мікроорганізмів, що можуть викликати запальні процеси та симптоми гематоспермії [2,10,19]. Загальний аналіз сечі та її культуральне дослідження дають змогу встановити наявність інфекції сечової системи та гематурії; якщо її виявлено, необхідне радіологічне дослідження. Цитологічне дослідження сечі рідко описують у фаховій літературі, але це простий тест, який дає змогу з великою ймовірністю говорити про патологію сечового міхура. При виявленні безінфекційної лейкоцитурії необхідно виключити туберкульоз сечової системи та супутні патології [2,19].

Для виключення захворювань, що супроводжуються підвищеною кровоточивістю, виконують дослідження крові на фактори згортання, а також загальний аналіз крові. Усім пацієнтам обов'язково призначають ультразвукове обстеження передміхурової залози із введенням трансректального датчика (трансректальне ультразвукове дослідження – ТРУЗД). Нині ця процедура разом із магнітно-резонансною томографією (МРТ) є методом вибору в діагностиці гематоспермії, згідно з рекомендаціями АСР (American College of Radiology) [6,8,14,16]. Комп'ютерна томографія (КТ) має менші можливості в діагностиці причин появи крові у спермі. Метод ТРУЗД застосовують у комплексі з доплеро-

графією (дуплексним скануванням) та еластографією (визначення пружності тканин), що дає змогу виявити ділянки, у яких можливі онкологічні процеси [8,14].

Під час діагностики гематоспермії необхідно враховувати віковий фактор. Вважається, що в чоловіків віком до 40 років з одиничними епізодами крові у спермі після лікарського огляду нема потреби призначати ТРУЗД і МРТ. У чоловіків віком понад 40 років через онкологічну настороженість застосування ТРУЗД або МРТ обов'язкове [6,14,16].

Неодмінно має здійснюватись онкомаркування: визначення простатспецифічного антигену крові (ПСА), альфа-фетопротейну (АФП), β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Це є скринінговим дослідженням для виключення злоякісного новоутворення передміхурової залози та яєчок. Такий аналіз призначають чоловікам, вік яких понад 40 років, а також усім пацієнтам із гематоспермією, не враховуючи віковий показник [1,12,13].

Сучасні методи дослідження дають можливість виявити причину виникнення гематоспермії в багатьох випадках, і більшість пацієнтів потребують консервативного лікування етіологічного фактора. Головна мета лікаря – виключити серйозний, життєвонебезпечний стан, як-от рак простати та сечового міхура, а також ряд уже названих захворювань. Якщо при обстеженні нічого не виявлено чи епізоди виникнення гематоспермії продовжуються, слід поговорити з пацієнтом і переконати в тому, що його здоров'ю нічого серйозного не загрожує [3,11,12]. Але багато чоловіків із симптомом гематоспермії мають сексуальні розлади, які пов'язані зі страхом виникнення серйозного захворювання або безплідності. Якщо патологічний стан не виявили, лікар має взяти на себе функції психотерапевта для корекції сексуальної поведінки таких чоловіків. Порушення сексуального здоров'я в чоловіка проявляється у двох основних аспектах: сексуальній дисфункції та порушенні взаємодії на сексуальному й соціально-психологічному рівнях. Для усунення такого стану психокорекція має передбачати:

1. Лікування не окремого пацієнта, а подружньої (сексуальної) пари. Це пояснюється тим, що сексуальна функція є парною, а тому її корекцію треба здійснювати в обох сексуальних партнерів. Жінка повинна розуміти, що виникнення цього симптому, якщо не виявлено патологію, є безпечним для здоров'я і чоловіка та її.

2. У кожному конкретному випадку при визначенні методу лікування хворого потрібен індивідуальний підхід. Цей принцип зумовлений надзвичайною індивідуальністю сексуальних проявів у кожної подружньої пари і їх залежністю не тільки від біологічного рівня регуляції, але й від рівня культури, соціального стану, сексуального досвіду, сексуальної культури.

3. Комплексність лікування зумовлена тим, що звичай сексуальні розлади розвиваються при порушенні в кількох регулювальних ланках (на рівні вищих відділів і центральної нервової системи, на діенцефальному, спінальному, ендокринному рівнях), а також при патології статевих органів, якщо така виявлена. Тому терапія має бути комплексною та забезпечувати вплив на всі пошкоджені ланки.

4. Застосування симптоматичних засобів. У лікувальний комплекс включають препарати, методи, котрі

безпосередньо впливають на окремі фази копулятивного циклу (лібідо, ерекцію, еякуляцію, оргазм), також застосовують антидепресанти.

5. Тривалість терапії, наполегливість хворого й лікаря у прагненні досягти бажаних наслідків лікування. Це можливо тільки при тривалому та цілеспрямованому лікуванні, що включає психотерапію, медикаментозний вплив [5,18].

Якщо уролог-андролог передбачає наявність патологічного стану, як правило, лікування починається з курсу антибіотиків і протизапальних препаратів [1–3]. При збереженні гематоспермії необхідне детальне обстеження, яке дасть змогу точно визначити причини патологічного стану, а також обрати схему та методи лікування пацієнта.

Коли лікар вважає, що наявна інфекція, навіть при негативному культуральному дослідженні, можливе призначення фторхінолонів або препаратів з групи сульфаніламідів як емпіричної антибактеріальної терапії [11,19]. Системні захворювання потребують лікування у профільних фахівців. Якщо симптом пов'язаний із порушенням функції згортання крові, призначають відповідне лікування. Кісти передміхурової залози або сім'яних пухирців аспірують під контролем ТРУЗД [1,7]. У разі стійких і рецидивуючих епізодів гематоспермії, важливу роль у встановленні правильного діагнозу відіграє фіброуретростоскопія, протягом якої можна виявити розширені вени простати й аномалії уретри [4,9,17]. У випадках, коли наявність крові у спермі пов'язана з виявленням варикозно розширених вен передміхурової залози, їх коагулюють, а аномалії уретри потребують хірургічної корекції [1,18,20]. Метод лікування обструкції сім'яного тракту в ділянці сім'яного горбика – ендоскопічне відкриття місця стенозу [1,11,20]. Гематоспермія може бути першою ознакою раку простати, навіть за відсутності підвищення рівня ПСА та патологічних вогнищ під час ректального огляду. У групах високого ризику (вікові пацієнти з обтяженим онкологічним сімейним анамнезом) необхідне постійне спостереження і визначення рівня та швидкості приросту ПСА, АФП, ХГЛ, ЛДГ. У разі виявлення раку передміхурової залози, яєчок або сечового міхура лікування призначають згідно з принципами хірургії в онкології, використовуючи сучасні методи [1,12,13,15].

Висновки

1. Кров у спермі може свідчити про серйозне захворювання, що є результатом андропатології. Для виявлення причини гематоспермії необхідне клінічне обстеження в уролога-андролога й ретельний збір анамнезу. У багатьох випадках у чоловіків віком до 40 років поява крові у спермі має транзиторий характер і не пов'язана з яким-небудь патологічним станом. Якщо вік чоловіка становить до 40 років, то турбуватися варто, коли епізоди появи крові у спермі виявляються не менше ніж в 10 випадках еякуляції. Якщо вік чоловіка понад 40 років, наявність крові у спермі в усіх випадках потребує обов'язкової діагностики причини і лікування такого пацієнта.

2. Основною метою обстеження є виявлення та виключення патології. Якщо така не визначена, потрібно переконати пацієнта, що він здоровий, застосовуючи методи психокорекції при сексуальних розладах. Обов'язковими процедурами є аналіз сім'яної рідини, загальний

аналіз сечі та її культуральне дослідження, дослідження крові на фактори згортання, загальний аналіз крові, ультразвукове дослідження передміхурової залози за методом ТРУЗД, а також аналіз на ПСА, АФП, ХГЧ, ЛДГ для виключення злякисної етіології гематоспермії.

3. Гематоспермія може бути асоційована з патологічними процесами в передміхуровій залозі, сім'яних пухирцях, яєчках, придатках яєчок і сім'явидних протоках, сечовому міхурі та уретрі. Сучасні методи дослідження дають можливість виявити причину гематоспермії в багатьох випадках, і більшість пацієнтів потребують консервативного лікування етіологічного фактора, але також можуть бути застосовані хірургічні методи корекції.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Нейро-імунно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеня фертильності в умовах великого промислового центру» № держреєстрації 0114U001395 (2014–2017).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Нікіфоров О. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, лікар уролог-андролог вищої категорії, Україна.
Авраменко Н. В., д-р. наук, професор, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ломейко О. О., асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Михайлов В. В., студент 6 курсу 2 медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Никифоров О. А., канд. мед. наук., доцент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, врач уролог-андролог высшей категории, Украина.

Авраменко Н. В., д-р. наук., профессор, зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ломейко Е. А., ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михайлов В. В., студент 6 курса 2 медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Nikiforov O. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Avramenko N. V., PhD, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lomeyko E. A., MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhailov V. V., sixth-year student, the 2-nd Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 15.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 02.02.2018

Список літератури

- [1] Kumar P. Hematospermia. Алгоритм обследования и лечения / P. Kumar, S. Kapoor, V. Nargund // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – №3. – С. 68–71.
- [2] Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia / Y. Suh, J. Gandhi, G. Joshi, et al. // *Transl Androl Urol.* – 2017. – Vol. 6(5). – P. 959–972.
- [3] Dantanarayana N. Haematospermia / N. Dantanarayana // *Aust. Fam. Physician.* – 2015. – Vol. 44. – Issue 12. – P. 907–910.
- [4] Sonnex C. Prostatitis, Chronic Pelvic Pain Syndrome, and Hematospermia / C. Sonnex // *Sexual Health and Genital Medicine in Clinical Practice.* Springer. – 2015. – P. 93–7.
- [5] Hematospermia: long-term outcome in 165 patients / J. Zargooshi, S. Nourizad, S. Vaziri, et al. // *Int J Impot Res.* – 2014. – Vol. 26. – P. 83–86.
- [6] Siegel C. Hematospermia Evaluation at MR Imaging / C. Siegel // *J Urol.* – 2017. – Vol. 197. – Issue 6. – P. 1535–1536.
- [7] Step-by-step Laparoscopic Vesiculectomy for Hematospermia / M.F. Mello, H.S. Andrade, V. Srougi, et al. // *Int Braz J Urol.* – 2017. – Vol. 43(4). – P. 783.
- [8] Transurethral seminal vesiculoscopy for refractory or recurrent hematospermia: clinical analysis of 162 cases / L. Wang, Z.Y. Liu, C.L. Xu, et al. // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2013. – Vol. 19. – P. 531–4.
- [9] Lee G. Chronic Prostatitis: A Possible Cause of Hematospermia / G. Lee // *World J Mens Health.* – 2015. – Vol. 33. – Issue 2. – P. 103–8.
- [10] Hematospermia—a Symptom With Many Possible Causes / M.J. Mathers, S. Degener, H. Sperling, S. Roth // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114. – Issue 11. – P. 186–191.
- [11] Drake T. Haematospermia / T. Drake, L. Hanna, M. Davies // *BMJ.* – 2016. – Vol. 355. – i5124.
- [12] Akhter W. Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review / W. Akhter, F. Khan, F. Chingwundoh // *Cent European J Urol.* – 2013. – Vol. 66. – Issue 1. – P. 79–82.
- [13] Parnham A. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia / A. Parnham, E.C. Serefolu // *Transl Androl Urol.* – 2016. – Vol. 5(4). – P. 592–601.
- [14] Kaplan S.A. Hematospermia—the added value of transrectal ultrasound to clinical evaluation: is transrectal ultrasound necessary for evaluation of hematospermia? / S.A. Kaplan // *J Urol.* – 2015. – Vol. 193(4). – P. 1333.
- [15] Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia / Z.Q. Cui, Y.C. Wang, J. Du et al. // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2014. – Vol. 20(6). – P. 536–8.
- [16] Clinical analysis of the characterization of magnetic resonance imaging in 102 cases of refractory haematospermia / B.J. Li, C. Zhang, K. Li, et al. // *Andrology.* – 2013. – Vol. 1(6). – P. 948–56.
- [17] Natural history of hematospermia in 189 Japanese men / S. Furuya, N. Masumori, A. Takayanagi // *Int J Urol.* – 2016. – Vol. 23. – Issue 11. – P. 934–940.
- [18] Ng Y.H. Haematospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men / Y.H. Ng, J.P. Seeley, G. Smith // *Surgeon.* – 2013. – Vol. 1. – Issue 1. – P. 35–38.
- [19] Effect of microorganisms on etiology of hematospermia / M. Saracoglu, H. Ozturk, A. Duran, S. Atalay // *Arch Ital Urol Androl.* – 2015. – Vol. 87. – Issue 1. – P. 80–2.
- [20] Şalvarcı A. Monosymptomatic Persistent Hematospermia due to Rarely Encountered Prostatic Utricle Stones / A. Şalvarcı, O. İstanbulluoğlu // *Urol Int.* – 2015. – Vol. 95(3). – P. 370–2.

References

- [1] Kumar, P., Kapoor, S., & Nargund, V. (2013) Gematospermiya. Algoritm obsledovaniya i lecheniya [Haematospermia – a systematic review]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 3, 68–71. [in Russian].
- [2] Suh, Y., Gandhi, J., Joshi, G., Lee, M. Y., Weissbart, S. J., Smith, N. L., et al. (2017) Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. *Transl Androl Urol.*, 6(5), 959–972. doi: 10.21037/tau.2017.06.01.
- [3] Dantanarayana, N. (2015). Haematospermia. *Aust. Fam. Physician* 44(12), 907–910.
- [4] Sonnex, C. (2015) Prostatitis, Chronic Pelvic Pain Syndrome, and Hematospermia. *Sexual Health and Genital Medicine in Clinical Practice.* Springer, 93–7. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-21638-6_13.
- [5] Zargooshi, J., Nourizad, S., Vaziri, S., Nikbakht, M. R., Almasi, A., Ghadiri, K., et al. (2014) Hematospermia: long-term outcome in 165 patients. *Int J Impot Res.* 26, 83–86. doi: 10.1038/ijir.2013.40.

- [6] Siegel, C. (2017) Hematospermia Evaluation at MR Imaging. *J Urol.*, 197(6), 1535–1536. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.008.
- [7] Mello, M. F., Andrade, H. S., Srougi, V., Arap, M. A., Mitre, A. I., Duarte, R. J., & Srougi, M. (2017) Step-by-step Laparoscopic Vesiculectomy for Hemospermia. *Int Braz J Urol.*, 43(4), 783. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0127.
- [8] Wang L, Liu ZY, Xu CL, Sun YH, Wan P, Sheng, X., et al. (2013) Transurethral seminal vesiculoscopy for refractory or recurrent hemospermia: clinical analysis of 162 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue.*, 19, 531–4.
- [9] Lee, G. (2015) Chronic Prostatitis: A Possible Cause of Hematospermia. *World J Mens Health.*, 33(2), 103–8. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.2.103.
- [10] Mathers, M. J., Degener, S., Sperling, H., & Roth, S. (2017) Hematospermia—a Symptom With Many Possible Causes. *Dtsch Arztebl Int.*, 114(11), 186–191. doi: 10.3238/arztebl.2017.0186.
- [11] Drake, T., Hanna, L., & Davies, M. (2016) Haematospermia. *BMJ*, 355, i5124. doi: 10.1136/bmj.i5124.
- [12] Akhter, W., Khan, F., & Chingewundoh, F. (2013) Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. *Cent European J Urol.*, 66(1), 79–82. doi: 10.5173/cej.2013.01.art25.
- [13] Parnham, A., & Serefoglu, E. C. (2016) Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Transl Androl Urol.*, 5(4), 592–601. doi: 10.21037/tau.2016.06.05.
- [14] Kaplan, S. A. (2015) Hematospermia—the added value of transrectal ultrasound to clinical evaluation: is transrectal ultrasound necessary for evaluation of hematospermia? *J Urol.*, 193(4), 1333. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.011.
- [15] Cui, Z. Q., Wang, Y. C., Du, J., Zhou, H. J., Yu, Z. Y., Gao, E. J., & Lu, H. K. (2014) Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 20(6), 536–8.
- [16] Li, B. J., Zhang, C., Li, K., Zhang, J., Zhang, Y., Sun, Z. Y., et al. (2013) Clinical analysis of the characterization of magnetic resonance imaging in 102 cases of refractory haematospermia. *Andrology*. 1(6), 948–56. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00132.x.
- [17] Furuya, S., Masumori, N., & Takayanagi, A. (2016) Natural history of hematospermia in 189 Japanese men. *Int J Urol.*, 23(11), 934–940. doi: 10.1111/iju.13176.
- [18] Ng, Y. H., Seeley, J. P., & Smith, G. (2013) Haematospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. *Surgeon.*, 1(1), 35–8. doi: 10.1016/j.surge.2012.04.004.
- [19] Saracoglu, M., Ozturk, H., Duran, A., & Atalay, S. (2015) Effect of microorganisms on etiology of hematospermia. *Arch Ital Urol Androl.*, 87(1), 80–2. doi: 10.4081/aiua.2015.1.80.
- [20] Şalvarcı, A., & İstanbulluoğlu, O. (2015) Monosymptomatic Persistent Hematospermia due to Rarely Encountered Prostatic Utricle Stones. *Urol Int.*, 95(3), 370–2. doi: 10.1159/000354766.

Gastric duplication in infants

O. V. Spakhi¹, O. V. Liaturynska¹, M. O. Makarova¹, I. O. Anikin¹, A. H. Zaporozhchenko²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Zaporizhzhia City Children's General Hospital No 5, Ukraine

Clinicians pay close attention to the questions related to the diagnosis and treatment tactics of stomach defects with its obstruction in view of their stable frequency and lack of consensus on these diseases development mechanisms. The insufficient individual experience of every clinician leads to the difficulties in early diagnostic and the most adequate surgical intervention choice, and so, high rates of mortality.

Purpose of the work. Improvement of the diagnostic and treatment tactic in infants with gastric duplication.

Materials and methods. Clinical experience of two cases of the newborn children treatment with rare variants of digestive tract developmental defects is presented. In one child it was a case of stomach cystic duplication; and the other had a cystic duplication of stomach and duodenum.

Results. There have been 5 cases of the stomach duplication treatment in the last 5 years in the Pediatric Surgery Clinic of Zaporizhzhia State Medical University. Two children were diagnosed with this pathology in neonatal period. Clinical analysis of these cases is described in the article. Both infants have undergone the early operative intervention. Type and extent of the operation depended on the peculiarities of localization, sizes, clinical signs of the defects and the general state of patients. The main stages and methods of medical-diagnostic process of such patients' management are presented.

Conclusions. The analysis shows that the efficacy of stomach obstruction rare forms diagnosis is achieved by usage of algorithms based on the staged modern diagnostic methods, taking into account their resolution and congenital anomaly type. In congenital stomach and duodenum duplication maximal informativeness can be achieved using ultrasound and CT (or MRI) of the abdominal cavity. The most effective and non-invasive is ultrasound method by high-resolution devices. The discussed clinical cases are examples of early diagnosis of the stomach duplication and the right choice of active tactics for such children management that has made it possible to obtain a successful treatment outcome.

Key words:

congenital abnormalities, newborns, stomach, duodenum.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 443–447

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.130516

E-mail:
olgalyat@gmail.com

Подвоєння шлунка в дітей

O. V. Spakhi, O. V. Liaturynska, M. A. Makarova, I. O. Anikin, A. H. Zaporozhchenko

Пильна увага клініцистів до питань, що пов'язані з діагностикою та тактикою лікування вад шлунка, котрі супроводжуються його непрохідністю, визначається зберіганням протягом багатьох років їх стабільної частоти у структурі вроджених аномалій травного каналу та відсутністю єдиних поглядів на причини й механізми розвитку цих захворювань. Недостатній особистий досвід кожного із клініцистів призводить до виникнення труднощів щодо ранньої діагностики, вибору адекватного хірургічного втручання в кожному випадку, а також до збереження високих показників летальності від цих захворювань до сьогодні.

Мета роботи – поліпшення лікувально-діагностичної тактики при подвоєнні шлунка в новонароджених.

Матеріали та методи. Наведено клінічний аналіз двох випадків лікування новонароджених дітей із рідкісними вадами розвитку травного тракту. В однієї дитини діагностували кістозне подвоєння шлунка, в іншій – кістозне подвоєння шлунка та дванадцятипалої кишки.

Результати. У клініці дитячої хірургії Запорізького державного медичного університету за останні 5 років здійснили лікування 5 випадків подвоєння шлунка. У двох дітей цей діагноз визначили в період новонародженості. У статті наведено клінічний аналіз цих випадків. Дітям виконали раннє оперативне втручання. Варіант та обсяг втручання залежав від особливостей локалізації, розмірів, клінічних проявів утворень і загального стану пацієнтів. Висвітлили основні етапи та методи лікувально-діагностичного процесу введення таких пацієнтів.

Висновки. Аналіз сучасного стану проблеми свідчить, що максимальна ефективність діагностики рідкісних видів вродженої шлункової непрохідності досягається з використанням алгоритмів, які засновані на поетапному застосуванні сучасних методів діагностики, враховуючи їхню роздільну здатність і вид вродженої аномалії. При вроджених дуплікаціях шлунка та дванадцятипалої кишки максимальна інформативність може бути досягнута з використанням УЗД і КТ (або МРТ) органів черевної порожнини. Найефективнішим і неінвазивним методом є УЗД за допомогою апаратів з високою роздільною здатністю. Клінічні випадки є прикладом ранньої діагностики подвоєнь шлунка та правильно обраної активної тактики ведення таких малюків, що дало можливість досягти успішного результату лікування.

Ключові слова:

вроджені аномалії, новонароджений, шлунок, дванадцятипала кишка.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 443–447

Удвоение желудка у детей

O. V. Spakhi, O. V. Liaturynska, M. A. Makarova, I. O. Anikin, A. H. Zaporozhchenko

Пристальное внимание клиницистов к вопросам, связанным с диагностикой и тактикой лечения пороков развития желудка, сопровождающихся его непроходимостью, определяется сохранением в течение многих лет их стабильной частоты в структуре врожденных аномалий пищеварительного канала и отсутствием единых взглядов на причины и механизмы развития этой группы заболеваний. Недостаточный личный опыт каждого клинициста приводит к возникновению трудностей ранней диагностики, выбора адекватного хирургического вмешательства в каждом случае, а также к сохранению высоких показателей летальности при данных заболеваниях до сих пор.

Цель работы – улучшение лечебно-диагностической тактики при удвоении желудка у новорожденных.

Ключевые слова:

врожденные аномалии, новорожденный, желудок, двенадцатиперстная кишка.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 443–447

Материалы и методы. Приведен клинический анализ двух случаев лечения новорожденных с редкими пороками развития пищеварительного тракта. У одного ребенка имело место кистозное удвоение желудка, у второго – кистозное удвоение желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты. В клинике детской хирургии Запорожского государственного медицинского университета за последние 5 лет проведено лечение 5 случаев удвоения желудка. У двоих детей этот диагноз поставлен в период новорожденности. В статье описан клинический анализ этих случаев. Детям выполнено раннее оперативное вмешательство. Вариант и объем вмешательства зависел от особенностей локализации, размеров, клинических проявлений и общего состояния пациентов. Описаны основные этапы и методы лечебно-диагностического процесса при ведении таких пациентов.

Выводы. Анализ современного состояния проблемы свидетельствует, что максимальная эффективность диагностики редких видов врожденной непроходимости желудка достигается при использовании алгоритмов, основанных на поэтапном использовании современных методов диагностики с учетом их разрешающей способности и вида врожденной аномалии. При врожденных дубликациях желудка и двенадцатиперстной кишки максимальная информативность может быть достигнута при использовании УЗИ и КТ (или МРТ) органов брюшной полости. При этом наиболее эффективным и неинвазивным методом является УЗИ с помощью аппаратов с высокой разрешающей способностью. Приведенные клинические случаи – пример ранней диагностики удвоений желудка и правильно выбранной тактики ведения таких детей, что позволило получить успешный результат лечения.

Introduction

More than 100 years history of stomach congenital malformations in children study shows the careful examination of issue on the one hand and its extraordinary relevance today on the other hand. Clinicians pay close attention to the questions related to the diagnosis and treatment tactics of stomach defects with its obstruction in view of their stable frequency in the gastrointestinal tract congenital anomalies structure for many years, and lack of consensus on these diseases development mechanisms [1,5,7].

The matter is also that the stomach congenital pathology is rather rare in the structure of children abdominal cavity surgical diseases, and its congenital obstruction occurs even more rarely. So, the insufficient individual experience of every clinician leads to the difficulties in early diagnostic and the most adequate surgical intervention choice, and thus, high rates of mortality due to this pathology remain until now [5,6].

The congenital stomach diseases accompanied by obstruction include atresia, membranes and duplicates. The gastric duplication was first described by W. Lyons in 1916. Atresia and membranes have a reported incidence of 1 in 50 000–100 000 newborns, and gastric duplication counts for 3.8–7.0 % of all digestive tract congenital obstructions. The literature mainly describes the individual cases of these diseases, which indicates the lack of clinical experience in diagnosis, the rational method of their treatment choice and to a certain extent determines the relevance of this issue [1,8,11].

The absence of clear signs of illness even in the case of modern diagnostic methods use is determined. Therefore, it is often impossible to distinguish between manifestations of double stomach and other abdominal space-occupying processes, accompanied by the upper gastrointestinal obstruction phenomena of varying degrees. Ultimately, the timely detection of these developmental abnormalities and the determination of surgical indications, which finally define the diseases surgical approach, are important.

Differential diagnostics of stomach congenital obstruction rare variants is made, as in the case of the congenital hypertrophic pyloric stenosis, with all diseases of surgical and nonsurgical nature, accompanied by vomiting syndrome. The first include all types of congenital gastrointestinal obstruction and their complications, the second – birth craniocervical trauma, diseases that are accompanied by

toxic-hypoxic lesions of the central nervous system, adrenal glands pathology [2,10].

Analysis of indications for surgical treatment in patients with gastric duplication has revealed that the defect was diagnosed accurately before operation only in 25–39 % of patients. In the other 61–75 % of cases the reasons for surgery were the suspicions of various abdominal and thoracic cavity pathologies [3,8].

By the results of analysis based on the modern diagnostic methods capabilities, the diagnostic algorithm of the stomach congenital obstruction, which is caused by gastric duplication, is developed and introduced into practice (Fig. 1) [1,8,12].

In the diagnosis of gastric duplications the radiological method of examination is relevant up to now, although it does not always yield positive results. The most objective information can be obtained using ultrasound and MRI of the abdominal cavity methods to make accurate diagnosis of the gastric duplication coupled with the disease clinical picture.

Data obtained as a result of additional methods (ultrasound, FGDS, MRI) allow to determine the accurate localization and cystic formations origin, to diagnose the abdominal cavity pathological formation, to timely determine the indications for surgical intervention and to continue the diagnostic process and the final treatment tactics determination on the operating table [8,11].

Duplications and cysts of the stomach and duodenum are combined with other gastrointestinal tract abnormalities, diaphragmatic hernia, congenital heart defects, ears, skull and chest deformities in 20–25 % [2,5,15].

For gastric duplications surgical correction their removal is used by a method of extracting without its inoculation or with an underlying wall of the stomach in cases of it is adherent tightly to other organs. In the case of large duplication sizes, some authors recommend to remove the partition between the main and the additional organ and to perform anastomosis between them with a common cavity formation. In some cases, the surgery is confined to an anastomosis between the additional stomach and the intestine [4,8,9,13].

The results of rare congenital defects of stomach with obstruction treatment can not be considered satisfactory due to high lethality, which is 12.9–14.4 % for the gastric duplication [1,4,14].

Purpose of the work

Improvement of the diagnostic and treatment tactic in infants with gastric duplication.

Materials and methods

Literature review and clinical experience of two cases of the newborn children treatment with rare variants of digestive tract developmental defects is presented. In one child it was a case of stomach cystic duplication; and the other had a cystic duplication of stomach and duodenum. The early operative intervention was performed in both infants. Type and extent of the operation depended on the peculiarities of localization, sizes, clinical signs of the defects and the general state of patients. The main stages and methods of medical-diagnostic process of such patients' management are presented.

Results

There have been 5 cases of the stomach duplication treatment in the last 5 years in the Pediatric Surgery Clinic of Zaporizhzhia State Medical University. Two children were diagnosed with this pathology in neonatal period. Clinical analysis of these cases is described.

Clinical case № 1

A boy from Mariupol city, case report form № 8868, was born with a birth weight of 4000g and Apgar scores of 7–8. He passed meconium and was breastfeeding. On the second day of life child presented a vomiting of fermented milk.

Anamnesis: a child was born to a G3 mother, gestation course was complicated by acute respiratory infection at 10 weeks, proteinuria at 25 weeks; ultrasound of the fetus at 25 weeks of pregnancy revealed an abdominal mass.

The infant was delivered to the Clinic of Pediatric Surgery in Zaporizhzhia by sanitary aviation service with provisional diagnosis: "Congenital defect of gastrointestinal tract development. Abdominal cyst? Cyst of pancreatic

head? Fetal infection, bilateral focal pneumonia. Perinatal central nervous system hypoxic lesion. Dysmetabolic cardiomyopathy".

The baby was under the care in Neonatal Pathology Department, where the symptoms got worse – vomiting increased in volume, general condition worsened to severe, body weight gain was absent. Turgor and elasticity of soft tissues were reduced. Large fontanel was 1.5×1.5 cm. In the lungs breathing was pure. Heart sounds were clear, rhythmic. The abdomen was symmetrically enlarged in size, soft and painless when palpating in all departments. The liver and spleen were not enlarged. Laboratory blood parameters were not significantly altered.

The additional methods of examination were performed. At the abdominal cavity plain radiography the intestinal pneumatic reduction and shadow in the right half of the abdominal cavity were revealed (Fig. 2). In ultrasound of the abdominal cavity the round-shaped cystic mass 7.0 to 7.5 cm in size was determined (Fig. 3). CT examination of the abdomen showed a right-sided round cystic mass measuring 8×7 cm with a homogeneous content and a contour up to 0.3 cm. The intestinal loops were displaced peripherally by the mass; homogeneously structured liver was 2 cm protruded below the costal margin; pancreas was homogeneous, with normal size and position. Kidneys and spleen were with inconspicuous findings (Fig. 4).

After the preoperative preparation in the Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Department a surgical intervention (laparotomy) was performed. During the abdominal cavity revision an elastic cystic mass originating from the pyloric part of stomach and the lower part of duodenum was revealed. At a distance of up to 30 cm from the ileocecal angle on the antimesenteric border of the terminal ileum, the Meckel's diverticulum on a wide base without any evidence of inflammation was found. The cystic formation of the stomach and duodenum was removed, and gastroenteroanastomosis by Bilrot-1 has been performed. The Meckel's diverticulum resection has been performed and

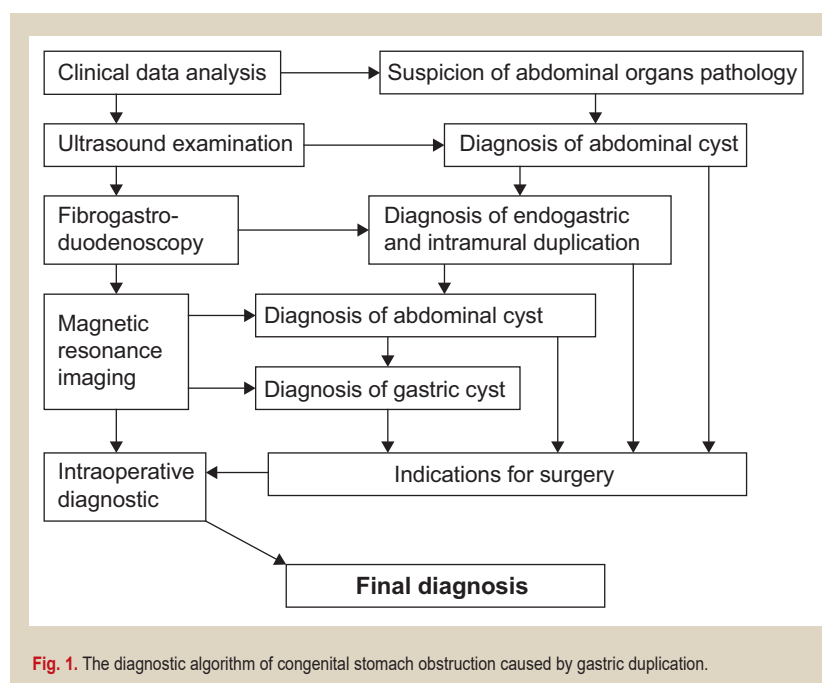


Fig. 1. The diagnostic algorithm of congenital stomach obstruction caused by gastric duplication.

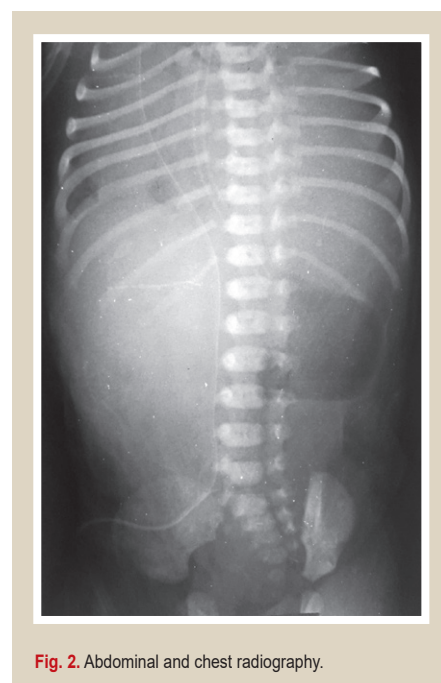


Fig. 2. Abdominal and chest radiography.

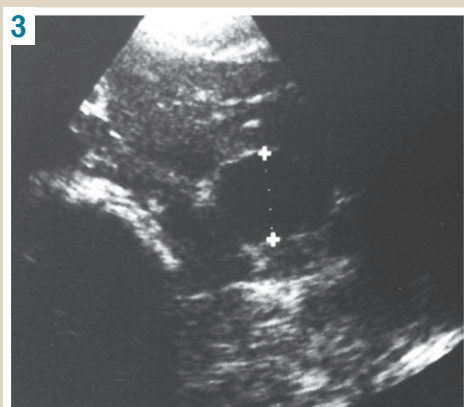


Fig. 3. Ultrasound picture of abdominal cyst.

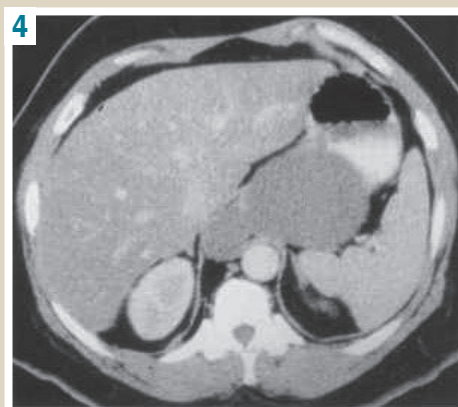


Fig. 4. CT-diagnosis of the abdominal cyst.

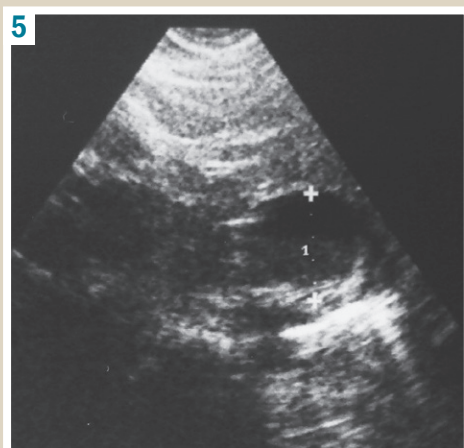


Fig. 5. Ultrasound picture of abdominal cystic mass.



Fig. 6. X-ray signs of partial high intestinal obstruction.

the ileo-ileoanastomosis end-to-end accomplished. Histological examination confirmed the diagnosis of the stomach and duodenum cystic duplication.

Post-operative period was uneventful. Control ultrasound examination was performed in 10 days after surgery: volumetric formations in the abdominal cavity were not detected. The child was discharged from clinic on the 37th day of life. Then he was examined in 4 months, there was no lag in physical development.

Clinical case № 2

An infant, case report form № 8868, was born at 39 week's gestation by an urgent Caesarean section for distress of the fetus with a birth weight of 2790 g, and Apgar scores of 4–6 scores. A child was born to a G1P1 mother, who experienced threatened abortion at the 7th gestation week. Abdominal ultrasound of the fetus at 22 weeks demonstrated a cystic formation in the abdominal cavity, atresia of the jejunum and enterogenous cysts.

Immediately after birth an infant was hospitalized in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Newborns with a diagnosis of cystic formation in the abdominal cavity. From the first day of the child's hospital stay (the first day of life) there were signs of the passage through gastrointestinal tract disorder. In particular, the enteral feeding was not absorbed, the gastric probe emptied fermented milk with mucus, that exceeded the enteral feeding volume, and there were signs of cholestasis: acholic stool,

hyperbilirubinemia due to direct fraction, ALT elevation. The abdominal ultrasound was performed. It confirmed the results of pre-natal examination about the abdominal cystic formation (Fig. 5).

CT scan of abdominal organs also revealed the signs of cystic formation on the right side of abdomen. Considering the signs of partly violated passage through gastrointestinal tract, the results of ultrasound and CT examinations a surgical decision was made. But during the preoperative preparation (fluid management, antibiotic therapy, freshly frozen plasma transfusion) the condition of the child was improved, the signs of partial high intestinal obstruction gradually began to regress: the child began to assimilate the enteral feeding, a colored stool appeared. A case conference was held and as a result the operative intervention was decided to be postponed due to the positive dynamics to a stable state.

The child was transferred to the Pathology of Newborns Department in a state of moderate severity. But in few days, when trying to increase the enteral feeding volume to 60–70 ml, the signs of partial intestinal obstruction (passage through gastrointestinal tract violation) and cholestasis (acholic stool, total bilirubin was 138 and direct one 96 $\mu\text{mol/l}$) began to increase again. X-ray barium contrast examination was performed and X-ray signs of partial high intestinal obstruction were revealed (Fig. 6).

Operative intervention was performed, which resulted

in the retroperitoneal space cystic formation removal, which was located alongside the duodenum and caused mechanical compression of the intestine. Cystic formation was in capsule, isolated from surrounding tissues. Histological examination confirmed the cystic gastric duplication diagnosis.

The postoperative period was with edema syndrome, which regressed for three days in the adequate therapy course. Control ultrasound examination was performed 10 days after the operation: volumetric structures in the abdominal cavity were not detected. Clinical symptoms of intestinal obstruction were regressed. The child was discharged in satisfactory condition from the hospital. Examined after 2 months, the child condition was satisfactory without any complaints.

Conclusions

1. The analysis shows that the efficacy of stomach obstruction rare forms diagnosis is achieved by usage of algorithms based on the staged modern diagnostic methods, taking into account their resolution and congenital anomaly type.

2. In congenital stomach and duodenum duplication maximal informativeness can be achieved using ultrasound and CT (or MRI) of the abdominal cavity. The most effective and non-invasive is ultrasound method by high-resolution devices.

3. The discussed clinical cases are examples of early diagnosis of the stomach duplication and the right choice of active tactics for such children management that has made it possible to obtain a successful treatment outcome.

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

Information about authors:

Spakhi O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Liaturynska O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Makarova M. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zaporozhchenko A. H., MD, Chief Doctor, Zaporizhzhia City Children's General Hospital No 5, Ukraine.

Відомості про авторів:

Спахі О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Лятурина О. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Макарова М. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Запорожченко А. Г., головний лікар Запорізької міської дитячої багатопрофільної лікарні № 5, Україна.

Сведения об авторах:

Спахи О. В., д-р мед. наук., профессор, зав. каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лятурина О. В., канд. мед. наук., доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина. Макарова М. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аникин И. А., канд. мед. наук., доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Запорожченко А. Г., главный врач Запорожской городской детской многопрофильной больницы № 5, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 07.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 16.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2018

References

- [1] Ashkraft, K. U., & Kholder, T. M. (1997). *Detskaya khirurgiya [Pediatric surgery]*. (Vol. 2), (P. 100–104). Saint Petersburg. [in Russian].
- [2] Bajrov, G. A. (1968). *Khirurgicheskie poroki razvitiya u detej [Surgical defects of development in children]*. Leningrad. [in Russian].
- [3] Zhurilo, I. P., Fomenko, S. A., Litovka, V. K., Perunskij, V. P., Lepikhov, P. A., Gun'kin, A. Yu. (2001). Redkie varianty udvoeniya pishchevaritel'nogo tracta u detej [Rare variants of the digestive tract doubling in children]. *Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj mediciny*, 2, 177–182 [in Russian].
- [4] Grigovich, I. N. (1985). *Redkie khirurgicheskie zabolevaniya pishchevaritel'nogo tracta [Rare surgical diseases of the digestive tract]*. Leningrad [in Russian].
- [5] Ishimov, Sh. S. (2012). O modifikacii operacii pri kistoznom udvoenii dvenadcatiperstnoj kishki [On the modification of the operation for the treatment of duodenal duplication cyst]. *Detskaya khirurgiya*, 6, 56. [in Russian].
- [6] Nechaev, V. N., Cherenkov, Yu. V. (2007) Diagnostika, profilaktika i terapiya vrozhdennykh anomalij razvitiya [Diagnostics, prevention and therapy of congenital anomalies of development]. *Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii*. Proceedings of the 6th Russian Congress. (P. 132–133). Moscow. [in Russian].
- [7] Semyagin, V., Yurchuk, V., & Lushina, N. (2007) Sdviigi sistemy gomeostaza u novorozhdennykh s vrozhdennymi porokami razvitiya zheludochno-kishechnogo tracta [Shifts of the homeostasis system in newborns with congenital malformations of the gastrointestinal tract]. *Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii*. Proceedings of the 6th Russian Congress. (P. 301–302). Moscow. [in Russian].
- [8] Spakhi, O. V. (2008). *Diahnostyka ta khirurgichne likuvannia vrozhdenoi neprokhidnosti shlunku u ditei* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnosis and surgical treatment of congenital obstruction of the stomach in children. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] You, H., Park, S., Kim, J., Lee H., Jang, S., Kim, G., & Song, G. (2012). A Case of Duodenal Duplication Cyst Manifested by Duodenal Polyp. *Clin Endosc*, 45(4), 425–7. doi: 10.5946/ce.2012.45.4.425.
- [10] Wolters, V. M., Nikkels, P. G., Van Der Zee, D. C., Kramer, P. P., De Schryver, J. E., Reijnen, I. G., & Houwen, R. H. (2001). A gastric diverticulum containing pancreatic tissue and presenting a s congenital double pylorus: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 33(1), 89–91. doi: 10.1097/00005176-200107000-00017.
- [11] Le Stradic, C., Aroulandom, J., Kotobi, H., Pariente, D., Gaboran, C., Lemale, J., et al. (2016). Duodenal duplication revealed by acute pancreatitis. *Arch Pediatr*, 23(10), 1063–1066. doi: 10.1016/j.arcped.2016.06.015.
- [12] Daher, P., Karam, L., & Riachy, E. (2008). Prenatal diagnosis of an intrathoracic gastric duplication: a case report. *J. Pediatr. Surg*, 43(7), 1401–1404. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.03.046.
- [13] Jiang, W., Zhang, B., Fu, Y., Wang, J., Gao, S., Zhang, S., & Wu, Y. L. (2011). Gastric duplication cyst lined by pseudostratified columnar ciliated epithelium: a case report and Literature review. *J Zhejiang Univ Sci B*, 12, 28–31. doi: 10.1631/jzus.B1000130.
- [14] Okamoto, T., Takamizawa, S., Yokoi, A., Satoh, Sh., & Nishijima, E. (2008). Completely isolated alimentary tract duplication in neonate. *Pediatr. Surg*, 24(10), 1145–1147. doi: 10.1007/s00383-008-2220-y.
- [15] Singh, T., Rajdeo, H., Bhuta, K., & Savino, J. A. (2013). Gastric Duplication Cyst: Two Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Surg.*, 2013, 605059. doi: 10.1155/2013/605059.

Опыт хирургического лечения пациентов с раком пищевода I–III стадий

А. П. Колесник^{1,2}, И. П. Колесник², В. В. Кечеджиев¹

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер», Украина

Ключевые слова:

рак пищевода, хирургическое лечение, лимфодиссекция, выживаемость.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 448–453

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130822

E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

До настоящего времени рак пищевода (РП) остается актуальной проблемой онкологии.

Цель работы – оценить показатели выживаемости у пациентов с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода I–III стадий.

Материалы и методы. За период с 2010 по 2017 г. в торакальном отделении КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» прооперированы 50 пациентов с РП и раком пищеводно-желудочного перехода I–III стадий. Операция Айвора–Льюиса была операцией выбора.

Результаты. При анализе выживаемости отмечено, что общая 5-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 40,3 %, медиана выживаемости – 21,0 месяц. У пациентов с I–II стадиями медиана выживаемости не достигнута (более 50,0 % пациентов пережили 5-летний период наблюдения), общая 5-летняя выживаемость при этом составила 50,9 % ($p < 0,05$), у пациентов с III стадией медиана выживаемости составила 13,0 месяцев ($p < 0,05$).

Выводы. Результаты хирургического лечения пациентов с РП и пищеводно-желудочного перехода I–III стадий не отличались от данных, полученных в других исследованиях. Достигнуты приемлемые показатели послеоперационных осложнений и летальности, общей выживаемости.

Досвід хірургічного лікування пацієнтів із раком стравоходу I–III стадій

О. П. Колеснік, І. П. Колесник, В. В. Кечеджіїв

Рак стравоходу (РС) донині залишається складною проблемою онкології.

Мета роботи – оцінити показники виживаності пацієнтів із раком стравоходу та стравохідно-шлункового переходу I–III стадій.

Матеріали та методи. За період з 2010 до 2017 р. у торакальному відділенні КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» прооперували 50 пацієнтів із РС і раком стравохідно-шлункового переходу I–III стадій. Операция Айвора–Льюїса була операцією вибору.

Результати. Під час аналізу виживаності визначили, що загальна 5-річна виживаність прооперованих пацієнтів дорівнювала 40,3 %, медіана виживаності – 21,0 місяць. У пацієнтів з I–II стадіями медіана виживаності не досягнута (понад 50,0 % пацієнтів пережили 5-річний період спостереження), загальна 5-річна виживаність дорівнювала 50,9 % ($p < 0,05$), а в пацієнтів з III стадією медіана виживаності становила 13,0 місяців ($p < 0,05$).

Висновки. Результати хірургічного лікування пацієнтів із РС і стравохідно-шлункового переходу I–III стадій не відрізнялися від даних, що одержали інші дослідники. Отримали прийнятні показники післяопераційних ускладнень і летальності, загальної виживаності.

Ключові слова:

рак стравоходу, хірургічне лікування, лимфодиссекція, виживаність.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 448–453

Key words:

esophageal cancer, operative surgical procedures, lymph node excision, survival.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 448–453

Surgical treatment experience for patients with stage I–III esophageal cancer

O. P. Kolesnik, I. P. Kolesnyk, V. V. Kechedzhyev

Today, esophageal cancer (EC) remains a complex oncological problem.

Aim of the work is to assess the survival rates of patients with the I–III stages esophageal cancer and esophagogastric junction.

Materials and methods. 50 patients with the I–III stages EC and esophagogastric junction cancer were operated in the Thoracic Surgery Department of Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary” for the period from 2010 to 2017. The Ivor–Lewis surgery was an operation of choice.

Results. While survival analysis it was noted that the 5-year overall survival rate among operated patients was 40.3 %, median survival made 21.0 months. In the patients with the I–II stages median survival time wasn't reached (more than 50.0 % of patients survived a 5-year follow-up period) and the 5-year overall survival rate made 50.9 % ($P < 0.05$), while in patients with the III stage median survival time made 13.0 months ($P < 0.05$).

Conclusions. The results of the surgical treatment of patients with EC and esophagogastric junction of the I–III stages in the Thoracic Surgery Department of Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary” did not differ from the overall results of this issue studies. At the same time acceptable indications of postoperative complications, mortality and overall survival have been reached.

До настоящего времени рак пищевода (РП) остается сложной проблемой онкологии. Заболеваемость РП отличается в разных странах мира, что может быть отражением различной распространенности факторов риска, использования скрининга и ранней диагностики [1]. К регионам с высоким уровнем заболеваемости относятся Южная и Восточная Африка, Азия [2]. В Европейском Союзе самые высокие показатели заболеваемости отмечены в Нидерландах, Великобритании и Северной Франции. РП занимает 19 место среди наиболее распространенных злокачественных новообразований в Европейском союзе, с ~ 45 000 новых случаев ежегодно [1].

Согласно данным Национального канцер-регистра Украины, стандартизированный показатель (мировой стандарт) заболеваемости РП в 2015 г. составил 2,7 на 100 000 населения [3].

В Запорожской области стандартизированный показатель (мировой стандарт) заболеваемости РП в 2015 г. составил 1,9 на 100 000 населения с преобладанием у мужчин – 3,4 на 100 000 населения (у женщин – 0,9) [3].

По смертности РП занимает шестое место среди всех злокачественных новообразований. Это эндемическое заболевание, чаще диагностируемое в развивающихся странах, где РП является четвертой наиболее распространенной причиной смерти от рака [4].

В период 2000–2009 г. смертность от РП снизилась на 7 % в ЕС – с 5,34 до 4,99 на 100 000 у мужчин и с 1,12 до 1,09 на 100 000 у женщин. Динамика до 2015 г. свидетельствует о постоянном снижении смертности в ЕС среди мужчин и стабильных показателях среди женщин, при этом в 2015 г. уровень смертности составил 4,5 на 100 000 у мужчин (~ 22 300 смертей) и 1,1 на 100 000 у женщин (~ 7400 смертей) [5].

В Украине в 2015 г. стандартизированный показатель смертности (мировой стандарт) от РП составил 2,2 на 100 000 населения [3]. В Запорожской области данный показатель в 2015 г. составил 1,6 на 100 000 населения (мужчины – 3,6, женщины – 0,4) [3].

РП имеет два основных гистологических подтипа: плоскоклеточный рак (ПР) и аденокарцинома (АК) пищевода. АК в 3–4 раза чаще диагностируют у мужчин, чем у женщин; распределение среди мужского и женского пола для ПР более равномерно. ПР – наиболее распространенный гистологический вариант в Восточной Европе и Азии, а АК – в Северной Америке и большинстве стран Западной Европы. Табак и злоупотребление алкоголем являются основными факторами риска развития ПР. Риск развития ПР значительно снижается после прекращения курения, тогда как риск развития АК остается неизменным даже после нескольких лет без курения. Ожирение и высокий индекс массы тела (ИМТ) установлены как главные факторы риска развития АК пищевода. АК преобладает у пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а ПР не ассоциировался с ИМТ.

В настоящее время хирургический – единственный метод лечения, позволяющий у ряда пациентов добиться полного излечения. Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным РП [6].

Приемлемые оперативные методы лечения РП и рака желудочно-пищеводного перехода: Айвора–Льюиса эзофагогастрэктомия (лапаротомия + правосторонняя торакотомия), Мак Киона эзофагогастрэктомия (правосторонняя торакотомия + лапаротомия + шейный анастомоз), минимально инвазивная эзофагогастрэктомия Айвора–Льюиса (лапароскопия + ограниченная правосторонняя торакотомия), минимально инвазивная эзофагогастрэктомия по МакКиону (правосторонняя торакоскопия + ограниченная лапаротомия/лапароскопия), трансхиатальная эзофагогастрэктомия (лапаротомия + шейный анастомоз), роботизированная минимально-инвазивная эзофагогастрэктомия, левосторонние трансторакальные или торакоабдоминальные подходы с анастомозом в груди или шее [7].

Для пластики пищевода используют три кондукта: желудок (наиболее приемлемый), тонкая и толстая кишка [7].

Лимфодиссекция – неотъемлемый этап операции при РП. В 1998 г. японские хирурги H. Ide et al. [8] из Токийского института гастроэнтерологии предложили классификацию лимфодиссекции при данной патологии (рис. 1):

- стандартная 2-зональная (абдоминальная и медиастинальная лимфодиссекция до уровня бифуркации трахеи) – 2S;
- расширенная 2-зональная операция (абдоминальная и билатеральная медиастинальная лимфодиссекция до уровня верхней апертуры) – 2F;
- 3-зональная операция (абдоминальная, билатеральная медиастинальная и шейная лимфодиссекция) – 3F.

Разрабатывать и выполнять операции с 3-зональной лимфодиссекцией при РП японские хирурги начали с 1970 г. (Y. Sannohe et al.). Согласно их данным, 4-летняя выживаемость после 3-зональной лимфодиссекции составила 41,3 % против 21,4 % с 2-зональной лимфодиссекцией [9]. Внедрение 3-зональной лимфодиссекции привело к увеличению 5-летней выживаемости на 10 % [10].

У пациентов, подвергающихся эзофагэктомии без индукционной химиолучевой терапии, необходимо удалить по крайней мере 15 лимфатических узлов для достижения адекватной N стадии. Оптимальное количество узлов после предоперационной химиолучевой терапии неизвестно, хотя рекомендуется аналогичный объем [11].

Послеоперационная лучевая терапия применяется в случае нерадикального удаления опухоли или опухолевого роста в крае отсечения пищевода (R1, R2). Лучевая терапия, полихимиотерапия и химиолучевое лечение приобретают самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности РП и при наличии отдаленных метастазов, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе пациента от оперативного вмешательства. Лучевая и химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения может применяться при локализации опухоли в шейном отделе пищевода.

Хирургическое лечение – терапия выбора при локальной форме рака (сT1-T2 cN0 M0). Недавнее рандомизированное исследование, в котором участвовали

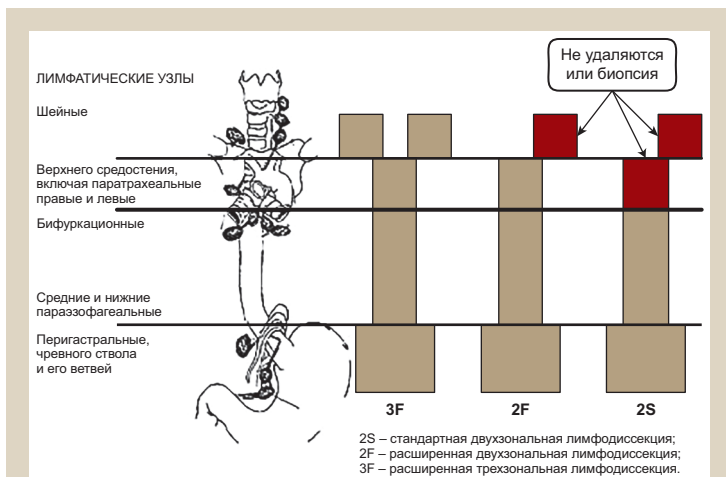


Рис. 1. Классификация лимфодиссекции при раке пищевода (H. Ide et al., 1998).

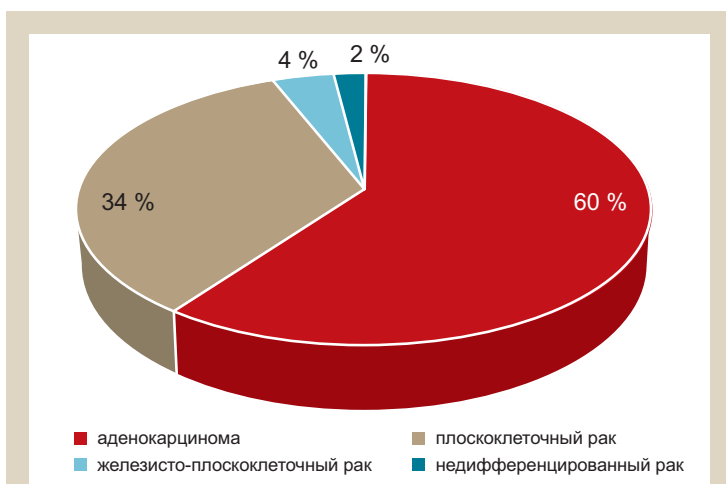


Рис. 2. Распределение пациентов по гистологическому критерию.



Рис. 3. Распределение пациентов по локализации первичной опухоли.

195 пациентов с раком пищевода I и II стадий, показало: по сравнению с только хирургическим вмешательством неоадьювантная химиолучевая терапия по схеме цисплатин + флуороурацил не улучшала показатель резекции R0 или выживаемости, но увеличивала по-

слеоперационную летальность. Результаты этого исследования также предполагают, что только хирургическое вмешательство должно быть рекомендовано в качестве первичного подхода к лечению рака пищевода с T2N0, несмотря на то, что у 50 % пациентов обнаруживают пораженные лимфоузлы во время операции [12,13]. Для пациентов, которые не могут или не хотят проходить хирургическое вмешательство, комбинированная химиолучевая терапия превосходит только лучевую терапию [14]. Четыре курса цисплатина/флуороурацила в сочетании с дозами облучения 50,4 Гр фракциями по 1,8 Гр считаются стандартными для окончательной химиолучевой терапии [15].

При местнораспространенном раке (cT3-T4 или cN1-3 M0) предоперационное лечение (химиолучевая терапия) увеличивает показатели R0 резекции и выживаемости [15,16].

Неоадьювантная химиолучевая терапия с плановой операцией или окончательной химиолучевой терапией с тщательным наблюдением и хирургическим вмешательством при развитии или прогрессировании локального опухолевого процесса [17] может рассматриваться как рекомендуемое итоговое лечение местнораспространенного РР пищевода [16].

На основании последних метаанализов и проспективных рандомизированных контролируемых исследований, периоперационную химиотерапию с режимами, содержащими препараты платины и фторпиримидинов в течение 8–9 недель перед операцией (а также 8–9 недель в послеоперационном периоде, если это возможно), или предоперационную химиолучевую терапию (41,4–50,5 Гр) следует считать стандартом при местнораспространенной АК пищевода, включая рак кардиоэзофагеального перехода Siewert I, II [16,18].

Цель работы

Оценить показатели выживаемости у пациентов с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода I–III стадий.

Материалы и методы исследования

За период с 2010 по 2017 г. в торакальном отделении КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» прооперированы 50 пациентов с РП и раком пищеводно-желудочного перехода I–III стадий.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового критерия ($p < 0,05$). Уровень достоверности составлял 95,0 % и выше.

Среди пролеченных пациентов 39 (78,0 %) мужчин, 11 (22,0 %) женщин. Большинство пациентов пожилого возраста ($n = 33, 66,0 %$).

По гистологическому типу опухоли преобладали аденокарцинома – 30 человек (60,0 %), плоскоклеточный рак – 17 (34,0 %); меньше было железисто-плоскоклеточного рака – 2 (4,0 %), недифференцированного рака – 1 (2,0 %) пациент (рис. 2).

В данной выборке пациентов чаще всего опухоль

локализовалась в желудочно-пищеводном переходе – 24 (48,0 %), средней трети пищевода – 13 (26,0 %), в нижней трети – 13 (26,0 %) больных (рис. 3).

Операция Айвора–Льюиса (лапаротомия и правосторонняя торакотомия с верхним внутривнутриплевральным пищеводно-желудочным анастомозом (на уровне или выше непарной вены) была операцией выбора при хирургическом лечении РП.

Использовали также операцию Гарлока (левосторонняя трансторакальная, или торакоабдоминальная эзофагогастрэктомия). При этом резекцию пищевода осуществляли через левую торакотомию, а пищеводно-желудочный анастомоз формировали в левой грудной полости.

В качестве кондуита оптимальным вариантом считали желудок, проведенный через ложе удаленного пищевода, с формированием пищеводно-желудочного соустья по Давыдову. Это вмешательство обеспечивает онкологическую адекватность резекционного этапа и хорошие функциональные результаты.

Толстокишечная пластика с внутривнутриплевральным анастомозом имела хорошие функциональные результаты как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. У всех прооперированных пациентов отмечена удовлетворительная функция трансплантата.

На абдоминальном этапе во всех случаях выполнена лимфодиссекция в объеме D2. Во время торакального этапа операции при объеме лимфодиссекции 2S выполнили нижнюю медиастинальную лимфодиссекцию до уровня бифуркации трахеи. Объем лимфодиссекции 2F предусматривал также удаление верхних медиастинальных лимфоузлов (верхних параэзофагеальных и паратрахеальных, включая лимфоузлы по ходу правого возвратного нерва).

Операция Льюиса выполнена у 37 (74 %) пациентов с РП (средняя треть – у 11, нижняя треть – у 12, кардиоэзофагеальный переход – у 14), операция Гарлока у 5 больных (10 %) (кардиоэзофагеальный переход). У 8 (16 %) пациентов в связи со значительным распространением опухоли на желудок выполнена гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода и толстокишечной пластикой.

В 2010–2011 гг. на этапе освоения хирургии РП интраоперационная кровопотеря в среднем составляла 1500 мл, что соответствует III степени кровопотери. Последовательная и бережная стандартизация хирургического вмешательства позволила снизить объем кровопотери до 400 мл в 2016–2017 гг., что соответствует I степени кровопотери (рис. 4).

У 4 пациентов (8,0 %) возникли такие послеоперационные осложнения, как перфорация желудка, серома лапаротомной раны и несостоятельность анастомоза (несостоятельность анастомоза возникла у 2 больных – 4,0 %). В послеоперационном периоде умерли 3 пациента (6,0 %), у 1 пациента в раннем послеоперационном периоде возник отек легких, у 2 – несостоятельность пищеводно-толстокишечного анастомоза, что привело к летальному исходу.

Химиолучевая терапия (неoadъювантная – у 3 пациентов, адъювантная – у 8) проведена 11 больным с местнораспространенным РП.

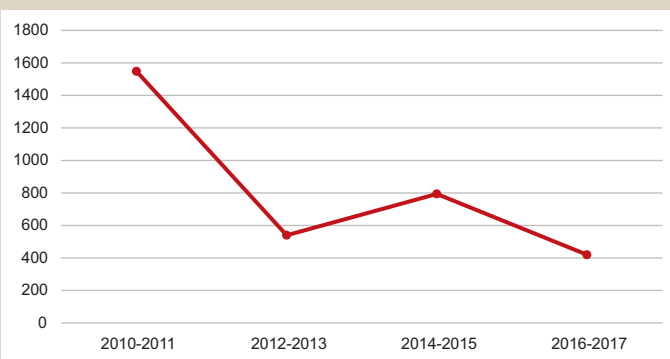


Рис. 4. Оценка степени кровопотери.

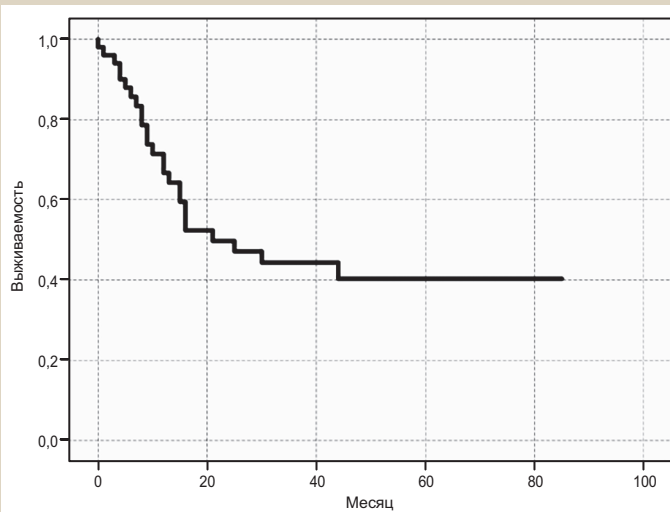


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов.

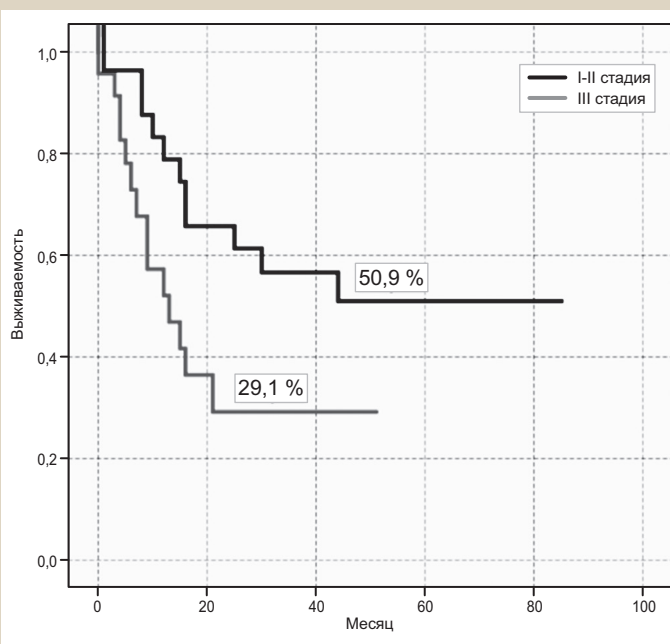


Рис. 6. Выживаемость пациентов с I–III стадиями.

Результаты и их обсуждение

Общая 3-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 44,4 %, медиана выживаемости – 21,0 мес.; общая 5-летняя выживаемость – 40,3 %, медиана – 21,0. Из 50 случаев в течение данного периода наблюдения умерли 25 пациентов (50,0 %) (рис. 5).

I стадия РП диагностирована у 3 (6,0 %) пациентов, II стадия – у 24 (48,0 %), III стадия – у 23 (46,0 %) больных. Анализ выживаемости у пациентов с РП в зависимости от стадии заболевания показал, что 3-летняя выживаемость у пациентов с I и II стадией составила 56,6 %, а с III стадией – 29,1 % ($p < 0,05$). Медиана выживаемости для всех пациентов составила 21 месяц.

При анализе 5-летней выживаемости установлено: медиана выживаемости у пациентов с I–II стадиями не достигнута (более чем 50,0 % пациентов пережили 5-летний период наблюдения), общая 5-летняя выживаемость при этом составила 50,9 % ($p < 0,05$), а у пациентов с III стадией медиана выживаемости – 13,0 месяцев ($p < 0,05$) (рис. 6).

Исследование показало, что хирургическое лечение больных РП I–III стадий – безопасный и эффективный метод, позволяет достичь общую пятилетнюю выживаемость на уровне 40,3 %, а у пациентов с I–II стадией РП позволяет пережить пятилетний рубеж в 50,9 % случаев. Послеоперационные осложнения возникли у 8,0 % больных, несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 2 случаях и послужила причиной смерти этих пациентов.

Мировые данные по выживаемости пациентов после радикальных операций неоднозначны и противоречивы. По данным С. Д. Фокеева и соавт., после R0 резекции 1 год пережили 58,0 % пациентов, 2 года – 44,0 %, 3 года – 32,0 %, 5 лет – 24,0 % больных. Трехлетний безрецидивный период наблюдали у 35,5 % пациентов [19].

Р. В. Хайрулдинов проследил результаты у 134 оперированных в срок от 3 мес. до 3 лет и установил, что 3-летняя выживаемость составила 34,0 %, рецидив опухоли отмечен у 4,0 % [20].

По данным М. И. Давыдова и соавт., на повышение выживаемости после радикальной резекции влияют многие факторы, в том числе тщательное соблюдение принципов абластики и футлярности, выполнение адекватной лимфодиссекции [19]. Авторы, сопоставляя разные группы больных, указывают, что общая однолетняя выживаемость после оперативного лечения составила 68,1 % и 58,9 %, двухлетняя – 62,2 % и 37,3 %, трехлетняя – 49,7 % и 31,4 % соответственно [21]. Ссылаясь на Т. Nishimaki et al., М. И. Давыдов пишет о 5-летней выживаемости после операции у 71,8 % больных без метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0) [22]. Пятилетняя выживаемость у прооперированных пациентов с РП при N0 составила 54,8 %, а при N1 – 12,9 % [22].

М. И. Давыдов и соавт. указывают, что после радикального хирургического вмешательства общая 5-летняя выживаемость остается низкой и составляет в среднем 20,0–27,0 % вне зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов [22].

По данным разных авторов, после расширенной операции Льюиса 5-летняя выживаемость при III ст. составляет 26,7 %, а при IV ст. – 0 % [22].

В. И. Чиссов и С. Л. Дарьялова указывают: 5-летняя выживаемость после радикальной операции составляет 35,0–40,0 % [23]. При хирургическом лечении РП 5-летний срок переживают всего 25,0–35,0 % оперированных, в том числе после радикальной операции – 48,8 % больных, а после паллиативных – 4,9 %. При комбинированном лечении 5 лет переживают 13,9–40,0 % больных. При комплексном лечении после радикальных операций более 5 лет живут 57,1 % [24].

Выводы

1. Хирургический метод лечения является основным при резектабельном раке пищевода.
2. Комбинированное лечение позволяет увеличить показатели выживаемости пациентов относительно только хирургического лечения.
3. Радикальный характер резекции с адекватным оперативным доступом, необходимым объемом лимфодиссекции, правильной тактикой и профессионализмом хирурга позволяет достичь хороших показателей выживаемости больных с РП на ранних стадиях заболевания.
4. Результаты хирургического лечения пациентов с РП и пищеводно-желудочного перехода I–III стадий в торакальном отделении КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» не отличались от данных других исследований. При этом достигнуты приемлемые показатели послеоперационных осложнений и летальности, общей выживаемости.
5. Обеспечение хорошего функционального результата и качества жизни должно быть целью потенциально радикального оперативного вмешательства при данном заболевании.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Колесник А. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. отделением торакальной хирургии, КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер», Украина.

Колесник И. П., канд. мед. наук, онкохирург, КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер», Украина. Кечеджиев В. В., студент 6 курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Колеснік О. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, зав. відділення торакальної хірургії, КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер», Україна.

Колесник І. П., канд. мед. наук, онкохірург, КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна. Кечеджійєв В. В., студент 6 курсу I медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Head of the Thoracic Surgery Department, Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary", Ukraine. Kolesnyk I. P., MD, PhD, Oncosurgeon, Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary", Ukraine. Kechedzhiyev V. V., Sixth Year Student, I Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 05.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 19.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.11.2017

Список литературы

- [1] Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al. // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – P. 1374–1403.
- [2] Pickens A. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer / A. Pickens, M.B. Orringer // *Ann Thorac Surg*. – 2003. – Vol. 76. – Issue 4. – S1367–1369.
- [3] Рак в Україні, 2015–2016 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. – К., 2017. – №18. – С. 24–25.
- [4] Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, et al. // *CA Cancer J Clin*. – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
- [5] Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015 / C. Castro, C. Bosetti, M. Malvezzi et al. // *Ann Oncol*. – 2014. – Vol. 25. – P. 283–290.
- [6] Ellis F.H.J. Standard resection for cancer of the esophagus and cardia / F.H.J. Ellis // *Surg. Oncol. Clin. North. Am.* – 1999. – №8. – P. 279–294.
- [7] NCCN Guidelines Version 2.2017 / Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. – P. 39.
- [8] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008 / American Cancer Society. – Atlanta, 2008.
- [9] Bumm R. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cells esophageal carcinoma: How mach in necessary / R. Bumm, J. Wong // *Dis. Esoph.* – 1994. – Vol. 7. – P. 151–155.
- [10] Collard J.M. The stomach an esophageal substitute after total or subtotal esophagectomy / M.J. Collard // *Univer Catholique de Louvan. Faculte de Medicine*, 1997. – 167 p.
- [11] Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer / N.P. Rizk, H. Ishwaran, T. Rice, et al. // *Ann Surg*. – 2010. – Vol. 251. – P. 46–50.
- [12] Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC0901 / C. Mariette, L. Dahan, F. Mornex, et al. // *J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32. – P. 2416–2422.
- [13] Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study / S.R. Markar, C. Gronnier, A. Pasquer, et al. // *Eur J Cancer*. – 2016. – Vol. 56. – P. 59–68.
- [14] Brusselaers N. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis / N. Brusselaers, F. Mattsson, J. Lagergren // *Gut*. – 2014. – Vol. 63. – P. 1393–1400.
- [15] Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans, A. Cervantes, et al. // *Ann Oncol*. – 2013. – Suppl 6. – vi51–6.
- [16] Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis / K.M. Sjoquist, B.H. Burmeister, B.M. Smithers, et al. // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12. – Issue 7. – P. 681–692.
- [17] Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? / S. Markar, C. Gronnier, A. Duhamel, et al. // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33. – Issue 33. – P. 3866–3873.
- [18] Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer / M. Kranzfelder, T. Schuster, H. Geinitz, et al. // *Br J Surg*. – 2011. – Vol. 98. – Issue 6. – P. 768–783.
- [19] Зависимость продолжительности жизни больных при раке пищевода от выбора лечения / С.Д. Фокеев, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев и др. // *Проблемы клинической медицины*. – 2006. – №3. – С. 50–53.
- [20] Хайруддинов Р.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения рака пищевода / Р.В. Хайруддинов // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2006. – №3. – Т. 165. – С. 48–51.
- [21] Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди, М.Д. Тер-Ованесов, Б.Е. Полоцкий // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – №14. – С. 1006–1015.
- [22] Чиссов В.И. Онкология / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
- [24] Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода / А.С. Мамонтов // *Фактическая онкология*. – 2003. – Т. 4. – №2. – С. 76–82.
- [2] Pickens, A., & Orringer, M. B. (2003) Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 76(4), S1367–1369. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01202-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01202-5).
- [3] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Hulak, L. O., et al (2017) Rak v Ukraini, 2015–2016 [Cancer in Ukraine, 2015–2016]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 18, 24–25. [in Ukrainian].
- [4] Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
- [5] Castro, C., Bosetti, C., Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, E., et al. (2014) Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*, 25, 283–290. doi: 10.1093/annonc/mdt486.
- [6] Ellis, F. H. J. (1999). Standard resection for cancer of the esophagus and cardia. *Surg. Oncol. Clin. North. Am*, 8, 279–294.
- [7] NCCN Guidelines Version 2.2017. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, 39.
- [8] American Cancer Society (2008). American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta.
- [9] Bumm, R., & Wong, J. (1994). More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cells esophageal carcinoma: How mach in necessary. *Dis. Esoph*, 7, 151–155.
- [10] Collard, J. M. (1997). *The stomach an esophageal substitute after total or subtotal esophagectomy*. Univer Catholique de Louvan. Faculte de Medicine.
- [11] Rizk, N. P., Ishwaran, H., Rice, T. W., Chen, L. Q., Schipper, P. H., Kesler, K. A., et al. (2010) Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*, 251, 46–50. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee.
- [12] Mariette, C., Dahan, L., Mornex, F., Maillard, E., Thomas, P. -A., Meunier, B., et al. (2014) Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC0901. *J Clin Oncol*, 32, 2416–2422.
- [13] Markar, S. R., Gronnier, C., Pasquer, A., Duhamel, A., Beal, H., Théreaux, J., et al. (2016) Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer*, 56, 59–68. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.024.
- [14] Brusselaers, N., Mattsson, F., & Lagergren, J. (2014) Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 63, 1393–1400. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306074.
- [15] Stahl, M., Mariette, C., Haustermans, K., Cervantes, A., & Arnold, D. (2013) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 6, vi51–6. doi: 10.1093/annonc/mdt342.
- [16] Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcberg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., & Gebski, V. (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 12(7), 681–692. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
- [17] Markar, S., Gronnier, C., Duhamel, A., Pasquer, A., Théreaux, J., du Rieu, M. C., et al. (2015) Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol*, 33(33), 3866–3873. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9092.
- [18] Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H., & Büchler, P. (2011) Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*, 98(6), 768–783. doi: 10.1002/bjs.7455.
- [19] Фокеев, С. Д., Шойхет, Я. Н., Лазарев, А. Ф., et al. (2006). Zavisimost' prodolzhitel'nosti zhizni bol'nykh pri rake pishchevoda ot vybora lecheniya [Dependence of life expectancy of patients with esophageal cancer from the choice of treatment]. *Problemy klinicheskoy mediciny*, 3, 50–53. [in Russian].
- [20] Khajrudinov, R. V. (2006). Sovremennyye principy diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya raka pishhevoda [Modern principles of diagnosis and surgical treatment of cancer of the esophagus]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 165(3), 48–51. [in Russian].
- [21] Davydov, M. I., Stilidi, I. S., Bokhyan, V. Yu., Suleimanov, E. A., Tryakin, A. A., Kononets, P. V., & Tyulyandin, S. A. (2005). Promezhutochnyye rezul'taty primeneniya predoperacionnoy khimioterapii i rasshirennoy subtotal'noy rezekcii pishhevoda pri rake [Intermediate results of the use of preoperative chemotherapy and extended subtotal resection of the esophagus in cancer]. *Annaly khirurgii*, 3, 27–32. [in Russian].
- [22] Davydov, M. I., Stilidi, I. S., Ter-Ovanesov, M. D., & Polockij, B. E. (2006). Rak pishhevoda: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu [Esophageal cancer: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 14, 1006–1015. [in Russian].
- [23] Chissov, V. I., & Dar'yalova, S. L. (2007). *Onkologiya [Oncology]*. Moscow : [in Russian].
- [24] Mamontov, A. C. (2003). Kombinirovannoe lechenie raka pishhevoda [Combined treatment of esophageal cancer]. *Fakticheskaya onkologiya*, 4, 2(14), 76–82. [in Russian].

References

- [1] Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H., et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49(6), 1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

Диагностика и методы эндоскопического лечения послеожоговых стриктур пищевода

А. В. Клименко¹, В. Н. Клименко¹, А. М. Киосов^{1,2}, С. Н. Гулевский², В. В. Кечеджиев¹

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²КУ УНМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, Украина

Ключевые слова:

стеноз пищевода, стриктура пищевода, эндоскопическая баллонная гидродилатация, инъекции глюкокортико-стероидов.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 454–458

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132113

E-mail: kioskow015@gmail.com

Приведены результаты диагностики и описана методика эндоскопического лечения химических ожогов пищевода. Описаны этиопатогенетические аспекты развития химического ожога пищевода в зависимости от повреждающего вещества, действия синтетических гормонов на пищевод при ожоге, приведена модифицированная классификация заболевания и его последствий. Отдельно выделены клинические проявления заболевания и результаты эндоскопического лечения химических послеожоговых стриктур пищевода. Освещены индивидуальные подходы к медикаментозному и эндоскопическому лечению пациентов с химическими ожогами пищевода в зависимости от повреждающего агента, времени взаимодействия слизистой оболочки пищевода с химическим веществом и дальнейшее ведение этих пациентов.

Цель работы – оценить результаты эндоскопического лечения постожоговых стриктур пищевода, в процессе которого применяли баллонную пневмо- и гидродилатацию ожоговых стриктур пищевода, с подслизистым введением глюкокортико-стероида после дилатации.

Материалы и методы. Использовано высокотехнологическое эндоскопическое оборудование FUJINON EPX 4450 с высоким разрешением визуализации HDTV, узкоспектральной цифровой хромоскопией (FICE). Эндоскопическое исследование включало оценку состояния слизистой пищевода (наличие эрозий, язв), центричности и эксцентричности сужения пищевода, определение диаметра стриктуры, возможности, целесообразности и этапности эндоскопического лечения. Всем пациентам выполнили баллонную пневмо- и гидродилатацию, не извлекая баллона, а только меняя подачу воздуха и воды. После дилатации в места разрывов вводили инъекционным способом синтетический гормон «Флостерон» (2 мл) в подслизистую оболочку для торможения и уменьшения образования фибробластов, что снижало риск выраженного рубцевания слизистой оболочки пищевода.

Выводы. Эндоскопическая комбинированная баллонная дилатация послеожоговых стриктур пищевода на основе разработанных показаний и технических аспектов выполнения – эффективный и достаточно безопасный метод лечения.

Ключові слова:

стеноз стравоходу, стриктура стравоходу, ендоскопічна балонна гідродилатація, ін'єкція глюкокортико-стероїдів.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 454–458

Key words:

esophageal stenosis, esophageal stricture, endoscopic balloon hydrodilatation, injection steroid drugs.

Діагностика та методи ендоскопічного лікування післяопікових стриктур стравоходу

А. В. Клименко, В. М. Клименко, А. М. Киосов, С. Н. Гулевський, В. В. Кечеджиев

Наведені результати діагностики та описана методика ендоскопічного лікування хімічних опіків стравоходу. Представлені етіопатогенетичні аспекти розвитку хімічного опіку стравоходу залежно від діючої речовини, вплив синтетичних гормонів на стравохід при опіках, наведена сучасна модифікована класифікація захворювання та його наслідків. Окремо виділені клінічні прояви захворювання та результати ендоскопічного лікування хімічних післяопікових стриктур стравоходу. Висвітлені індивідуальні підходи до медикаментозного та ендоскопічного лікування пацієнтів із хімічними опіками стравоходу залежно від хімічної речовини, часу взаємодії слизової оболонки стравоходу з хімічною речовиною та ведення цих пацієнтів.

Мета роботи – оцінювання результатів ендоскопічного лікування хімічного опіку стравоходу, під час якого використовували баллонну пневмо- та гідродилатацію опікових стриктур стравоходу з підслизовим введенням глюкокортико-стероїдів після дилатації.

Матеріали та методи. Використовували високотехнологічне ендоскопічне обладнання FUJINON EPX 4450 із високою розподільною здатністю HD TV, вузькополосною цифровою хромоскопією (FICE). Ендоскопічне дослідження включало ендоскопічне оцінювання стану слизової оболонки стравоходу (наявність ерозій, виразок), центричності та ексцентричності звуження стравоходу, визначення діаметра стриктури, можливості, доцільності та етапності ендоскопічного лікування. Усім пацієнтам виконали балонну пневмо- та гідродилатацію, не змінюючи балонний катетер, а тільки замінюючи повітря на воду. Після дилатації в місце розриву ін'єкційним способом вводили синтетичний гормон «Фластерон» (2 мл) у підслизову оболонку стравоходу для уповільнення та зменшення утворення фібробластів, що знижувало ризик вираженого рубцювання слизової оболонки стравоходу.

Висновки. Ендоскопічна комбінована балонна дилатація опікових стриктур стравоходу на основі розроблених показників і технічних аспектів виконання є ефективним і безпечним методом лікування.

Diagnostics and methods of endoscopic treatment of post-caustic esophageal strictures

A. V. Klymenko, V. M. Klymenko, O. M. Kiosov, S. M. Gulevskiy, V. V. Kechedzhiev

The article deals with stricture subsequent to esophageal corrosive injury and describes endoscopic treatment results and diagnostic methods. Etiologic and pathogenetic aspects of the esophageal corrosive injury development depending on damaging substance were reported and steroid endotherapy results considering modern classification were given. Clinical peculiarities of the disease were singled out according to endoscopic treatment results. Individual approaches to endoscopic and drug therapy in patients with caustic esophageal injury were covered depending on damaging substance and exposure time as well as postoperative follow-up of these patients.

The aim of the study was to evaluate the results of endoscopic treatment of post corrosive esophageal strictures using pneumatic balloon and hydro-balloon dilatation with subsequent glucocorticosteroid drug submucosal injection.

Material and methods. High-technology video endoscope system FUJINON EPX 4450 with HDTV imaging and digital chromoendoscopy Flexible spectral Imaging Color Enhancement (FICE) were used. Endoscopic examination included a detailed assessment of the esophageal mucosa condition (the presence of erosions, ulcers), centric or eccentric narrowing of the esophagus, the diameter of stricture determination, the possibility, feasibility and the staged manner of endoscopic treatment.

Result and discussion. All patients underwent pneumatic balloon and then hydro-balloon dilatation without the balloon removing, but only changing air and water supply. The synthetic hormone Flosteron (2 ml) was injected into the submucosal layers of the fracture sites after dilatation in order to inhibit and decrease fibroblasts formation, which reduced the risk of the esophagus mucous membrane severe scarring.

Conclusions: Endoscopic combined balloon dilatation in post corrosive esophageal strictures based on developed indications and technical aspects of performance is an effective and sufficiently safe method of treatment.

Рубцовые сужения пищевода, развившиеся в результате химических ожогов, относятся к числу тяжелых осложнений, приводящих к значительным нарушениям гомеостаза больных, которые выражаются в расстройствах водно-электролитного, жирового, белкового, витаминного и других видов обменных процессов в организме и нередко заканчиваются алиментарной дистрофией и алиментарным истощением пострадавших [1,3,4].

История лечения больных с ожоговыми повреждениями пищевода превышает 200 лет. Лечение ожоговых стриктур пищевода относится к наиболее сложным проблемам хирургии органов пищеварения. До 87 % больных с ожогами пищевода составляют люди трудоспособного и молодого возраста, у 55 % из них химический ожог пищевода происходит случайно. Среди всех заболеваний пищевода частота данной патологии у взрослых достигает 20–30 %. В 20–25% случаев ожог возникает у мужчин, получивших травму в состоянии алкогольного опьянения. С суицидальной целью химические жидкости чаще принимают женщины в возрасте до 35 лет. Воздействие агрессивных сред на слизистую оболочку пищевода обусловлено химическими свойствами, концентрацией и количеством реагента, резорбтивным действием и реактивностью организма, временем его воздействия на слизистую оболочку пищевода.

С. Belinoff (1940) предложил классифицировать течение ожога поэтапно и выделил 4 стадии процесса: 1 стадия – некроз слизистой оболочки, 2 стадия – изъязвление, 3 стадия – образование грануляций, 4 стадия – рубцевание [2,3,5].

М. А. Сапожникова (1978) выделила 4 периода течения химического ожога пищевода: 1 период – острый коррозийный эзофагит, развивается в течение первой недели после ожога, на слизистой оболочке определяются рыхлые наслоения, резкая отечность; 2 период – развивается хронический эзофагит, начиная со второй недели поражения пищевода, на отечной слизистой оболочке появляются язвы; 3 период – формирование стриктуры пищевода, через 2–4 месяца после ожога; 4 период – развитие поздних осложнений через 10–12 месяцев с вероятностью полной облитерации просвета пищевода.

В. А. Глотов (1982), учитывая изменения в пищеводе при химических ожогах, выделил 3 стадии клинического течения ожоговой болезни: 1 стадия – шок и ожоговая токсемия (длительность – 1–2 недели); 2 стадия – ожо-

говое истощение (1,0–1,5 месяца); 3 стадия – различные дискинезии пищевода с дисфагией функционального и смешанного генеза, механического происхождения.

Цель работы

Оценить результаты эндоскопического лечения химических повреждений пищевода (баллонная дилатация, стентирование и электрохирургическое рассечение рубцовой ткани) для восстановления проходимости пищевода, а также применение эндоскопической инъекционной терапии (введение синтетических гормонов «Фластерон» в область ожогового повреждения) для уменьшения процессов рубцевания.

Материалы и методы исследования

В период с 2015 по 2017 г. в КУ УНМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, в центре лечебной и диагностической эндоскопии проведена эндоскопическая баллонная дилатация пищевода у 10 пациентов с послеожоговыми стриктурами в сроке от 5 месяцев до 1 года после ожоговой травмы. Основной причиной обращения всех больных за медицинской помощью была дисфагия, которая у большинства пациентов развилась спустя 2–3 недели после ожоговой травмы. Для определения выраженности дисфагии придерживались шкалы Vown (от 0 до 4 баллов), где нормальное глотание (без затруднений) – 0 баллов; 1 балл – эпизоды затруднения приема твердой пищи; 2 балла – питание полужидкой пищей; 3 балла – питание только жидкой пищей; 4 балла – невозможность проглотить слюну [4]. Среди пациентов были 6 мужчин и 4 женщины в возрасте от 20 до 60 лет. Все пациенты трудоспособного возраста, требующие медико-социальной реабилитации. Пациенты разделены на 2 группы по времени от момента ожоговой травмы и степени дисфагии. В первую группу вошли 5 пациентов с ожоговым повреждением пищевода через 2–4 месяца от момента травмы, степень дисфагии – 1–2 балла. Во второй группе – 5 пациентов, обратившихся в клинику через 4–7 месяцев после ожога пищевода, степень дисфагии – 3–4 балла. Всем пациентам до начала эндоскопического лечения провели рентгенографическое исследование пищевода с водорастворимым контрастом «Триомбрат» для установления протяженности повреждения, степени сужения, мотильной активности пищевода и его проходимости. Эндоскопическое исследование включало оценку состояния

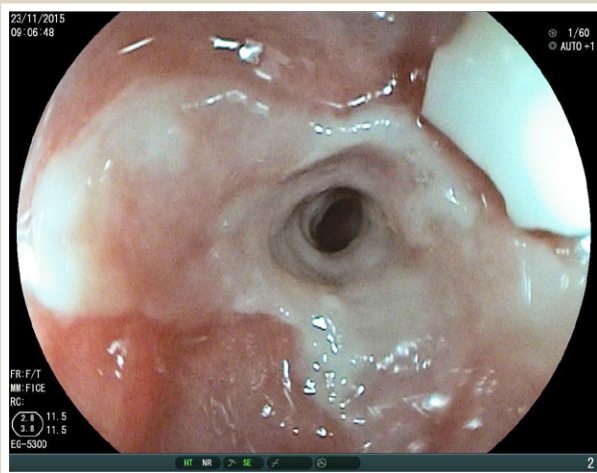


Рис. 1. Химический ожог пищевода до дилатации.

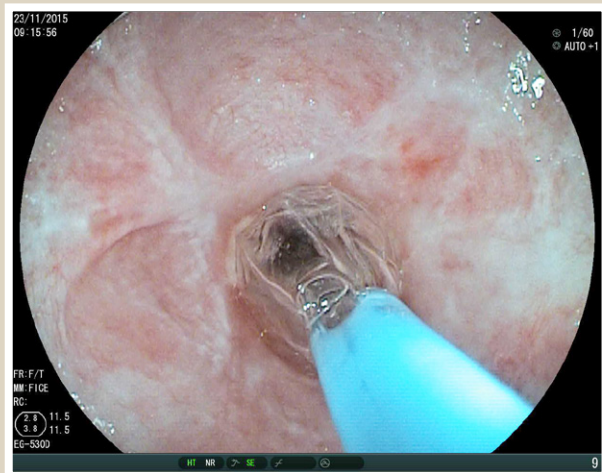


Рис. 2. Момент дилатации ожоговой стриктуры пищевода.

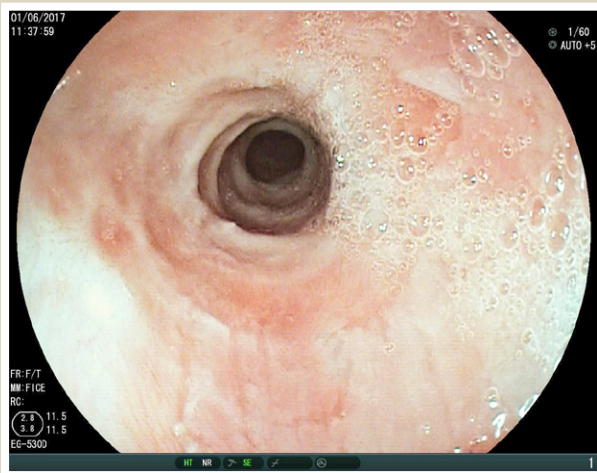


Рис. 3. Состояние пищевода после 6 сеансов дилатации.

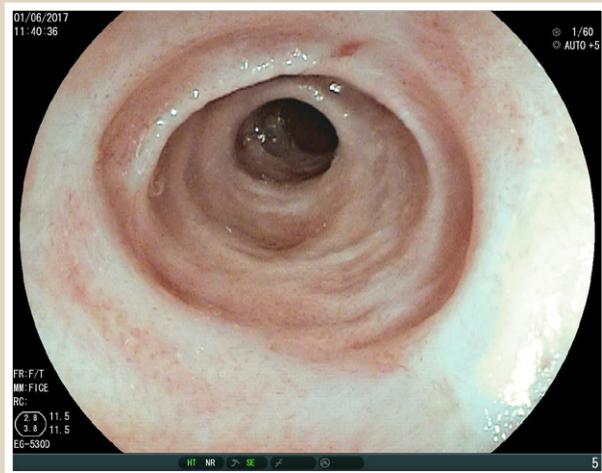


Рис. 4. Пройодимость пищевода восстановлена.

слизистой пищевода (наличие эрозий, язв), центричности и эксцентричности сужения пищевода, определение диаметра стриктуры, возможности, целесообразности и этапности эндоскопического лечения [4,6–10].

Результаты и их обсуждение

В первой группе всем пациентам выполнили баллонную пневмо- и гидродилатацию, не извлекая баллона, а только меняя подачу воздуха и воды. После дилатации в места разрывов инъекционным способом вводили синтетический гормон «Флостерон» (2 мл) в подслизистую оболочку для торможения и уменьшения образования фибробластов, что снижало риск выраженного рубцевания слизистой оболочки пищевода. Потребовалось от 2 до 4 сеансов баллонной дилатации с применением специальных баллонных катетеров фирмы «M.I.Tech», при этом все процедуры дилатации выполняли под визуальным эндоскопическим контролем с использованием видеэндоскопического процессора FUJINON EPX 4450HD и видеэндоскопа FUJINON EG 590ZW (рис. 1–4).

Во второй группе баллонная дилатация также выполнена всем пациентам. У 3 больных не получили

положительный эффект, что потребовало дополнительных методов эндоскопического лечения: электрохирургическое рассечение стриктур + баллонная дилатация + введение гормона «Флостерона». Для этого потребовалось проведение от 3 до 6 сеансов эндоскопического лечения. Одному из пациентов произведено стентирование пищевода (применяли нитиновый полностью покрытый пищеводный стент с длиной рабочей части 8 см, диаметром 1,5 см), другой больной был направлен в хирургическое отделение для выполнения оперативного вмешательства – толстокишечной пластики пищевода.

Распределение больных по протяженности стриктур после рентгенологического метода исследования: до 8 см – 3, до 5 см – 5, стриктуры физиологических сужений – 2 пациента. В таблице 1 приведены диаметр стриктуры и степень дисфагии у больных до эндоскопической дилатации.

Несмотря на протяженность стриктур и очень незначительный диаметр просвета в этой зоне, удалось произвести дилатацию почти всех стриктур с применением баллонных катетеров длиной 8 см, диаметром 1,8 см.

В клинике предложена визуально-прогностическая оценка эндоскопического лечения стриктур с примене-

нием комбинированного метода баллонной дилатации. Пневмодилатацию производили при эластичности и хорошей податливости стриктур (на основании положительных результатов отдавали предпочтение этому методу), а при неэффективности пневмодилатации – постепенный переход к выполнению гидродилатации (табл. 2).

В процессе длительного этапного эндоскопического лечения не было случаев перфорации пищевода.

Эндоскопическая процедура комбинированной баллонной дилатации послеожоговых стриктур пищевода на основе разработанных показаний и технических аспектов выполнения – эффективный и достаточно безопасный метод лечения.

Выводы

1. Баллонная дилатация может применяться для лечения послеожоговых стриктур пищевода как достаточно безопасный метод с хорошими результатами у пациентов, с момента травмы которых прошло от 3 до 6 месяцев.

2. Эндоскопическая баллонная дилатация рубцово суженных участков пищевода после ожоговой травмы в период до 6 месяцев наиболее эффективна, так как в течение этого периода соединительная ткань еще продолжает формироваться, остается достаточно эластичной и поддается растяжению.

3. Дополнительное введение глюкокортикостероидов позволяет добиться хороших результатов в виде уменьшения агрессивности слизистой оболочки пищевода к процессу рубцевания и развития эластичной рубцовой ткани.

4. Лечение рубцовых послеожоговых стриктур пищевода следует начинать с эндоскопических методов, которые в большинстве случаев позволяют восстановить проходимость, при этом эффективность эндоскопического лечения зависит от характера самой стриктуры, длительности ее существования и напрямую связана с соблюдением принципов последовательности и постепенности, что позволяет минимизировать количество осложнений.

Перспективы дальнейших исследований. За всю историю развития внутривидеоскопической эндоскопии предложено множество технологий малоинвазивного лечения больных с ожоговыми стриктурами пищевода, которые имеют свои достоинства и недостатки. Требуется дальнейшее изучение и совершенствование эндоскопических методов лечения в комбинации с локальным действием фармпрепаратов.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Хірургічні (відкриті, лапароскопічні втручання) та ендоскопічні методи лікування захворювань органів черевної порожнини, стравоходу з розробкою і впровадженням нових способів та використанням ендосонаграфічних, ендovasкулярних технологій з оцінкою якості життя» № держреєстрації 0117U006964 (2017–2021).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Таблиця 1. Діаметр стриктури і ступінь дисфагії у больних до ендоскопічної дилатації

Діаметр стриктури до дилатації	Ступінь дисфагії	Кількість пацієнтів
0,5 см	III	3
0,7–0,8 см	II	5
0,9 см	I	2

Таблиця 2. Баллонна дилатація стриктур

Діаметр пищевода, досягнутий дилатацією	Ступінь дисфагії після дилатації	Кількість больних
0,9 см	II	3
1,1–1,5 см	I	6
>1,5 см	0	1

Сведения об авторах:

Клименко А. В., д-р мед. наук, профессор каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Клименко В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Киосов А. М., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, врач-эндоскопист, КУ УНМЦ «Университетская клиника» ЗГМУ, Украина.

Гулевский С. Н., врач высшей категории, зав. отделением диагностической и лечебной эндоскопии, КУ УНМЦ «Университетская клиника» ЗГМУ, г. Запорожье.

Кечеджиев В. В., студент 6 курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Киосов О. М., ассистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, лікар-ендоскопист, КЗ ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, Україна.

Гулевський С. М., лікар вищої категорії, зав. відділення діагностичної та лікувальної ендоскопії, КЗ ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, Україна.

Кечеджиев В. В., студент 6 курсу I медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Klymenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kiosov O. M., MD, Assistant, Department of Facultative Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Endoscopist, Department of Treatment and Diagnostic Endoscopy, MI ERMС “University Clinic”, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Gulevskiy S. M., MD, High Level Certificate Physician, Head of the Department of Treatment and Diagnostic Endoscopy, MI ERMС “University Clinic”, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kechedzhyev V. V., Sixth Year Student, I Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2018

Список литературы

- [1] Годжелло Э.А. Современная тактика и результаты 20-летнего опыта эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода / Э.А. Годжелло, Ю.И. Галлингер // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – №1. – С. 5–10.
- [2] Джафаров Ч.М. Хирургическое лечение рубцовой стриктуры пищевода и желудка после химического ожога / Ч.М. Джафаров, Э.Ч. Джафаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №1. – С. 25–28.
- [3] Климашевич А.В. Результаты миниинвазивного лечения постожоговых рубцовых стриктур пищевода / А.В. Климашевич // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского. – 2014. – №3. – С. 99–104.
- [4] Королева М.П. Диагностика и лечение ожоговых сужений пищевода и желудка / М.П. Королева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 245 с.
- [5] Мяукина Л.М. Алгоритм диагностики и лечения больных послеожоговыми рубцовыми сужениями пищевода / Л.М. Мяукина, А.В. Филин // 7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии : сб. тез. / под ред. проф. Ю.И. Галлингера. – М., 2003. – С. 258–260.
- [6] Оптимальный способ бужирования пищевода при послеожоговых рубцовых стриктурах / А.В. Климашевич, В.И. Никольский, В.А. Назаров и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – С. 88–91.
- [7] Сапегина Ф.З. Оптимальные сроки баллонной дилатации при химическом ожоге пищевода (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / Ф.З. Сапегина. – М., 2005. – 80 с.
- [8] Lew R.J. A review of endoscopic methods of esophageal dilation / R.J. Lew, M.L. Kochman // J Clin Gastroenterol. – 2002. – №35. – P. 117–126.
- [9] Management of corrosive injuries of the upper gastrointestinal tract. Our experience in 58 patients / U. Robustelli, R. Bellotti, F. Scardi, et al. // G. Chir. – 2011. – Vol. 32. – №4. – P. 88–93.
- [10] Siersema P.D. Dilation of refractory benign esophageal strictures / P.D. Siersema, L.R. de Wijkerslooth // Gastrointestinal endoscopy. – 2009. – Vol. 70. – №5. – P. 1000–1012.

References

- [1] Godzhello, E. A., & Gallinger, Yu. I. (2007) Sovremenaya taktika i rezul'taty 20-letnego opyta e'ndoscopicheskogo lecheniya rubcovykh stenozov pishchevoda [Current Tactics and Results of 20-years Experience of Endoscopic Treatment of Scar Esophageal Steanoses]. *Viestnik khirurgicheskoy gastroe'nterologii*, 1, 5–10. [in Russian].
- [2] Dzhafarov, Ch. M., & Dzhafarov, E. Ch. (2007) Khirurgicheskoe lechenie rubcovoy striktury pishchevoda i zheludka posle khimicheskogo ozhoga [Surgical treatment of cicatricial stricture of the esophagus and stomach after chemical burn]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 1, 25–28. [in Russian].
- [3] Klimashevich, A. V. (2014) Rezul'taty miniinvazivnogo lecheniya postozhogovykh rubcovykh striktur pishchevoda [The results of mini-invasive treatment of post-burn cicatricial strictures of the esophagus]. *Klinicheskaya i e'ksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akademika B.V. Petrovskogo*, 3, 99–104. [in Russian].
- [4] Koroleva, M. P. (2009) *Diagnostika i lechenie ozhogovykh suzhenij pishchevoda i zheludka [Diagnosis and treatment of burns of the esophagus and stomach]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].
- [5] Myaukina, L. M., & Filin, A. V. (2003) Algoritm diagnostiki i lecheniya bol'nykh posleozhogovymi rubcovymi suzheniyami pishchevoda [Algorithm for diagnosis and treatment of patients with post-burn cicatricial narrowing of the esophagus]. Abstracts of Papers of the 7th Moscow International Congress on Endoscopic Surgery. U.I. Gallinger (Ed), (S. 258–260). Moscow. [in Russian].
- [6] Klimashevich, A. V., Nikolskiy, V. I., Nazarov, V. A., Bogonina, O. V., & Shabrov, A. V. (2013) Optimal'nyi sposob buzhirovaniya pishchevoda pri posleozhogovykh rubcovykh strikturakh [Optimal method of bougienage post-burn cicatricial esophageal strictures]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 3, 88–91. [in Russian].
- [7] Sapagina, F. Z. (2005) *Optimal'nye sroki ballonnoj dilatacii pri khimicheskome ozhoge pishchevoda (e'ksperimental'noe issledovanie)* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Optimum periods of balloon dilatation in case of chemical burn of the esophagus (experimental study)] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
- [8] Lew, R. J., & Kochman, M. L. (2002) A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *J Clin Gastroenterol.*, 35, 117–126. doi: 10.1097/00004836-200208000-00001.
- [9] Robustelli, U., Bellotti, R. Scardi, F., Fortunato Armellino, M., De Masi, A., Forner, A. L., et al. (2011) Management of corrosive injuries of the upper gastrointestinal tract. Our experience in 58 patients. *G. Chir.*, 32(4), 88–93.
- [10] Siersema, P. D., & de Wijkerslooth, L. R. (2009) Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointestinal endoscopy.*, 70(5), 1000–1012. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.004.